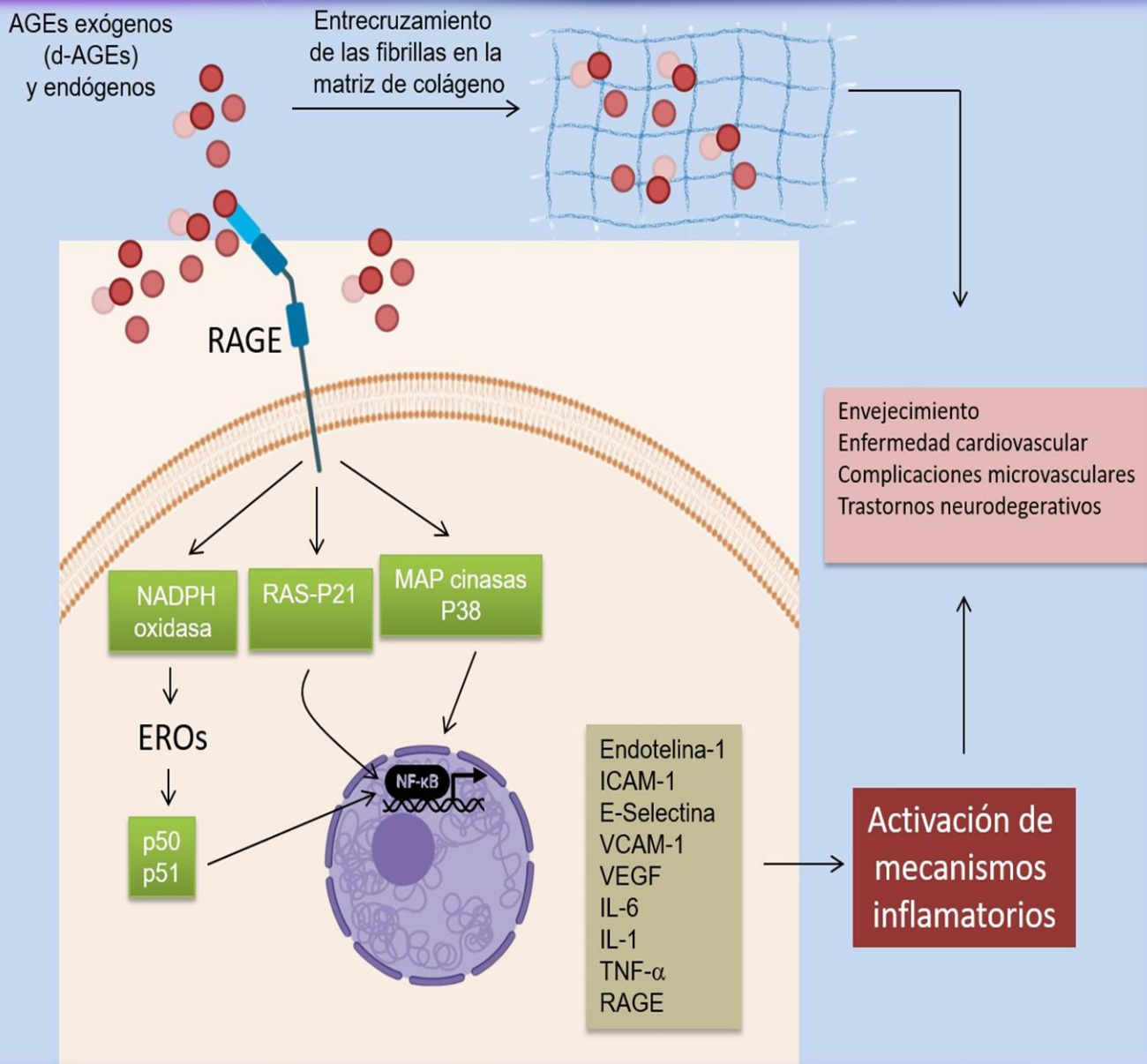


Avances Biomedicina



enero-junio2023 volumen 12 número 1
<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935
ISSN: 2477-9369



Sobre la Portada

La portada resalta los efectos proinflamatorios de los AGEs tras la unión a RAGE, discutidos en el artículo de revisión publicado en este número de Salazar P y cols, titulado ***“Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético”***

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

Dra. 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

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

Victoria Bellorín, 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



Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente gratuito.

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

VOLUMEN 12, N°1, ENERO-JUNIO 2023

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@gmail.com,

avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com,

salmensiham9@gmail.com

Acceso online:

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

<http://www.revencyt.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>

Acreditación:

La revista Avances en Biomedicina, posee acreditación del consejo de desarrollo científico, humanístico, tecnológico y de las artes. Universidad de Los Andes-Venezuela (CDCHTA-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




EDITORIAL

- 1-5 **Las revistas estudiantiles en ciencias de la salud: Una propuesta para las competencias y producción científica en pregrado**
Student journals in health sciences: A proposal for undergraduate scientific competences and production
Brian Johan Bustos-Viviescas , Carlos Alberto Romero Cuestas , Carlos Enrique García Yerena ,
Amalia Villamizar Navarro , John Alexander García Galviz 










REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 6-20 **Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática**
Osteoporosis treatment. Systematic review
José Ramón Vielma-Guevara 
- 21-36 **Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético**
Mechanisms involved in the inflammatory response associated with the consumption of advanced glycation end products of dietary origin
Patricio Salazar , Nelson Muñoz , Diego Tene , Adriana Pedreáñez 




ARTÍCULOS ORIGINALES

- 37-46 **Conductas preventivas del COVID-19 en la consulta dental**
COVID-19 prevention in dental practice.
Liliana Sánchez-López , Leopoldo Javier Díaz-Arizmendi , Julio Cesar Bermudez-Barajas 

CASOS CLÍNICOS






- 47-52 **Neurofibroma plexiforme gigante del nervio mediano**
Giant plexiform neurofibroma of median nerve
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 53-57 **Torsión de anexos en adolescente. A propósito de un caso**
Adnexal torsion in adolescents. Case report
Angerdrin Navas-Contreras , Geraldine González-Sánchez , Rasmely Velazco-Rumbelys , Miguel
Gómez-Caraballo , Arlenis Rivero-Rodríguez 
- 58-63 **Tumor filodes mamario con diferenciación liposarcomatosa**
Phyllodes tumor of the breast with liposarcomatous differentiation
Eduardo Reyna-Villasmil , Martha Rondon-Tapia , Duly Torres-Cepeda 
- 64-69 **Apendicitis aguda. Inusual manifestación de un cáncer de células pequeñas de pulmón. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
Acute appendicitis. Unusual manifestation of small cell lung cancer. Case report and literature review



Héctor Real Noval , Jennifer Fernández Fernández , José Fernandez-Mallo 

70-75 **Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas: Reporte de un caso**

Desmoplastic small round cell tumor: A case report

Carmen Luisa Briceño Díaz , Alejandra Elena Boada Scalia , William David Moreno González , José Rubén Bracho Montañez , Marco Antonio Gil Meza 

76-77 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

78-79 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**






80-81 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



Editorial

Las revistas estudiantiles en ciencias de la salud: Una propuesta para las competencias y producción científica en pregrado

(Student journals in health sciences: A proposal for undergraduate scientific competences and production)

Brian Johan Bustos-Viviescas¹✉ , Carlos Alberto Romero Cuestas² , Carlos Enrique García Yerena³ , Amalia Villamizar Navarro⁴ , John Alexander García Galviz⁵ 

¹ Centro de Comercio y Servicios, SENA Regional Risaralda. Pereira, Colombia.

² Universidad de Cundinamarca. Fusagasugá, Colombia.

³ Corporación Universitaria de la Costa. Barranquilla, Colombia.

⁴ Universidad del Atlántico. Barranquilla, Colombia.

⁵ Universidad de Pamplona. Pamplona, Colombia.

Email: bjbustos@sena.edu.co

Publicado online: 10 de Agosto del 2023

Comunidades científicas de estudiantes de medicina a nivel latinoamericano, de manera estratégica buscan medios que permitan mayores oportunidades de publicación para sus estudiantes en la etapa de formación de pregrado, (1) lo cual, aunque ha mejorado en producción, ésta aún es muy baja en el contexto de ciencias de la salud. (2)

Por ejemplo, en graduados de fisioterapia de Brasil se evidencia que solamente un 43% difundieron sus resultados y el 18% publicaron en revistas nacionales como estrategia de difusión (18%, n = 58), (3) por otra parte, en Perú con estudiantes de ciencias de la salud se identificó que, fueron pocas las tesis publicadas en revistas científicas. (4,5).

En ese sentido, más del 50% de las revistas revisadas en Latinoamérica evidencian que se permite la publicación de estudiantes de pregrado, dicho porcentaje de probabilidad se incrementa en la medida que las revistas están mejor posicionadas, lo cual es un indicio alentador al permitir la inclusión de autores con perfil de estudiante en medicina, (6) sin embargo, en la revisión realizada, se ha observado que para el caso de las revistas médicas peruanas se cuenta con una frecuencia desigual de edición endógena (endogamia editorial). (7)

No obstante, para las investigaciones de estudiantes de pregrado, específicamente en profesionales de la salud, se presenta el concepto de recazo de un producto científico para las publicaciones, donde deberían estar mediado por la calidad y rigor científico con el cual se realiza y no ser desestimado por el nivel de formación en el cual se encuentren los autores al momento del sometimiento. (8)

Como referencia de lo anterior, se pudo evidenciar que desde años anteriores se ha venido superando los niveles de producción científica estudiantil, incrementando la frecuencia de artículos en las revistas latinoamericanas, (9) lo anterior, demuestra y estimula a que las revistas científicas sean el medio de divulgación propicio para la actividad científica de los estudiantes en pregrado. (10)

Por lo anterior, se coloca en evidencia la necesidad que la comunidad científica amplíe su perspectiva de producción, entendiendo que ha habido un progreso en el tema, por ello, debe

existir avances en la apertura de las publicaciones de estudiantes en las revistas latinoamericanas, (11) de esta manera, la creación y gestión de revistas científicas estudiantiles es una apuesta interesante para promover las competencia y producción científica en estudiantes de pregrado en ciencias de la salud.

Al respecto, el enfoque que deben tener las revistas científicas estudiantiles es, promover la producción con rigor científico que involucre estudiantes universitarios y profesionales del área médica, de manera que se promoció a nivel institucional mayor apoyo al trabajo investigativo, mediante la revisión de investigaciones previas, cartas al editor, reseña de libros, ensayos clínicos, estudios de caso y demás temas que han de ser tratados con todo el rigor que se permite desde la ética y la responsabilidad profesional que exige la publicación de un artículo. (12)

En la actualidad solo se evidencian la existencia de nueve revistas estudiantiles en Latinoamérica, por lo cual, la iniciativa reciente de promover el establecimiento de revistas en Cuba, se ha convertido en una oportunidad para la formación de futuros médicos desde la producción científica, (13) aunque ha sido posible que dichas revistas han demostrado madurez en la calidad de sus publicaciones, lo cual ha repercutido en un reconocimiento positivo por parte de la comunidad universitaria local como de otros países, permitiéndoles alcanzar la indexación en otras bases de datos de reconocimiento internacional como SciELO y la certificación conferida por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), (14) de esta manera, los retos para las revistas científicas estudiantiles aún son evidentes en cuanto a visibilidad e impacto.

Se comprende positivamente el aporte que estas revistas realizan a las intenciones pedagógicas de los programas de formación, debido a que permite compartir desde la divulgación, los análisis y contrastes científicos que

en el desarrollo de la formación profesional realizan docentes y estudiantes; así pues, la ciencia es considerada un proceso de construcción continua que rompe paradigmas del aprendizaje, (15) es por ello, que la cultura por la producción científica desde el estudiantado de la salud, es fundamental para el aprendizaje de las competencias profesionales que requieren estos. (16)

En lo que respecta a los estudiantes que pertenecen a los semilleros de investigación, se identificó un aumento progresivo por conocer la existencia de revistas científicas, esto debido al interés por desarrollar competencias que le permitan tener producción científica, (17) de esta manera, por medio de un monitoreo responsable, fundamentado en metodologías asertivas, será posible la creación de investigaciones en las instituciones de educación superior. (18)

Lo anterior plantea un reto importante en las instituciones de educación superior frente a las metodologías que se utilicen para enganchar en la investigación a los estudiantes desde el pregrado, (19) para ello es importante vincular docentes que disfruten de la formación de futuros investigadores desde una realidad cotidiana, llevándolos de manera progresiva al rigor científico de aquello que les apasiona, (20) mediado por experiencias gratificantes que faciliten el acercamiento a la producción científica, superando así paradigmas erróneos que proyectaban la investigación como un ejercicio engorroso de un nivel superior inalcanzable. (21)

Para promover la investigación, los estudiantes universitarios cuentan con su propia forma de distribución (revista de investigación estudiantil), se recomienda que los actores de su equipo editorial sean en su mayoría estudiantes con gran autoridad en las investigaciones, (22) para ello, es importante considerar las barreras percibidas por los estudiantes en ciencias de la salud para publicar, como han sido, la baja financiación de la investigación estudiantil, con un

limitado acceso a profesionales especializados que orienten con metodologías propositivas las intenciones de los futuros médicos en la investigación clínica, sumado al acceso de bases de datos que dan calidad en los antecedentes y referentes con los cuales se consolidan las publicaciones resultado de investigación clínico, con rigor científico, (23,18,24) a lo anterior se suma la falta de conocimiento sobre cómo enviar un artículo a una revista científica y la falta de acceso con asesores científicos experimentados. (25)

Cabe resaltar que, las revistas científicas estudiantiles deben visualizarse como un medio y

no como fin de la producción científica estudiantil, es decir, por medio de estos mecanismos de publicación y divulgación se busca fortalecer las competencias investigativas en el pregrado para las ciencias de la salud y afines, en vista de ello, se requiere un fortalecimiento y promoción de programas dirigidos a los estudiantes en temas de investigación, en este caso la participación de administrativos, docentes e investigadores es de vital importancia para cerrar las brechas con respecto a la publicación científica.

Referencias

1. Abudinén Aday GA, Alfaro-Tolosa P, Olmos-de-Aguilera R. Publicación en revistas científicas de estudiantes de medicina. Rev. Médica Risaralda. 2012; 18(2). [\[Google Scholar\]](#).
2. Pares-Ballasco G, Sihuy-Torres MX, Lara-Verastegui R, Mattos-Vela MA. Producción científica y percepción sobre la investigación en estudiantes de siete facultades de Odontología del Perú. Iatreia 2023; 1(1). [\[Google Scholar\]](#)
3. Nunes GS, Adami SL, Pellenz MM, Rigo D, Estivalet RA, Diel AP, Benincá IL, Haupenthal A. Toward scientific dissemination of undergraduate thesis in physical therapy programs - a cross-sectional study. BMC Med Educ. 2022; 22: 32. doi: 10.1186/s12909-021-03087-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Castro-Rodríguez Y, Hinojosa-Añorga M, Torres-Robles G, et al. Tesis sustentadas y publicadas por estudiantes de las ciencias de la salud en Perú. EduMeCentro. 2020;12: 15-29. [\[Google Scholar\]](#)
5. Mamani-Benito OJ, Ramos Vilca G, Rodrigo Ccaso DJ, Quispe Mayta F, Chipana Paye NS. Publicación científica y características de las tesis de salud de universidades del departamento de Puno, Perú. Horiz. Med. 2020; 20: e1149. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n3.10>. [\[Google Scholar\]](#)
6. Aquino-Canchari C, Villanueva-Zuñiga LM, Alvarez-Vilchez ML, López-Orihuela KE, Chavez-Bendezu C. Análisis de accesibilidad de publicación estudiantil en revistas de medicina en Latinoamérica. Educ médica. 2021;22: 215–21. [\[Google Scholar\]](#)
7. Arteaga-Livias K, Dámaso-Mata B, Panduro-Correa V, Mandujano-Valdivieso L, Cajas-Bravo V, Maguiña JL. Endogamia de comités editoriales en revistas peruanas de la salud. Iatreia. 2020; 34: 197-205. [\[Google Scholar\]](#)
8. Vera-Rivero DA, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Are scientific publications in medicine students transcending? Reply. Investig Educ Médica. 2019; 29: 114–5. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.20075057e.2019.29.18160> [\[Google scholar\]](#)
9. Piñera-Castro H, Saborit-Rodríguez A. Producción científica estudiantil: Métricas del tema en revistas estudiantiles latinoamericanas de ciencias de la salud. Revista Cubana de Medicina Militar. 2023; 52 (2) [\[Google Scholar\]](#)

Las revistas estudiantiles en ciencias de la salud. Bustos-Viviescas BJ y cols.

10. González-Argote J, García-Rivero AA. Evaluación del funcionamiento de las revistas estudiantiles cubanas. *Educ médica*. 2021; 22:161–7. [\[Google Scholar\]](#)
11. Arteaga-Livias K, Dámaso-Mata B, Panduro-Correa V, Mandujano-Valdivieso L, Cajas-Bravo V, Maguiña JL. Endogamia editorial, un problema que requiere más atención en revistas latinoamericanas de salud. *Iatreia* [Internet]. 2022;35: 213-4. [\[Google Scholar\]](#)
12. Vargas GM, Flores Alarcón AA. El valor de las revistas científicas estudiantiles en latinoamérica. *Discov med* [Internet]. 11 de enero de 2023 [citado 15 de abril de 2023];1(1). [\[Google Scholar\]](#)
13. Lazo Herrera LA, González-Velázquez VE. Revistas científicas estudiantiles en Cuba: nuevos espacios para la publicación en ciencias de la salud. *Educ médica*. 2021; 22:220–1. [\[Google Scholar\]](#)
14. Saborit-Rodríguez A, Calás-Torres J, Vitón-Castillo A, Piñera-Castro H. Un análisis sobre la visibilización de las revistas científicas estudiantiles cubanas. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*. 2023; 34 [\[Google Scholar\]](#)
15. Bernaza-Rodríguez G, Douglas-de-la-Peña C, Orama-Domínguez I, González-Betancourt E, Dumé-Sánchez J, Pausa-Carmenates M. Diseño curricular de programas de maestría para profesionales de la salud. *Educación Médica Superior*. 2022; 36 (4). [\[Google Scholar\]](#)
16. Maury-Sintjago EA, Valenzuela-Figueroa E, Henríquez-Riquelme M, Rodríguez-Fernández A. Disposición a la investigación científica en estudiantes de ciencias de la salud. *Horiz. Med*. 2018; 18: 27-31. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n2.05>. [\[Google Scholar\]](#)
17. Valladares-Garrido MJ, Aveiro-Róbaló TR, Moreno-García Y, Serrano FT, Pereira-Victorio CJ, Mejía CR. Factores asociados al conocimiento de revistas científicas en estudiantes de medicina de Latinoamérica. *Rev Cuba. Inf Cienc. Salud*;31: e1454. [\[Google Scholar\]](#)
18. El Achi D, Al Hakim L, Makki M, et al. Perception, attitude, practice and barriers towards medical research among undergraduate students. *BMC Med Educ*. 2020;20: 195. DOI: [10.1186/s12909-020-02104-6](https://doi.org/10.1186/s12909-020-02104-6) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Cruzata-Martínez A, Ríos Incio FA, Ríos Incio MI. Expectativa y percepción estudiantil durante la asesoría docente para la producción de conocimiento científico : Student Expectation and Perception during Teaching Consultancy for the Production of Scientific Knowledge. *Revfil*. 2022;39: 306-19. [\[Google Scholar\]](#)
20. Adebisi YA. Undergraduate students' involvement in research: Values, benefits, barriers and recommendations. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;81: 104384. [10.1016/j.amsu.2022.104384](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104384) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Kyaw Soe HH, Than NN, Lwin H, Nu Htay MNN, Phyu KL, Abas AL. Knowledge, attitudes, and barriers toward research: The perspectives of undergraduate medical and dental students. *J Educ Health Promot*. 2018;7:23. [10.4103/jehp.jehp_61_17](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_61_17) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Franco L, Díaz-de-la-Rosa C. Gestión editorial de estudiantes de medicina en revistas científicas sobre ciencias de la salud. *Educación Médica Superior*. 2022; 36 (3) [\[Google scholar\]](#)
23. Kumar J, Memon A, Kumar A, Kumari R, Kumar B, Fareed S. Barriers Experienced by Medical Students in Conducting Research at Undergraduate Level. *Cureus*. 2019;11: e4452. DOI: [10.7759/cureus.4452](https://doi.org/10.7759/cureus.4452) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Alyousefi N, Alnojaidi J, Almohsen A, Alghanoum S, Alassiry G, Alsanad L, Alzeer S. How Do Medical Students Perceive Their Research Experiences and Associated Challenges? *Adv Med Educ Pract*. 2023; 14:9-20. doi: [10.2147/AMEP.S395235](https://doi.org/10.2147/AMEP.S395235) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Fernandez-Guzman D, Caira Chuquineyra BS, Olortegui-Rodríguez J, Condori-Meza B, Taype-Rondan A. Barreras y limitaciones para publicar tesis de

pregrado y factores asociados a la intención de publicarlas en un grupo de médicos recién egresados de universidades peruanas. Rev. Fac. Med. 2022;71: e103182. [\[Google Scholar\]](#)


Como citar éste artículo: Bustos-Viviescas BJ, Romero Cuestas CA, García Yerena CE, Villamizar Navarro A, García Galviz JA. Las revistas estudiantiles en ciencias de la salud: Una propuesta para las competencias y producción. *Avan Biomed* 2023; 12: 1-5



<https://me-qr.com/tlwUsJOe>



Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática (*Osteoporosis treatment. Systematic review*).

José Ramón Vielma-Guevara ^{1,2}  

¹Hospital Clínico, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela

²Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 11 de Septiembre de 2022

Aceptado: 9 de Abril de 2023

Publicado online: 25 de Junio de 2023

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(23)12002-R

Resumen(español)

La osteoporosis es una enfermedad crónica, con amplia distribución mundial. Es considerada la enfermedad del siglo y afecta principalmente a las mujeres posmenopáusicas; aun cuando, los hombres también son afectados. El objetivo de la presente revisión sistemática cualitativa es destacar las principales características del tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoporosis. Para lo cual se realizó una búsqueda de información documental en PubMed, Scielo y Google Scholar con el uso de palabras claves en inglés y español, sin restricciones de tiempo. Un total 55685 trabajos fueron encontrados y recurrimos a la guía PRISMA para la depuración de la información. Para el tratamiento, tradicionalmente el uso de bifosfonatos por vía oral o intravenosa ofrecen excelentes alternativas terapéuticas; sin embargo, algunos efectos secundarios, debidos a lo prolongado del mismo, han sido observados. Otras estrategias de tratamiento lo constituyen la teriparatida, el denosumab y el ranelato de estroncio. Es una condición quimioterapéuticamente tratable, donde el clínico busca ofrecer la mejor calidad de vida posible para el paciente, al prevenir la consecuencia más temible: las fracturas. El uso de biomarcadores de metabolismo óseo es idóneo para monitorear la eficacia del tratamiento. La osteoporosis, también constituye una excelente área de trabajo para los investigadores de todo el mundo, en materia de inmunopatogenia, factores genéticos asociados y más recientemente de epigenética

Palabrasclave(español)

Osteoporosis, tratamiento, bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida.

Abstract(english)

Osteoporosis is a chronic disease with a wide worldwide distribution. It is considered the disease of the century and mainly affects postmenopausal women; although, men are also affected. The objective of this qualitative systematic review is to highlight the main characteristics of pharmacological and non-pharmacological treatment of osteoporosis. For which a search of documentary information was carried out in PubMed, Scielo and Google Scholar with the use of keywords in English and Spanish, without time restrictions. A total of 55,685 works were found and the PRISMA guide was used to filter the information. For treatment, traditionally the use of oral or intravenous bisphosphonates offer excellent therapeutic alternatives; however, some side effects have been observed due to prolonged use. Other treatment strategies include

teriparatide, denosumab, and strontium ranelate. It is a condition treatable with chemotherapy, where the clinician seeks to offer the best possible quality of life to the patient, preventing the most fearsome consequence: fractures. The use of bone metabolism biomarkers is ideal for monitoring treatment efficacy. Osteoporosis is also an excellent area of work for researchers from all over the world, in terms of immunopathogenesis, associated genetic factors and, more recently, epigenetics.

Keywords(english)

Osteoporosis, treatment, bisphosphonates, strontium ranelate, teriparatide.

Introducción

La osteoporosis se define, por consenso internacional, como “una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo, con un consecuente incremento en la fragilidad ósea” (1). Es uno de los problemas más frecuentes y se considera uno de los más importantes en salud pública a nivel mundial (2-7), siendo considerada como la enfermedad del siglo (8-9).

La enfermedad, de etiología multifactorial, es silente hasta que aparecen las fracturas, su complicación más importante, que puede incapacitar al paciente, afectando su calidad de vida. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea, aplicada principalmente en la columna vertebral y la cadera, la cual refleja la densidad mineral ósea (BMD, acrónimo del inglés). Una disminución en la BMD está asociada a la aparición de fracturas (9-12). Los criterios diagnósticos de esta enfermedad, según la organización mundial de la salud (WHO), consideran la evolución de los valores de la masa ósea con la edad, evaluados como BMD, la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas de raza blanca (13). Así se definen cuatro categorías:

- Normal: cuando la BMD es superior a -1 desviación estándar (DE) en la escala T.
- Osteopenia: cuando la BMD se ubica entre -1 y -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis: valores de BMD inferiores a -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis, se le añade la presencia de fracturas (13).

La medición de la BMD, puede expresarse en términos absolutos (medidos en g/cm³) o

relativos, como puntaje o escala T o puntaje o escala Z (T-Score o Z-Score, respectivamente). El puntaje T representa la BMD expresada como el número de desviaciones estándar (DE) por debajo de la media del valor de la BMD de un adulto joven, de 20-39 años (3).

El tratamiento de la osteoporosis tradicionalmente se ha realizado con el uso de los bifosfonatos. Éstos son fármacos inhibidores de la resorción ósea, cuya estructura química es relativamente simple, ya que están formados por dos moléculas de fosfato, unidas a un átomo de carbono. Son considerados análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos. La adición de un grupo amino a una de las cadenas, ha permitido la síntesis de bifosfonatos más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato). El uso prolongado de éstos ha generado efectos secundarios indeseables en algunos de los pacientes (14).

Si bien la densitometría ósea es la mejor elección con fines de diagnóstico de esta enfermedad, cuando lo que se necesita es monitorear la efectividad del tratamiento, se necesita recurrir a los biomarcadores de metabolismo óseo (3, 15). Éstas son sustancias químicas endógenas, producidas por osteoblastos y osteoclastos, que evidencian el proceso dinámico del recambio o remodelamiento óseo, es decir, no ofrece una vista estática de la BMD, como lo realiza la densitometría ósea; en su lugar, responden a cambios particulares que ocurren en un tejido tan cambiante como el óseo, en un momento determinado (3, 15). La tabla 1 presenta una propuesta novedosa para la clasificación de éstos biomarcadores.

El objetivo de la presente revisión es la de describir los aspectos más relevantes del

Tabla 1. Biomarcadores del metabolismo óseo

Específicos	Mineralización	Formación ósea	Resorción ósea	De estrés oxidativo	En estudio
TESTOSTERONA	Calcio total	Fosfatasa alcalina total	TRACP 5b	Hcy	Boro?
TIROPTROPINA	Calcio iónico	Fosfatasa alcalina ósea	ICTP	NO	Estroncio?
CORTISOL	Relación calcio/creatinina	Osteocalcina	CTX	SOD	Relación RANKL/OPG
	Calcio 24 horas	PINP	NTX	GPx	miRNAs
	Magnesio total	PICP	Sialoproteína	Folato	
	Fósforo		Catepsina K	TAP	
	Reabsorción tubular de fósforo		Hidrolisina	8-OHdG	
	PTH			AOPPs	
	Calcitriol				

Abreviaturas: PINP = Propéptido N-terminal del colágeno tipo I, PICP = Propéptido C-terminal del colágeno tipo I, TRACP 5b = Fosfatasa ácida resistente al tartrato, ICTP = Telopéptido del colágeno tipo I carboxilo terminal de la región α-1, CTX = Telopéptido del colágeno tipo I carboxilo terminal, NTX = Telopéptido del colágeno tipo I amino terminal, Hcy = Homocisteína, NO = Óxido nítrico, SOD = Dismutasa de superóxido, GPx = Peroxidasa de glutatión, TAP = Poder antioxidante total, 8-OHdG = 8 hidroxil, 2 deoxiguanosina, AOPPs = productos de la oxidación avanzada de proteínas, OPG = Osteoprotegerina, miRNAs = micro ARNs. Fuentes: Vielma y col., 2016 (3); Vielma y col., 2019 (15).

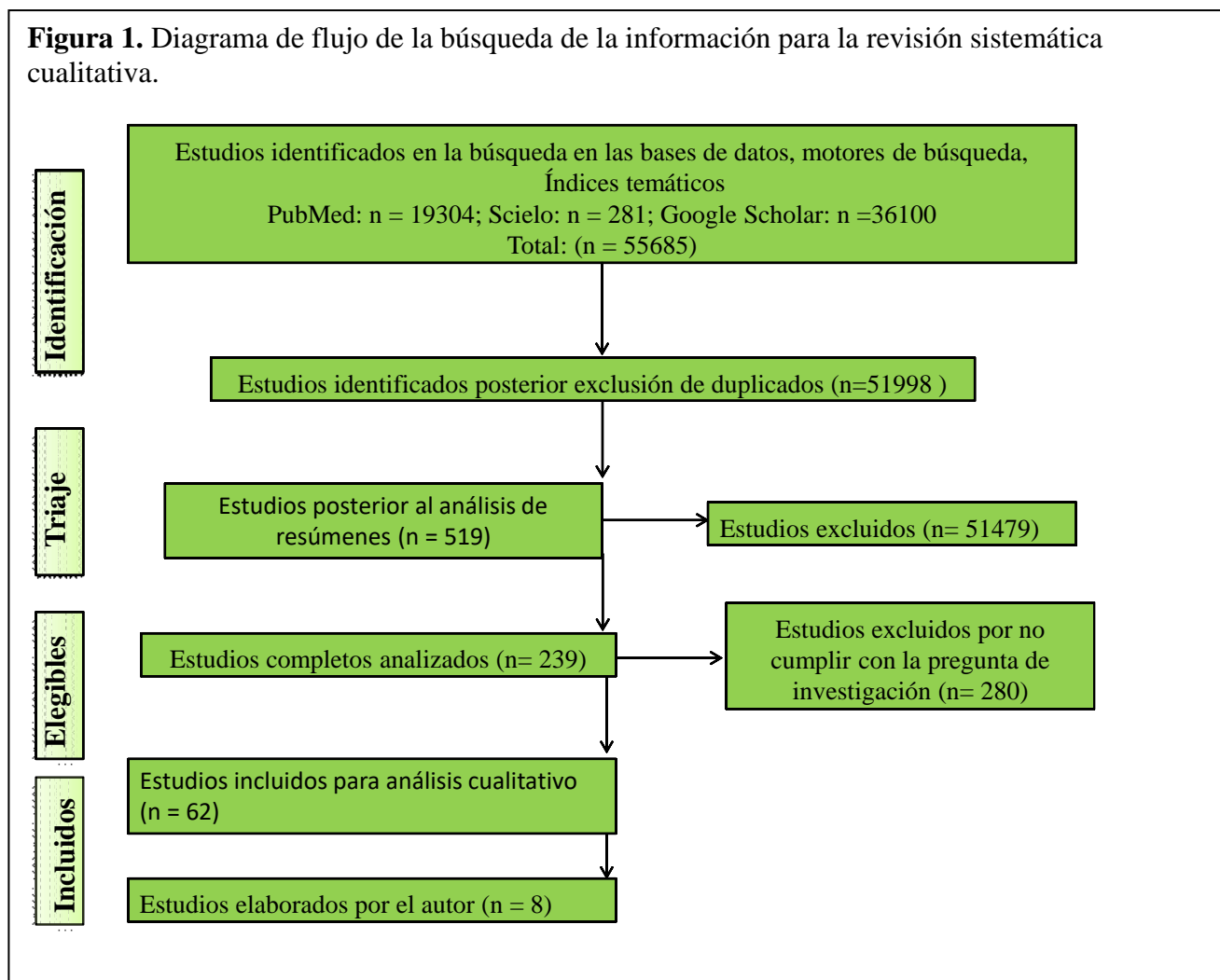
tratamiento farmacológico y no farmacológico de la enfermedad del siglo

Materiales y método

Para dar respuesta a la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los principales tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la osteoporosis? se realizó una búsqueda de información en las siguientes bases de datos, motores de búsqueda: PubMed, Scielo y Google Scholar con la combinación de las siguientes palabras claves en inglés y español, sin restricciones de tiempo: “osteoporosis treatment”, “osteoporosis biphosphonates”, “strontium ranelate”, “teriparatide fracture”, “osteoporosis social impact” en inglés para PubMed y Google Scholar y en español la frase “tratamiento de la osteoporosis” para Scielo, usando los operadores booleanos and, or, not. Un total de 55685 documentos fueron encontrados. En PubMed la información se distribuyó así: “osteoporosis treatment” 2086, “osteoporosis biphosphonates” 8798, “strontium ranelate” 870,

“teriparatide fracture” 1564 y “osteoporosis social impact” 5986 totalizando 19304 trabajos relacionados. En el caso de Google Scholar se obtuvieron 36100 resultados y finalmente 281 documentos para Scielo. En base a un esquema expositivo previo, se aplicó el método PRISMA, siguiendo la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, por su acrónimo en inglés). El tamizaje de la información se muestra en la figura 1. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos en seres humanos se utilizó la escala de evidencia de Sackett. Los estudios que cumplieron con los siguientes criterios fueron seleccionados: a) ensayos clínicos comparativos con grupos de prueba, control y placebo, b) Estudios clínicos controlados con seguimiento a largo plazo sobre el efecto de los tratamientos con los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, que incluyeran densitometría ósea o biomarcadores de metabolismo óseo, c) estudios de casos clínicos sobre efectos secundarios al tratamiento de pacientes con osteoporosis, d) guías internacionalmente aceptadas para el manejo de osteoporosis, e) trabajos del autor del

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de la información para la revisión sistemática cualitativa.



presente manuscrito. Solo fueron incluidos 70 trabajos para la redacción del manuscrito final.

¿Cuál es la diferencia entre fármaco, medicamento y droga?

Existen tres términos que suelen utilizarse de forma sinónima en farmacología, bien sea por costumbre, por extensión de los términos, o por el error de traducción a partir de la palabra “drug” hasta droga; sin embargo, existen diferencias entre fármaco, medicamento y droga. Un fármaco o principio activo es toda sustancia de composición química conocida, que es capaz de producir efectos o cambios en quien lo consume. Un **fármaco** debe ser dosificado y sus efectos (benéficos o perjudiciales) deben ser

perfectamente establecidos, porque ya se han probado en un número de personas lo suficientemente grande. Por **medicamento**, entendemos la combinación de uno o más fármacos con otras sustancias inactivas llamadas excipientes, que sirven para darle volumen a la presentación farmacéutica y que facilitan su producción, transporte, almacenamiento, dispensación y administración; y finalmente por **droga** se entiende toda la materia prima de origen biológico (producto natural, planta) que sirve para la elaboración de los fármacos. En este sentido, también entendemos por droga toda mezcla bruta de compuestos, de los cuales por lo menos uno posee actividad farmacológica, pero lo importante es que se desconoce tanto el tipo, como la composición de la mezcla, es decir, no conocemos

exactamente los compuestos que la integran, ni su concentración (3, 16-17). En español el término droga también se refiere a un conjunto de sustancias de abuso, que producen importantes efectos en el sistema nervioso central y producen placer. Entendiendo por placer la capacidad de producir un refuerzo conductual, que además induce tolerancia y dependencia física (17).

Características de un fármaco ideal

La búsqueda de un fármaco “ideal” con fines de tratamiento en la osteoporosis, debe cumplir con un conjunto de características particulares, que incluyen: producir una inhibición de tipo no competitivo, si su blanco de acción es una enzima. Estas enzimas por regla general, son limitantes de tasa metabólica en osteoclastos. La ruta del mevalonato, es afectada por el grupo de fármacos conocidos como bifosfonatos. Existe inhibición de sintetasa del farnesil pirofosfato por alendronato, por ejemplo (3, 18). Es decir, son fármacos blancos específicos. En osteoporosis, el aumento de la BMD, es un requisito indispensable de todo tratamiento, a fin de prevenir las fracturas. El fármaco ideal debe ser efectivo a bajas concentraciones (dosificación) y ofrecer mínimos efectos secundarios (ser bien tolerados). Por regla general el tratamiento de esta enfermedad crónica, implica varios años de administración de fármacos, con dosis estrictamente controladas por el clínico, a fin de verificar tanto la efectividad, como los posibles efectos tóxicos que han sido reportados en la literatura científica internacional. La vía de administración, debería ser la oral, preferentemente. Al ser una enfermedad tan compleja y multifactorial, lógicamente ningún fármaco cumple hasta ahora las características de “ideal” o “universal” para todos los pacientes con osteoporosis (19).

Estrategias terapéuticas en la osteoporosis

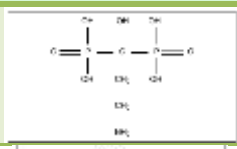
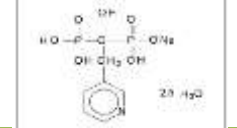
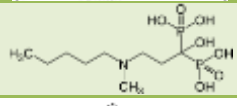
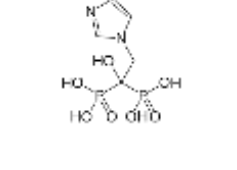
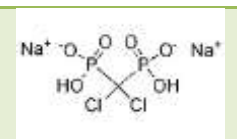
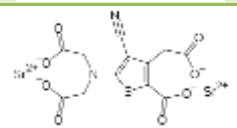
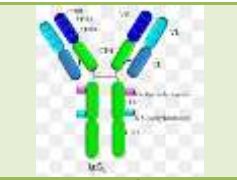
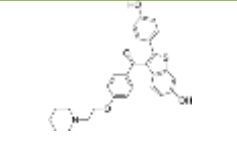
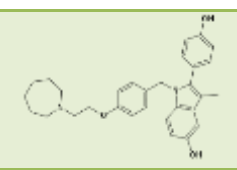
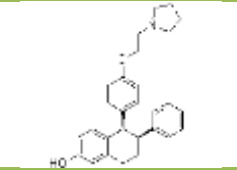
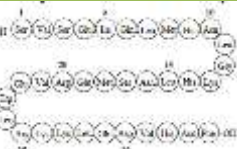
a) Tratamientos no farmacológicos.

Existen muchas estrategias para prevenir la osteoporosis y sus complicaciones, como la

suplementación con calcio (500-1000 mg diarios) y con vitamina D, la actividad física y las intervenciones multidisciplinarias, para disminuir el riesgo de las caídas. Estas premisas también representan la base para cada tratamiento farmacológico específico, ya que la deficiencia del calcio y la vitamina D son la causa más común de falta de respuesta a los tratamientos anti-osteoporóticos (20). La cantidad diaria de vitamina D oscila entre 1500 UI para los adultos sanos y 2300 UI para los ancianos con bajo consumo de calcio. Dado que la dieta mediterránea promedio proporciona alrededor de 300 UI por día, los sujetos con insuficiente exposición solar deben recibir 1200-2000 UI de vitamina D al día. En Italia, aproximadamente el 50% de los jóvenes clínicamente sanos presentan insuficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25 (OH) D entre 20-30 ng/mL) durante la temporada de invierno. La prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25 (OH) D <20 ng/mL) aumenta con el avance de la edad, afectando prácticamente a todos los sujetos ancianos, no suplementados con calcio y la vitamina D (20).

b) Tratamiento farmacológico. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y su composición química se muestran en la tabla 2 (21-33).

Tabla 2. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis

Nombre	Estructura química	Comentario	Referencias
Alendronato		El alendronato aumenta la BMD y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales a los 3-4 años de su administración, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis definida, con una fractura vertebral existente o una puntuación T ≤ -2,5	21-22
Risedronato		En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, 3 años de tratamiento con 5 mg/día del risedronato, se redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales (-41 a 49%) en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, a partir del primer año de terapia.	23-24
Ibandronato		El ibandronato aumentó significativamente la BMD espinal y femoral (+5,2 y +4,1%, respectivamente) en mujeres posmenopáusicas con baja BMD vertebral.	25
Zoledronato		El zoledronato es el bifosfonato más potente: el 60% es absorbido por el esqueleto después de una inyección intravenosa de 15 minutos. Una vez al año, la inyección intravenosa de zoledronato (5 mg) durante un período de 3 años, reduce significativamente el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis; además el zoledronato aumentó la BMD en todos los sitios esqueléticos.	21, 26-27
Clodronato de sodio		El clodronato oral es eficaz y comparable a otros bifosfonatos, en la reducción de todas las fracturas clínicas en mujeres de edad avanzada, mientras que parece ser menos eficaz en las fracturas de cadera.	28
Ranelato de estroncio		El ranelato de estroncio es un fármaco eficaz y seguro, siempre y cuando los pacientes estén debidamente seleccionados. Puede ayudar a algunos pacientes a lograr una BMD normal.	29
Denosumab		Denosumab ofrece un enfoque alternativo al tratamiento de la osteoporosis, al disminuir la resorción ósea y aumentar la BMD a través de la inhibición de RANKL. Denosumab se asoció con una reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.	30
Raloxifeno		El raloxifeno (60 mg al día) está aprobado en los EE.UU. y Europa para la prevención y el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En un ensayo clínico aleatorizado controlado de 3 años, con placebo en mujeres con un puntaje T ≤ -2,5 o masa ósea baja y fractura vertebral previa, el raloxifeno disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 50 y un 30%, respectivamente.	21, 31
Bazedoxifeno		El bazedoxifeno (20 mg/día) está aprobado en Europa para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fracturas. En un ensayo clínico aleatorizado controlado de 3 años con placebo en este grupo de pacientes (con o sin fracturas vertebrales anteriores), el bazedoxifeno disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 42%.	32
Lasofoxifeno		El lasofoxifeno (0,5 mg/día) está aprobado en Europa para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con alto riesgo de fracturas. En un ensayo clínico aleatorizado controlado de 5 años con placebo, el lasofoxifeno disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales por 42 y 24%, respectivamente, pero no las fracturas de cadera.	31
Teriparatida		La Teriparatida corresponde al fragmento N-terminal de los aminoácidos 1-34 de la PTH (20 µg/día por inyección subcutánea), es la única terapia anabólica aprobada para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica en pacientes con mayor riesgo de fractura. La duración del tratamiento está limitada a un máximo de 2 años.	33

no es suficiente para iniciar un tratamiento anti-osteoporótico. Una evaluación integral a cada paciente es necesaria para cuantificar el riesgo de fracturas a largo plazo (34). De hecho, los tratamientos farmacológicos están dirigidos a individuos que ya son osteoporóticos y por lo tanto bajo riesgo de fracturas o re-fracturas osteoporóticas. Es recomendable iniciar tratamiento en los siguientes casos: en primer lugar, a mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa. También se indica en mujeres posmenopáusicas sin fractura previa, con uno o más factores de riesgo (además de la menopausia), y que tengan un puntaje T de BMD menor o igual a -2,0 por densitometría ósea de una región esquelética axial (columna o cadera), mujeres posmenopáusicas sin fractura previa, sin factores de riesgo, y que tengan un puntaje T de BMD menor o igual a -2,5 por densitometría ósea de una región esquelética axial. El tratamiento está indicado a mujeres pre-menopáusicas y hombres con osteoporosis, pacientes que reciben terapia de corticoides a largo plazo, donde la administración de 5 mg diarios de prednisona (o algún otro equivalente) por más de 3 meses, amerita una densitometría ósea. Estos últimos pacientes deben recibir intervención terapéutica anti-osteoporótica a pesar de presentar valores más altos de BMD que aquéllos con osteoporosis posmenopáusica (el lineamiento que suele seguirse es el de iniciar tratamiento con valores de puntaje T \leq -1,0). Para finalizar se deben tratar a individuos mayores de 80 años (algunos expertos aconsejan iniciar tratamiento con puntaje Z $<$ -1,5) (35).

En la literatura se describen diversos instrumentos para estimar el riesgo de fractura a los 10 años. Uno de los más populares es el "Derived fracture Risk Assessment" o "DeFRA", que incluye una serie de factores de riesgo, como antecedentes familiares de fractura de cadera, tabaquismo, uso de fármacos inmunosupresores, hipertiroidismo, abuso de alcohol, fractura vertebral o femoral previa, artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes (36). Los individuos con alto riesgo de fracturas, como se indica por DeFRA u otros algoritmos similares, son candidatos para el tratamiento

independientemente de los valores de la BMD (20). La estrategia terapéutica a largo plazo debe planificarse y el tratamiento inicial debe seleccionarse de acuerdo con el riesgo de fractura específico del sitio individual y la necesidad de proporcionar la protección máxima cuando el riesgo de fractura es más alto (es decir, a una edad más avanzada) (21).

FRAX es un algoritmo aprobado por la WHO, para estimar la probabilidad de riesgo de fractura de cadera a 10 años y otras fracturas mayores en las personas con osteoporosis (37), debería ser la herramienta para identificar a los pacientes candidatos a la intervención farmacológica (38). FRAX ha sido validado en diferentes países (Italia está validando DeFRA, un algoritmo derivado de FRAX), pero no existe un nivel universalmente aceptado de riesgo de fractura para iniciar la terapia farmacológica en los pacientes con osteoporosis. Por lo tanto, los umbrales de intervención varían de un país a otro (36-37).

b.1) Bifosfonatos. Algunos se comportan como inhibidores de enzimas limitantes de tasa metabólica de la vía del mevalonato, como el caso de los aminobifosfonatos (alendronato) que inhiben a la sintetasa del farnesil pirofosfato, que altera el borde ondulado (borde, orla o ribete en cepillo) del osteoclasto, inhibiendo su actividad resortiva, produciendo finalmente su apoptosis (3,18). El uso de bifosfonatos es seguro cuando se administran inmediatamente después de una fractura o de su tratamiento quirúrgico correspondiente. Las alteraciones que se producen sobre todo en la fase de remodelamiento del hueso, no alteran la estructura y la resistencia mecánica final del callo de fractura (3,18). Únicamente en un trabajo se establece que la consolidación de las fracturas de radio distal puede prolongarse en el tiempo, con el uso de éstos fármacos (39). Para el uso de zoledronato es conveniente seguir la recomendación de administrarlo al menos dos semanas después de la fractura, para conseguir una reparación de mejor calidad (18). Los bifosfonatos orales, especialmente el alendronato, risedronato, ibandronato, son la primera línea de tratamiento en las mujeres posmenopáusicas con

osteoporosis (densitométrica), especialmente si tienen fracturas pre-existentes (35, 40). Los dos primeros fármacos, lo son también para el tratamiento en la osteoporosis inducida por corticoides y la osteoporosis en el hombre (35, 40). El uso de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres pre-menopáusicas, cuando no se han identificado las causas secundarias, no pueden recomendarse, aunque pueden ser considerados. Estos bifosfonatos deben administrarse con conocimiento de la función renal. No hay consenso sobre su administración en mujeres en edad reproductiva (35).

En Venezuela el grupo de Nieto y col., 2013 (41) evaluaron la eficacia del ácido zoledrónico en 100 mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años con osteoporosis primaria, administrando 5 mg del fármaco por vía intravenosa al año y controladas con densitometría ósea a doble fotón en la ciudad de Mérida. Un año después se evidenció un incremento de la BMD de $3,8 \pm 3,2\%$ en la cadera y de $4,0 \pm 2,9\%$ en columna vertebral lumbar, por lo cual concluyen que ésta dosis anual de ácido zoledrónico es segura y efectiva, al incrementar la BMD en 66% de las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, de manera especial en las que tienen un índice de masa corporal elevado y por consiguiente se pueden minimizar los riesgos de fracturas y la mortalidad asociada a la enfermedad y a sus complicaciones.

Nieto-Andueza en el año 2007 (42) sostiene que en la terapia de la osteoporosis posmenopáusica se hace necesario que el paciente tome en cuenta la necesidad de la adherencia al tratamiento indicado por su clínico tratante. En el caso particular de los bifosfonatos se ha evidenciado que después de un año el paciente deja de consumir la medicación, sea diaria o semanal; es por esta razón que una dosis mensual pudiera incrementar la fidelidad terapéutica. En este sentido, el ibandronato, administrado en una sola dosis de 150 mg al mes, evidencia eficacia y tolerabilidad comprobada en estudios multicéntricos del tipo A1, porque incrementa la BMD (tanto en cadera como en columna), produce descenso significativo desde la

línea base de los biomarcadores del recambio óseo, al disminuir la cadena α del telopéptido C-terminal en suero y orina, y al reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

Aun cuando los bifosfonatos orales se indican principalmente en la osteoporosis, también son útiles en osteopenia, enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta en la infancia; constituyendo éstos sus usos más conocidos (43-44). No obstante, una interesante línea de investigación presenta a éstos compuestos como potentes y promisorios agentes antiparasitarios frente a *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi* (45-48).

Algunos efectos adversos también se han asociado al uso del zoledronato consistentes en uveítis anterior aguda en algunos de los pacientes. Han sido descritos diferentes efectos adversos y complicaciones asociadas al uso de los bifosfonatos: erosiones, ulceraciones crónicas en la mucosa oral, úlceras gástricas, esofagitis, estenosis esofágica, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y cefaleas (49-50). Bocanegra-Pérez et al., 2009 (51) reportaron tres casos clínicos de osteonecrosis submaxilar secundaria al uso de bifosfonatos por vía oral, la edad de las tres pacientes varió entre 69 y 82 años; dos habían sido diagnosticadas con osteoporosis y una con artritis reumatoide; no eran fumadoras; las tres pacientes tenían diabetes mellitus no dependiente de insulina y coincidían en la ingesta de anti-diabéticos orales, calcio, vitamina D y anti-agregantes plaquetarios. El caso número 1 tenía tratamiento con corticoides y presentó afectación bimaxilar. La pauta de tratamiento con alendronato fue de 70 miligramos a la semana, excepto en el caso número 3, que previamente (durante 137 meses), se le administró 10 miligramos diarios, para pasar posteriormente a 70 miligramos semanal, durante otros 39 meses. Estos autores señalan que debido al gran número de pacientes recibiendo bifosfonatos por vía oral para el tratamiento de osteoporosis u osteopenia, es probable que la mayoría de los clínicos puedan encontrar algún paciente con osteonecrosis maxilar, siendo importante determinar con exactitud la incidencia de ésta en la población y

conocer el riesgo asociado con el uso a largo plazo (mayor de 3 años) de los bifosfonatos orales.

En la revisión de Woo y col., publicada en el año 2006 (52) sobre 368 casos de osteonecrosis maxilar (publicados entre 1966 y 2006), un 94% estaban siendo tratados con bifosfonatos por vía intravenosa. De ellos, 18 estaban relacionados con el alendronato por vía oral y en 13 de estos casos se trataba de pacientes con osteoporosis, sin implicaciones oncológicas. En el 65% de los casos la osteonecrosis sólo se presentó en la mandíbula, el 26% sólo en el maxilar y el 9% en ambos. Un tercio de estas lesiones eran dolorosas en el momento del diagnóstico y 60% de los casos ocurrían en mujeres. La mayoría de las lesiones se localizaban en la zona posterior de la mandíbula, en la vertiente lingual. Sesenta por ciento de los casos se desencadenó después de una extracción dental o, en general, alguna cirugía dento-alveolar, mientras que el resto de los casos apareció de forma espontánea, a menudo en pacientes portadores de prótesis dental.

A pesar de estos efectos adversos, actualmente no hay evidencia que estar recibiendo tratamiento con alendronato interfiera en la consolidación ósea tras sufrir una fractura de perfil osteoporótico, aunque podría retrasar la formación de callo maduro. Tampoco hay evidencia de que iniciar el tratamiento precoz con alendronato tras sufrir una fractura influya en la consolidación de las fracturas de cadera y radio distal tratadas quirúrgicamente, por lo que su uso parece seguro en pacientes con fracturas por fragilidad recientes (3, 18).

b.2) Ranelato de estroncio. El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ranelato de estroncio conduce a la reducción sostenida del riesgo de fracturas vertebrales. A ésta conclusión arriba el grupo de Meunier et al., en el año 2004 (53) luego de evaluar la eficacia del ranelato de estroncio en la prevención de fracturas vertebrales en un estudio clínico de fase 3, para el cual fueron asignadas al azar 1649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BMD baja) y por lo menos una fractura vertebral para recibir 2 g de ranelato de estroncio oral o placebo por día, durante tres años. Adicionalmente las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D en ambos

grupos, antes y durante el estudio. Las radiografías vertebrales se obtuvieron anualmente, y se realizaron mediciones de la densidad mineral ósea cada seis meses. Las nuevas fracturas vertebrales se produjeron en menos pacientes en el grupo de ranelato de estroncio que en el grupo placebo, con una reducción del riesgo de 49% en el primer año de tratamiento y 41% durante el período de estudio de tres años (riesgo relativo = 0,59; 95% de IC = 0,48-0,73). El ranelato de estroncio aumentó la densidad mineral ósea al mes número 36 por 14,4% en la columna lumbar y 8,3 por ciento en el cuello femoral (p <0,001 para ambas comparaciones). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves.

b.3) Teriparatida. La PTHr1-34 o teriparatida (los primeros 34 aminoácidos de la PTH humana obtenidos por técnicas del DNA recombinante) ha demostrado ser eficaz en la prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa. La PTH1-34 a la dosis de 20 µg por día reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 65%, y el de las fracturas por fragilidad no vertebrales en un 53% en pacientes con osteoporosis, luego de un promedio de 18 meses de tratamiento (54-55). Este tratamiento no debería exceder los 2 años de duración. Durante su transcurso, la ingesta de calcio debe mantenerse en alrededor de 1500 mg/día, con suplementos adecuados de la vitamina D. Hay que monitorear la calcemia al mes del tratamiento, y la calciuria dentro de los 3 primeros meses. Leves elevaciones en la concentración sérica o urinaria de calcio pueden manejarse con una moderada reducción de la ingesta oral de este elemento. El uso combinado con bifosfonatos no tiene efectos aditivos, ni sinérgicos con respecto a la acción anabólica de la monoterapia con teriparatida, aunque podría considerarse su indicación para evitar la rápida caída de la BMD, al suspender el tratamiento con esta hormona (56-58).

La teriparatida es un fármaco anabólico que se puede utilizar sin ningún problema en el momento inicial de la fractura en aquellos casos que el clínico considere oportunos. No afecta negativamente al desarrollo del callo de fractura,

sino que mejora la formación del mismo. No obstante, actualmente no existe recomendación para su uso con la intención de estimular la consolidación de las fracturas (18, 59).

b.4) Moduladores selectivos para los receptores de estrógenos. El acrónimo derivado del inglés es SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), por su acción de tipo estrógeno en algunos tejidos y anti-estrógeno en otros. El primero que se administró fue el tamoxifeno, como auxiliar en el tratamiento del cáncer de mama, pero adicionalmente mostró efecto anti-resortivo óseo. Sin embargo, tiene el inconveniente de producir hiperplasia de endometrio y trombosis venosa periférica (60). Después se usó el raloxifeno, que tiene mayor efecto sobre el hueso (anti-resortivo) y en el tejido mamario (anti-estrógeno), pero mínimo sobre el endometrio y el aparato cardiovascular, por lo cual se aceptó en el tratamiento de la osteoporosis porque reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Tiene el inconveniente de acentuar los síntomas climatéricos (bochornos, disomnia, disforia y dispareunía). El raloxifeno se administra diariamente por vía oral y se puede usar a largo plazo (61). El raloxifeno es el único SERM disponible en el mercado y su uso está indicado en el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica y en la prevención del cáncer de mama (62).

El estudio MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) fue un ensayo clínico multicéntrico, ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 7705 mujeres entre 31 y 80 años en posmenopausia (por lo menos por dos años) y con diagnóstico de osteoporosis, con o sin fractura vertebral previa. En este estudio se encontró un aumento en la BMD de 2,6% en columna y 2,1% en cuello femoral a los 3 años, comparado con el grupo que recibió solo el placebo ($p < 0,001$). Adicionalmente, se encontró una reducción en el riesgo de fractura de columna en pacientes con fractura vertebral pre-existente (reducción del 50%) y en pacientes sin antecedente de fractura vertebral (reducción del 30%), pero este efecto no se demostró para fracturas no vertebrales (63).

b.5) Calcitonina. La calcitonina sintética obtenida a partir del salmón es un recurso para el tratamiento de la osteoporosis; pero debido a su efecto moderado en la resorción ósea y a que no es seguro que ayude a evitar las fracturas, en la actualidad se prescribe poco. Recientemente se ha propuesto su administración por vía nasal o intramuscular para aliviar el dolor, pero los resultados no son los esperados. Los bifosfonatos han reducido el uso de la calcitonina y el calcitriol (64-65).

b.6) Terapia de reemplazo hormonal. La terapia hormonal de reemplazo debe considerarse la primera línea de tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica en las pacientes que tienen las siguientes indicaciones: síndrome climatérico, atrofia genitourinaria, menopausia precoz o temprana, espontánea o quirúrgica e intolerancia digestiva a los bifosfonatos (35). La tibolona es un corticosteroide sintético formado a partir de la progestina. Tiene efectos específicos según el tejido donde actúe; se metaboliza y puede originar tres compuestos diferentes con actividad estrogénica, androgénica o progestacional (66). Es ampliamente eficaz en el tratamiento de los síntomas climatéricos, pero tiene mínimo efecto sobre la mama y el endometrio, lo cual le confiere cierto grado de inocuidad. Además del efecto benéfico anti-resortivo óseo, puede normalizar las concentraciones de las lipoproteínas circulantes, sin ocasionar episodios tromboembólicos venosos de manera importante. Es bien tolerado y se administra en forma de tabletas para uso diario durante la posmenopausia temprana (65, 67).

b.7) Denosumab. Como se mencionó anteriormente se trata de un anticuerpo monoclonal de humano que al unirse al ligando de RANK (RANKL) impide la activación osteoclástica. Podría decirse que replica la acción biológica de la osteoprotegerina, la cual forma parte del complejo RANKL/OPG/RANK. El balance entre RANKL/OPG es crítico en lo relativo a la capacidad de resorción ósea. Si esta relación aumenta ello se traduce en un estímulo de la actividad osteoclástica y por tanto en un descenso de la mineralización ósea. Por el contrario, el descenso de este cociente (por disminución del RANK o aumento de la OPG) se traduce en una menor actividad osteoclástica. Este

es el mecanismo que explica la eficacia de denosumab como medicación anti-resortiva en el tratamiento de la osteoporosis (18). A nivel experimental parece que denosumab consigue un callo óseo más grande y resistente que el que se alcanza a través del proceso fisiológico. En humanos, aunque con un solo estudio clínico, parece que la formación del callo no se altera. Estos resultados sugieren que el tratamiento con denosumab puede ser utilizado en pacientes con fracturas por fragilidad recientes, sin que se vea alterado el proceso de consolidación (18).

El estudio al que hace referencia el grupo de Etxebarria-Foronda et al., 2016 (18) es un sub-análisis del ensayo clínico FREEDOM (denosumab 3902 sujetos, vs placebo, 3906 controles). Fue analizada la evolución del proceso de consolidación de las fracturas que ocurrieron en ambos grupos durante el periodo de observación considerando pseudo-artrosis si no se había alcanzado un callo de fractura a los seis meses. En un periodo de observación de 36 meses se objetivaron 851 fracturas no vertebrales (386 grupo denosumab vs 465 grupo placebo) de las que requirieron cirugía 199 (79 denosumab vs 120 grupo placebo). En siete casos se consideró una situación clínica de retardo de consolidación (2 denosumab vs 5 grupo placebo) y una pseudo-artrosis de húmero en el grupo placebo sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos. Hay que destacar que los enfermos en retardo de consolidación en grupo denosumab sufrieron la fractura a las siete semanas (fractura de metatarso, tratamiento quirúrgico) y a las 16 semanas (fractura de antebrazo, tratamiento quirúrgico) y que quizá en este periodo había existido ya un consumo de anticuerpos circulantes. Lo que resulta claro es que, si bien no se pudo establecer que en humanos exista un efecto beneficioso de la administración de denosumab, sí se afirma que no existe un efecto negativo (68).

Conclusiones

El tratamiento de la enfermedad del siglo en base a bifosfonatos (dos moléculas de fosfato, unidas a un átomo de carbono), análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos (3), por

vía oral ha dado buenos resultados; sin embargo, efectos tóxicos derivados de lo prolongado de su uso han sido observados (erosiones, ulceraciones crónicas en la mucosa oral, úlceras gástricas, esofagitis, estenosis esofágica, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y cefaleas). La adición de un grupo amino a una de las cadenas de la estructura base, ha permitido la síntesis de bifosfonatos más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato).

Una alternativa es el uso del ranelato de estroncio. Este fármaco se adsorbe sobre la superficie del hueso y aumenta la fuerza ósea, al ser incorporado en una forma dependiente de la dosis al tejido, para cambiar la estructura cristalina sin afectar su mineralización. Éste compuesto incrementa los biomarcadores de formación ósea, y reduce concomitantemente los niveles de los biomarcadores de resorción ósea y aumenta la BMD de forma progresiva y dependiente de la dosis, en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, durante el tratamiento a largo plazo (4 años). El ranelato de estroncio disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales en un 33% y también disminuye la incidencia de las fracturas no-vertebrales en un 15% y aún más (31%) en las mujeres de edad avanzada. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Comité de Medicamentos de productos para uso humano (CHMP) han recomendado el uso del fármaco sólo para el tratamiento de la osteoporosis grave en hombres y mujeres posmenopáusicas con un riesgo elevado de fracturas (9).

En Venezuela el grupo de González y col., en 2002 (69) determinaron la BMD y los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos (biomarcador de resorción ósea) en 20 mujeres posmenopáusicas sin tratamiento de reemplazo hormonal y un mínimo de dos años de menopausia establecida. Los N-telopéptidos fueron determinados por microELISA con un valor promedio de 42,075 + 10,527 nM ECO/nM de creatinina en muestras de orinas parciales, los cuales se encuentran dentro de los valores de referencia para esta técnica de 5-65 nM ECO/nM de creatinina. Con respecto a las

mediciones de osteocalcina, este grupo utilizó el RIA para su cuantificación y obtuvieron un valor promedio de 13,03 + 1,162 ng/mL, es decir, con ligera elevación para los valores de referencia de 2-12 ng/mL. Estos autores concluyen que **el verdadero valor de la aplicación de estos biomarcadores está en la evaluación de respuestas a terapias anti-resortivas** y en la evaluación de la actividad de la enfermedad (osteoporosis) y las tasas de pérdida ósea, ya que la sola medición de la masa ósea no es indicativa de si se está perdiendo hueso en la actualidad o si este se perdió en el pasado (69).

Nuevos biomarcadores de metabolismo óseo particularmente los miARNs (tabla 1), podrían tener un valor diagnóstico o de monitoreo de la terapéutica de los pacientes con

osteoporosis. Los biomarcadores habituales son útiles con el propósito de evaluar la efectividad terapéutica de los bifosfonatos y otros fármacos útiles (3, 15); al respecto es criterio del clínico seleccionar que biomarcadores se deben cuantificar, generalmente puede solicitarse uno de formación y otro de resorción ósea. En materia de investigación la inmunopatogenia, la genética de la osteoporosis y más recientemente la epigenética, ocupan la atención actual de los científicos de todo el mundo en materia de investigación en la osteoporosis (70).

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94:646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Mora M, Vielma JR, Arévalo E, Alarcón-Corredor OM. Boro en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. [Trabajo especial de grado]. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 2000, p31. [\[Google\]](#)
3. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Delgado Y, Picón-Borregales D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. 1 era Ed. Editorial Académica Española, ISBN-10: 3841757901, ISBN-13 : 978-3841757906. 2016, 188 p. [\[Google\]](#)
4. Vielma JR, Mora-Mora M, Alarcón-Corredor OM, Hernández G, Linares L, Urdaneta-Romero H, et al. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis. *Invest Clin* 2012; 53: 3-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Thulker J, Singh S, Sharma S, Thulker T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30: 3–44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Kruger MC, Wolber FM. Osteoporosis: Modern Paradigms for Last Century's Bones. *Nutrients* 2016; 8: E376. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Vielma JR, Picón-Borregales D, Vergara MA, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV. El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura. *Avan Biomed* 2017; 6: 216-26. [\[Google Scholar\]](#)
9. Picón-Borregales D, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Vielma JR. Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura. *Avan Biomed* 2017; 6: 133-43. [\[Google Scholar\]](#)
10. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization fracture risk assessment tool to predict need for dual-energy x-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 722-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Bhattacharya A, Watts NB, Dwivedi A, Shukla R, Mani A, Diab D. Combined measures of dynamic bone quality and postural balance—a fracture risk assessment approach in osteoporosis. *J Clin Densitom* 2016; 19: 154-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. El Maghraoui A, Sadni S, Jbili N, Rezqi A, Mounach A, Ghazlani I. The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 365. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. WHO. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003; 921:1-164. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos Adversos de los Bisfosfonatos. *Reumatol Clin* 2011; 7: 189-197. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Vielma JR, Picón-Borregales D, Lara N, Gutiérrez-Peña L. Biomarcadores de metabolismo óseo y su utilidad en la osteoporosis. *Acta Bioclínica* 2019; 9: 155-187 [\[Google Scholar\]](#)
16. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18va Edición. Editorial Médica Panamericana. México DF, México. 2009. ISBN 84-7903-722-9. [\[Google Scholar\]](#)

17. Mendoza Patiño N. Farmacología Médica. Editorial Médica Panamericana. México DF, México. 2008. EAN: 9789687988443. [\[Google\]](#)
18. Etxebarria Foronda I, Caeiro Rey JR, Larrainzar Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino -Pérez J, Carpintero-Benítez P, Fernández-Cebrián A, Hernaiz-Alzamora A.. Tratamiento farmacológico para la osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas. *Rev S And Traum y Ort* 2016; 33: 21-38. [\[Google Scholar\]](#)
19. Vielma JR, Urdaneta-Romero H, Villarreal JC, Paz Peinado LA, Gutiérrez LV, Mora M, Chacín-Bonilla L. Neurocysticercosis: Clinical Aspects, Immunopathology, Diagnosis, Treatment and Vaccine Development. *Epidemiol* 2014; 4: 156. [\[Google Scholar\]](#)
20. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11: 201-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, Bandeira F, Bonadonna S, Camozzi V, Cassibba S, Cesareo R, Chiodini I, Francucci CM, Gianotti L, Grimaldi F, Guglielmi R, Madeo B, Marcocci C, Palermo A, Scillitani A, Vignali E, Rochira V, Zini M. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39: 807-34. doi: 10.1007/s40618-016-0434-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:4118-24. doi: 10.1210/jcem.85.11.6953 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999; 282: 1344-52. doi: 10.10/jama.282.14.1344.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 83-91. doi: 10.1007/s001980050010. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Weiss HM, Pfaar U, Schweitzer A, Wiegand H, Skerjanec A, Schran H. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 2043-9. doi: 10.1124/dmd.108.021071 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, Kayan K, deTakats D, Dey A, Orgee J, Ashford R, Forster M, Cliffe J, Kersh L, Brazier J, Nichol J, Aropuu S, Jalava T, Kanis JA. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:135-41. doi: 10.1359/jbmr.061008 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Sánchez JA. Normalization of bone mineral density after five years of treatment with strontium ranelate. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015; 12: 251-2. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.251 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. Treatment of postmenopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 13-29. DOI: 10.1007/s40618-014-0152-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (10): 801-810. DOI: 10.3275/7925. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24: 23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías

- para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Revista Argentina de Osteología* 2007; 6: 27-42. [\[Google Scholar\]](#)
36. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Di Munno O, Frediani B, Gatti D, Giannini S, Girasole G, Minisola G, Minisola S, Nuti R, Pedrazzoni M, Rossini M, Varenna M. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: 561-70 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 192-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 39. Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporos Int* 2015; 26: 1251-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 40. Black D, Cliff R. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. In: Favus MJ et al. (editors). *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism.* Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research. ISBN: 978-1-119-26656-3. [\[Google Scholar\]](#)
 41. Nieto EJ, Salinas JR, Torres AR. Manejo terapéutico con ácido zoledrónico de la osteoporosis primaria en mujeres posmenopáusicas. Mérida, Venezuela. *Rev Metab Óseo y Min* 2013; 11: 64-8. [\[Google Scholar\]](#)
 42. Nieto Andueza E. Nueva dosificación de un bifosfonato para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *REEMO* 2007; 16: 58-61. [\[Google Scholar\]](#)
 43. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66. DOI: 10.1056/NEJM199702203360807. PMID: 9023094 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 44. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 977-986. DOI: 10.1359/JBMR.050109. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 45. Recher M, Barboza AP, Li ZH, Galizzi M, Ferrer-Casal M, Szajnman SH, Docampo R, Moreno SN, Rodriguez JB. Design, synthesis and biological evaluation of sulfur-containing 1,1-bisphosphonic acids as antiparasitic agents. *Eur J Med Chem.* 2013 Feb;60:431-40.. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.12.015. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 46. Rodríguez-Poveda CA, González-Pacanoska D, Szajnman SH, Rodríguez JB. 2-alkylaminoethyl-1,1-bisphosphonic acids are potent inhibitors of the enzymatic activity of *Trypanosoma cruzi* squalene synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (8): 4483-6. DOI: 10.1128/AAC.00796-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 47. Demoro B, Caruso F, Rossi M, Benítez D, González M, Cerecetto H, Galizzi M, Malayil L, Docampo R, Faccio R, Mombrú AW, Gambino D, Otero L. Bisphosphonate metal complexes as selective inhibitors of *Trypanosoma cruzi* farnesyl diphosphate synthase. *Dalton Trans* 2012; 41: 6468-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 48. Szajnman SH, Rosso VS, Malayil L, Smith A, Moreno SN, Docampo R, Rodriguez JB. 1-(Fluoroalkylidene)-1,1-bisphosphonic acids are potent and selective inhibitors of the enzymatic activity of *Toxoplasma gondii* farnesyl pyrophosphate synthase. *Org Biomol Chem* 2012; 10: 1424-33. DOI: 10.1039/c1ob06602a. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 49. González Moles MA, Bagán Sebastián JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-518. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2000.291006.x. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 50. Ponte Fernández N, Estefania Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E396-E400. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 51. Bocanegra Pérez S, Vicente Barrero M, Sosa Henríquez M, Gebaguer Blanco A, Knezevic M, Castellano Navarro JM. Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral. Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato. *Rev Med Chil* 2009; 137: 275-9. DOI: 10.4067/S0034-98872009000200014 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 52. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761. DOI: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009 [\[Google Scholar\]](#)
 53. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68. DOI: 10.1056/NEJMoa022436. PMID: 14749454 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 54. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 344: 1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808 [\[PubMed\]](#)
 55. Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, Misurski DA, Marcus R. Response rate to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2006; 39: 1268-75. DOI: 10.1016/j.bone.2006.06.007. PMID: 16884968 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 56. Hodsmann AB, Papaioannou A, Cranney A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Can Med Ass J* 2006; 175: 48-51. DOI: 10.1503/cmaj.060624. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 57. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-1226. DOI: 10.1056/NEJMoa035725. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 58. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators.. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;

- 353: 555-65. DOI: 10.1056/NEJMoa050336. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benitez P, Fernández Cebrían A, Gil-Garay E. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad.. An update. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2015; 59: 373-93. DOI: 10.1016/j.recot.2015.05.007. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003; 348: 618-629. DOI: 10.1056/NEJMra022219. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (6): 2197-2202. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6654. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Fernández Ávila DG, Mora C, Reyes Sanmiguel E, Londoño JD, Moreno PS, Valle Oñate R. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol* 2010; 17: 96-110. [\[Google Scholar\]](#)
63. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45. DOI: 10.1001/jama.282.7.637. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D.. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109 : 267-76. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00490-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Zárate A, Basurto L, Hernández M, Saucedo R. Conducta terapéutica actual para la osteoporosis en la mujer y el hombre. *Med Int Mex* 2007; 23: 210-6. [\[Google Scholar\]](#)
66. Swagle JM, Kelly MW. Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (5): 874-81. DOI: 10.1345/aph.1D462. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8141. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho PR, Wang A, Siris E, Lane J; FREEDOM Fracture-Healing Writing Group; Adachi JD, Bhandari M, de Gregorio L, Gilchrist N, Lyritis G, Möller G, Palacios S, Pavelka K, Heinrich R, Roux C, Uebelhart D. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 2113-2119. DOI: 10.2106/JBJS.K.00774. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Hidalgo A, Ronceros G, Cerrillo G, Ruiz A, Garmendia F, Villegas J, et al. Características del metabolismo óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima. *An Fac med* 2019; 80: 283-7. DOI: <https://10.15381/anales.803.16845>. [\[Google Scholar\]](#)
70. Vielma JR, Picón D, Gutiérrez LV, Lara ND. Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review. *Avan Biomed*. 2018; 7: 100-111. [\[Google Scholar\]](#)

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/7C2sTj2H/>

Como citar este artículo: Vielma-Guevara JR. Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática. *Avan Biomed* 2023; 12: 6-20.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons



Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético

(Mechanisms involved in the inflammatory response associated with the consumption of advanced glycation end products of dietary origin).

Patricio Salazar ¹ , Nelson Muñoz ² , Diego Tene ² , Adriana Pedreáñez ³  

¹ Departamento de Nutrición Clínica, Hospital General de Riobamba, Ecuador

² Universidad Nacional del Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador

³ Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Aceptado: 16 de Julio de 2023

Recibido: 29 de Octubre de 2022

Publicado online: 20 de Julio de 2023

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(23)12003-R

Resumen(español)

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs), son un grupo variado de compuestos que se forman como resultado de la reacción no enzimática entre un azúcar reductor como la glucosa y los grupos NH₂ libres de un aminoácido, en una proteína u otra biomolécula. La reacción química que genera estos compuestos es conocida como reacción de Maillard y ocurre como parte del metabolismo normal, pero también puede producirse durante la preparación, procesamiento y conservación de ciertos alimentos. Por lo tanto, los AGEs también pueden obtenerse de la dieta (d-AGEs). En esta revisión narrativa abordamos el conocimiento actual de estos productos y su impacto en la activación de mecanismos inflamatorios que subyacen a diferentes patologías incluyendo la alergia alimentaria. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed aplicando los siguientes términos: Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, food allergy. El análisis realizado de esta revisión nos permite concluir que la reacción de Maillard, acelerada por el procesamiento y tratamiento térmico de ciertos alimentos induce la formación de d-AGEs, los cuales, al ingerirse, contribuyen a incrementar el pool de AGEs sistémico y además generar neoantígenos con propiedades alergénicas. Esta elevación puede por un lado inducir reacciones de hipersensibilidad y también sobre estimular células inmunitarias atraídas por los AGEs atrapados en los tejidos glicosados, e inducir inflamación crónica de bajo grado, provocando disfunción, daño tisular persistente y una reconstrucción deficiente después de estos daños.

Palabras clave(español)

Reacción de Maillard, Productos finales de glicación avanzada, RAGE, Inflamación, Dieta, Alergia alimentaria.

Abstract(english)

Advanced glycation end products (AGEs) are a diverse group of compounds that form as a result of the non-enzymatic reaction between a reducing sugar such as glucose and the free NH₂ groups of an amino acid in a protein or other biomolecule. The chemical reaction that generates these compounds is known as the Maillard reaction and occurs as part of

normal metabolism, but can also occur during the preparation, processing and preservation of certain foods. Therefore, AGEs can also be obtained from the diet (d-AGEs). In this narrative review we address the current knowledge of these products and their impact on the activation of inflammatory mechanisms underlying different pathologies including food allergy. For this purpose, a literature search was performed in PubMed applying the following terms: Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, food allergy. The analysis of this review allows us to conclude that the Maillard reaction, accelerated by the processing and heat treatment of certain foods, induces the formation of d-AGEs, which when ingested, contribute to increase the pool of systemic AGEs and also generate neoantigens with allergenic properties. This elevation can on the one hand induce hypersensitivity reactions and also over stimulate immune cells attracted by the AGEs trapped in the glycated tissues, and induce chronic low-grade inflammation, causing dysfunction, persistent tissue damage and deficient reconstruction after this damage.

Keywords(english)

Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, Food allergy.

Introducción

Los productos finales de glicación avanzada (AGEs; por sus siglas en Inglés: Advanced glycation end products) son compuestos derivados de la reacción no enzimática que ocurre entre azúcares reductores como la glucosa y la fructosa con los grupos aminos de proteínas, ácidos nucleicos y otras macromoléculas (1). Sobre la base de las diferencias en sus orígenes, los AGEs se clasifican principalmente en dos tipos: los de origen endógeno, los cuales se producen de forma natural en el cuerpo, como parte del metabolismo normal y los AGEs de origen alimentario (d-AGEs; por sus siglas en Inglés: dietary AGEs) producidos durante la cocción y el procesamiento de ciertos alimentos (2).

Se ha descrito que los AGEs tienen efectos perjudiciales para la salud, ya que contribuyen al envejecimiento y al desarrollo de enfermedades crónicas tales como: enfermedad renal crónica (3,4); enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica (5,6), la diabetes mellitus (7), entre otras. Todas estas condiciones relacionadas con la activación de un estado inflamatorio crónico y de bajo grado (8). En este sentido, varios estudios han descrito que la producción excesiva de AGEs en el organismo debido a la hiperglucemia crónica se asocia con los procesos inflamatorios que subyacen a condiciones como la resistencia a la insulina (9, 10), aterosclerosis (11) y las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes (1,12).

Los mecanismos de acción por medio de los cuales los AGEs ejercen sus efectos nocivos incluyen: inducción del entrecruzamiento de proteínas, lo que conduce a alteraciones en las estructuras y funciones celulares; activación de receptores específicos, lo que da como resultado la producción de mediadores inflamatorios y la generación de especies reactivas de oxígeno, incrementando el estrés oxidativo y el deterioro de la función mitocondrial (13).

Tomando en cuenta que el conjunto de AGEs del cuerpo refleja tanto la producción endógena como la ingesta exógena (14), el estudio de estos compuesto de origen alimentario y su contribución a la activación y mantenimiento de un estado inflamatorio es de especial interés. Adicionalmente, se ha sugerido que los d-AGEs podrían presentar propiedades de alergenicidad y por lo tanto desempeñar un papel en la alergia alimentaria. La cual, como se sabe es otra condición caracterizada por una respuesta inflamatoria y por lo tanto considerada dentro de éste trabajo de investigación (15).

Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento referente a la asociación entre el consumo de d-AGES y la inducción de mecanismos inflamatorios incluyendo la alergia alimentaria.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed. Los términos utilizados de forma individual o combinada mediante el empleo de los operadores booleanos "AND", "OR", "NOT" para

dicha búsqueda fueron los siguientes: Maillard reaction, Advanced glycation end products, RAGE, Inflammation, Diet, Food allergy. La búsqueda arrojó 147 trabajos de investigación que incluían estudios observacionales y artículos de revisión. Los resultados duplicados se eliminaron. Como criterio de inclusión y con el fin de evaluar la calidad de la evidencia, solo se tuvieron en cuenta los artículos originales que asociaran la relación entre el consumo de AGEs provenientes de la dieta con la inducción de una respuesta inflamatoria incluyendo los procesos alérgicos. Se excluyeron los estudios in vitro, los enfocados en evaluar la respuesta hormonal y aquellos que evaluaban la aplicación de fármacos para minimizar la producción de AGEs.

¿Qué son los productos finales de glicación avanzada y cómo se forman?

Los AGEs forman parte de un grupo complejo y heterogéneo de compuestos formados de forma exógena o endógena a partir de una variedad de precursores. En las últimas décadas, han despertado el interés de la comunidad científica por la creciente evidencia de su participación en múltiples procesos fisiopatológicos, como la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas e incluso la infección por el virus SARS-CoV-2 (16). Son compuestos reconocidos por varios receptores celulares con capacidad de activar muchas vías de señalización relacionadas con la inflamación y el estrés oxidativo.

Para comprender como se forman los AGEs es necesario conocer la reacción de Maillard (17); una compleja reacción no enzimática de múltiples etapas que implica inicialmente un proceso de glicación entre los grupos carboxilos de azúcares reductores, como la glucosa y la fructosa, y los grupos amino libres de aminoácidos (frecuentemente la lisina y arginina), los lípidos y los ácidos nucleicos, dando lugar a la formación de una base de Schiff (18). Esta reacción inicial es relativamente rápida y altamente reversible. Posteriormente ocurre el reordenamiento de la base de Schiff, lo cual conduce a la formación de

los productos de Amadori, que son más estables, siendo uno de los más reconocidos; la hemoglobina glicosilada (HbA1c), muy utilizada su determinación en el laboratorio para evaluar la evolución de los pacientes diabéticos, la cual se forma mediante la unión de un residuo de valina de una de las cadenas β de la hemoglobina con la glucosa plasmática (19).

Los productos de Amadori posteriormente pueden experimentar reacciones de óxido reducción para dar origen a compuestos conocidos como dicarbonilos; como el metilglioxal, glioxal y la 3-desoxiglucosona (20). Estos dicarbonilos inician el proceso de glicación avanzada conduciendo a la síntesis de los AGEs, dentro de los cuales se encuentran principalmente: metilglioxal-hidroimidazolona (MG-H1), carboximetil-lisina (CML), carboxietil-lisina (CEL), pentosidina y pirralina (21) (Fig. 1).

Los AGEs en los alimentos

Los d-AGEs se forman durante la cocción, el procesamiento y almacenamiento de los alimentos, como resultado de la reacción de Maillard, previamente descrita e ilustrada en la Figura 1. Los factores asociados al incremento en la formación de estos compuestos incluyen: el bajo contenido de agua durante la cocción, el aumento del pH y el uso de altas temperaturas (22,23). Por lo tanto, se generan más d-AGEs en los alimentos expuestos al calor seco. Por ejemplo en procesos como: asar a la parrilla, freír y hornear que en los alimentos cocinados a temperaturas más bajas durante periodos de tiempo más largos en presencia de un mayor contenido de agua. Por ejemplo: hervir, cocer al vapor, guisar o cocinar a fuego lento (24).

En este orden de ideas, el uso de bicarbonato sódico en la industria panadera aumenta el pH de la mezcla, potenciando la formación de AGEs. Mientras que la adición de vinagre o zumo de limón reduce el pH del entorno de cocción, reduciendo el potencial de generación de estos compuestos (25). Por otro lado, la estructura química de los azúcares presentes en los alimentos también determina el nivel de reactividad a la reacción de Maillard. Por ejemplo,

la reacción es más favorable si involucra azúcares pentosos, como la ribosa, que reaccionan más fácilmente que las hexosas, como la glucosa. Por el contrario, los disacáridos, como la lactosa, son menos reactivos (26).

Los aminoácidos o los péptidos con grupos amino libres también deben estar presentes en el alimento para que se produzca la reacción de Maillard. Como resultado de los factores estructurales y de procesamiento, se cree que los alimentos que aportan grandes cantidades de AGEs y precursores de estos a la dieta occidental incluyen la leche en polvo, las carnes, el pescado y el pollo cocinados con calor seco (27,28); los productos a base de cereales procesados con calor o tratados con alcalinos (pan, galletas, productos de panadería, cereales de desayuno) (29); las salsas dulces (30) y los refrescos carbonatados que contienen jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (31).

En contraste, estudios previos han descrito que la dieta mediterránea está conformada por un patrón dietético de "alimentos saludables" y una alta adherencia a ella se asocia con una menor incidencia de enfermedades crónicas y un menor deterioro físico en la vejez (32). La dieta mediterránea consiste principalmente en el uso extensivo de una cocina basada en el consumo de verduras, frutas, cereales, frutos secos y legumbres, la mayoría cocinadas añadiendo cantidades sustanciales de aceite de oliva, con un uso moderado de pescados, mariscos o lácteos, y limitada ingesta de carne y alcohol (principalmente vino tinto) (33). Esta dieta es baja en grasas saturadas y proteína animal y alta en antioxidantes, fibra y grasas monoinsaturadas, y exhibe un balance adecuado de ácidos grasos omega-3/omega-6. Los principales compuestos que pueden explicar los beneficios para la salud de este patrón dietético son los antioxidantes, la

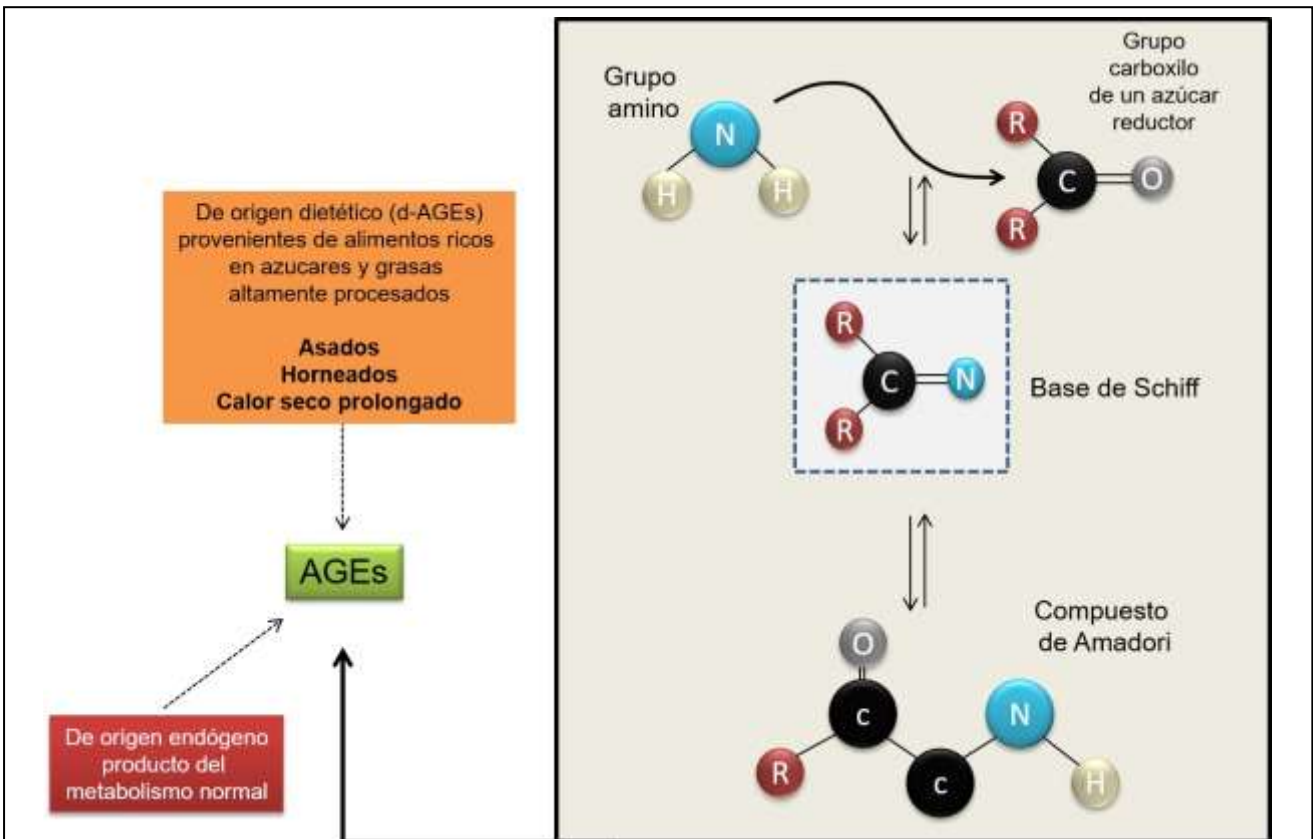


Figura 1. Esquema simplificado de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) mediante la reacción de Maillard.

fibra, los ácidos grasos monoinsaturados y omega-3, los fitoesteroles y los probióticos (34). Así mismo, los ensayos clínicos han confirmado las influencias favorables de esta dieta sobre el riesgo de síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (35).

Los análisis realizados en la población del estudio español Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) mostraron que la misma se asoció con una disminución en la expresión de genes proaterogénicos (36), marcadores sustitutos del riesgo cardiovascular como la relación cintura-cadera, fracciones lipídicas, partículas de lipoproteínas, estrés oxidativo y marcadores de inflamación (37), además de reducir el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (38).

La dieta mediterránea podría proporcionar un modelo para la reducción de d-AGEs, ya que aporta un bajo contenido de éstos compuestos, con la consiguiente reducción de sus niveles circulantes y el estrés oxidativo y la inflamación tanto en adultos mayores como en pacientes con síndrome metabólico (39).

Por otro lado, como los microorganismos producen y liberan fácilmente AGEs y sus precursores carbonílicos, las bebidas alcohólicas y los alimentos fermentados también contienen niveles significativos de AGEs (40).

La concentración de d-AGEs en ciertos alimentos ha sido determinada mediante métodos de laboratorio. En este sentido, cuando compuestos como la CML, CEL y MG-H1 se miden mediante cromatografía, alimentos como nueces o granos procesados a alta temperatura y carnes enlatadas presentan los niveles más altos de AGEs, los cuales van de 2 a 5 mg para CML, de 2 a 7 mg para CEL, y de 15 a 60 mg para MG-H1 por 100 g de alimento analizado. En contraste el café, las frutas, verduras, mantequilla, aceite de oliva y vino tinto contienen cantidades insignificantes de estos compuestos (41).

Luego de la ingestión, los d-AGEs son absorbidos por el tracto gastrointestinal para ejercer sus efectos sobre la salud y junto con los AGEs producidos endógenamente constituyen el pool de AGEs circulantes. Sin embargo, sólo entre

el 10 y 30% de los AGEs exógenos se absorben en la circulación sistémica cuando se administran por vía oral (42). Los d-AGEs mayormente absorbidos son la pirralina y la pentosidina alrededor del 60-80 % (43).

Por otra parte, entre el 20 % y el 50 % de la CML ingerida es excretada en las heces, lo cual sugiere que existe una proporción de AGEs ingeridos que no se absorbe ni se defeca y que la microbiota intestinal puede metabolizar intraluminalmente (44).

Los d-AGEs pueden llegar al tracto gastrointestinal como AGEs libres, que incluyen aminoácidos y péptidos pequeños con un peso molecular inferior a 5 kDa o unidos a proteínas de alto peso molecular (45). De éstos, los de bajo peso molecular se absorben más eficientemente (46). Por ejemplo, la administración a ratas adultas de dietas que contenían formas complejas de CML unidas a proteínas procedentes de la corteza del pan condujo a una mayor tasa de excreción de este compuesto en las heces que la administración de la forma simple de CML presente en la fracción de bajo peso molecular (< 5 KDa) extraída de dicha corteza de pan (40.5 vs. 27,9%, respectivamente) (47). En la misma línea pero referido a la pentosidina. Förster y colaboradores (48) demostraron su mejor absorción cuando se administra de forma libre que cuando se ingiere ligada a proteínas.

¿Cómo los AGEs afectan los procesos biológicos y se relacionan con la inmunidad?

Como hemos mencionado previamente, los d-AGEs contribuyen a incrementar la carga sistémica de AGEs. Al respecto, se ha demostrado que la ingesta elevada de estos productos dietéticos se relaciona tanto en humanos como en modelos experimentales con el incremento en la concentración sérica de AGEs, estrés oxidativo e inflamación (6, 49-52). Los AGEs inducen enfermedad principalmente a través de dos mecanismos generales: uno directo (no mediado por receptores) y el otro indirecto (mediado por receptores).

El mecanismo directo implica la modificación estructural y el entrecruzamiento de

proteínas de vida media larga como por ejemplo el colágeno y la elastina, dos constituyentes esenciales de la matriz extracelular (MEC), la cual proporciona el entorno de una gran variedad de células en el organismo y el soporte estructural de muchos tejidos (53). En este contexto, es importante destacar que la función celular se ve profundamente afectada por el medio ambiente en el que residen las células, por lo que las alteraciones en la MEC inciden en los cambios relacionados con el metabolismo y la función de las mismas.

Todas las proteínas son susceptibles a modificaciones químicas espontáneas no enzimáticas y estas pueden ser reversibles o irreversibles (54). En el caso de la MEC las modificaciones más relevantes son aquellas que afectan a los aminoácidos con una alta representación en el colágeno, tal es el caso de la lisina y la arginina, los cuales son muy susceptibles a la reacción de Maillard, lo que predispone aún más al colágeno a experimentar enlaces cruzados de glicación (55).

Cuando los AGEs forman enlaces cruzados con las proteínas, interfieren con la estructura y con el funcionamiento fisiológico normal de las mismas. En el caso del colágeno se reduce su elasticidad y aumenta su rigidez (56). En éste orden de ideas, Verzijl y sus colaboradores informaron de un aumento de la rigidez del cartílago humano como consecuencia de los enlaces cruzados inducidos por la acumulación de AGEs, afectando así al funcionamiento del mismo (57). El colágeno glicado también es menos susceptible a la degradación por las metaloproteasas (MP) Esto interfiere con el recambio de las fibrillas de colágeno envejecidas y, por lo tanto, puede conducir a una menor transformación de colágeno-III en fibras de colágeno-I, afectando las etapas de remodelación y cicatrización de heridas (58).

Adicionalmente, la comunicación entre las proteínas expuestas a la glicación con otras células puede verse afectada. Por ejemplo se ha descrito una disminución de la capacidad de las células endoteliales para adherirse y extenderse sobre la laminina y el colágeno tipo IV glicosados (59).

Los AGEs, sus receptores y la respuesta inflamatoria

Los AGEs interactúan con receptores específicos y estimulan respuestas inflamatorias (60-62). La interacción comienza con el reconocimiento de los epítomos conformacionales de los AGEs por parte de receptores de reconocimiento de patrones (PRR; por sus siglas en inglés: pattern recognition receptors) y posteriormente, el envío de señales bioquímicas al núcleo con el objeto de desencadenar respuestas celulares, como por ejemplo la estimulación de la síntesis de mediadores inflamatorios (63). Diferentes PRR tienen la capacidad potencial de reconocimiento y afinidad de unión por los AGEs. Sin embargo, el receptor más ampliamente estudiado para estos compuestos es el receptor RAGE (por sus siglas en inglés: receptor for advanced glycation end-products).

RAGE es una proteína transmembrana perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Igs), debido a la similitud estructural de su región extracelular con estas moléculas (64). La región extracelular de RAGE, contiene tres dominios que incluyen: un dominio de tipo V (variable), un dominio de tipo C1 y un dominio de tipo C2 (constantes). La unión de los ligandos al receptor ocurre a través del dominio V (65). A la región extracelular le sigue una sola región transmembrana y una región corta citoplasmática que es crítica para la señalización intracelular (66).

La regulación de la expresión de RAGE es codificada por el gen *Ager*, ubicado en la región de Clase III del complejo principal de histocompatibilidad (67). Además del RAGE anclado a la membrana celular, existen dos formas conocidas de RAGE soluble. El primer tipo es sRAGE, que consta de dominios estructurales de unión a ligandos extracelulares que se escinden proteolíticamente por metaloproteinasas de matriz (MMP), integrina α (ITG α) y metaloproteinasa (ADAM)-10. El segundo tipo es RAGE secretado endógenamente (esRAGE), que es una variante de empalme secretada activamente por la célula. Tanto sRAGE como esRAGE se unen a

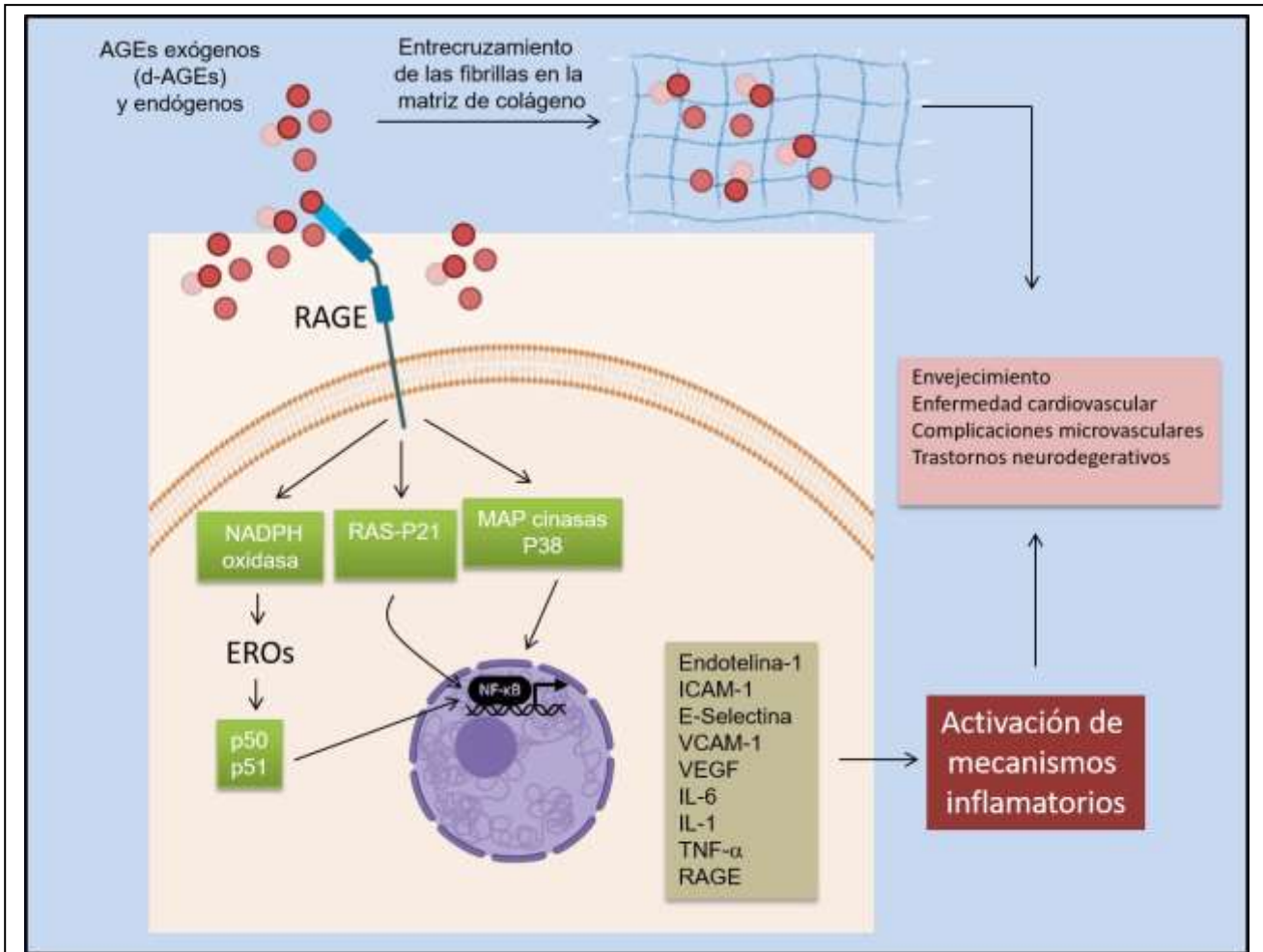


Figura 2. Efectos proinflamatorios de los AGEs tras la unión a RAGE. La interacción AGE/RAGE en la superficie de una célula conduce a la puesta en marcha de una cascada de señalización que conduce a la activación del factor de transcripción NF-κB y su translocación al núcleo, donde potencia la transcripción de genes diana como la endotelina-1, ICAM-1, E-selectina y citocinas proinflamatorias. RAGE: Receptor para productos finales de glicación avanzada; EROs: Especies reactivas de oxígeno; MAP: Proteínas cinasas activadas por mitógenos; RAS-p21: El activador 1 de la proteína RAS p21; p38: proteínas quinasas activadas por mitógenos p38; NF-κB: Factor nuclear kappa B; ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1; VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular-1; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular; IL-1: Interleucina-1; IL-6: Interleucina-6; TNF-α: Factor de necrosis tumoral-α.

ligandos de RAGE, actuando como inhibidores de los efectos de estos en humanos (68).

RAGE fue identificado inicialmente por su capacidad para unirse y mediar los efectos de los AGEs, asociados a las complicaciones diabéticas. Sin embargo, RAGE también puede unirse a una gran variedad de ligandos que no son AGEs (69). Los PRR como RAGE, son un componente crítico

del sistema inmunitario innato, detectando patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y señales de “peligro” endógeno, como los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) para activar respuestas inflamatorias (70).

A la luz de las investigaciones en las dos últimas décadas, RAGE se ha convertido en un

regulador clave de la respuesta inmunitaria innata. En condiciones de inflamación crónica y sostenida, la señalización de RAGE aumenta, lo que lleva al desarrollo y progresión de estados patológicos que incluyen complicaciones vasculares diabéticas, enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer, enfermedad de Alzheimer y una variedad de enfermedades inflamatorias inducidas por patógenos (71-73).

Muchos de los estudios relacionados con RAGE se han centrado en el papel de este en diversos procesos patológicos. El sello distintivo de este receptor es su sorprendente asociación con el aumento de la inflamación crónica. La estimulación de RAGE activa varias vías de señalización intracelular, incluidas las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP) (ERK 1/2, p38, SAPK/JNK), STAT3, Akt y Rho GTPasas (Rac1, Cdc42). Estas a su vez activan factores de transcripción, siendo el NF- κ B uno de los más importantes (74). Dando como resultado la expresión de una variedad de genes proinflamatorios, incluidos moléculas de adhesión celular, citocinas proinflamatorias y otros inmunomoduladores (74) (Fig. 2).

Además de los AGEs, otras moléculas pueden ser ligandos de RAGE, muchas de ellas catalogadas como DAMPs, dentro de las cuales se encuentran: S100/Calgranulinas, fibrillas amiloides, la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1; por sus siglas en inglés: high mobility group box 1 protein), péptidos amiloides- β (A β 40 y A β 42) que forman agregados en el cerebro y son el principal componente de las placas amiloides en la enfermedad de Alzheimer (75), además ácidos nucleicos ADN y ARN (76).

RAGE es claramente una molécula importante en el sistema inmunitario innato y en la respuesta inflamatoria a una variedad de DAMPs endógenos y PAMPs exógenos. RAGE se expresa en niveles bajos en condiciones fisiológicas normales, pero en condiciones inflamatorias crónicas y persistentes, la señalización de RAGE aumenta y participa en el desarrollo de múltiples enfermedades (77,78). La interacción entre RAGE y sus ligandos da como resultado principalmente una respuesta proinflamatoria y puede conducir a eventos de estrés que a menudo favorecen la

disfunción mitocondrial o la senescencia celular (79,80).

¿Existe relación entre los d-AGEs y la alergia alimentaria?

La alergia alimentaria (AA), es una reacción del sistema inmunitario en respuesta a la ingestión de un antígeno proteico alimentario y su fisiopatología implica la puesta en marcha de mecanismos inflamatorios (81). Los síntomas de esta condición son variados y pueden ser desde leves hasta mortales e incluyen: diarrea, dolor abdominal, vómitos, asma, urticaria, anafilaxia y, en casos extremos la muerte (82). La mayoría de estas reacciones ocurre generalmente en respuesta a ciertos alimentos como la leche (caseína), huevo, trigo (gluten), soja, maní, frutos secos, pescados y mariscos. Estos alimentos contienen proteínas que pueden comportarse como alérgenos las cuales se caracterizan por presentar resistencia al calor o a la desnaturalización ácida, permaneciendo intactas incluso después del procesamiento, el almacenamiento, la cocción y la digestión (83).

La AA es una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I, inmunomediada principalmente por la inmunoglobulina E (IgE). La exposición a los alérgenos alimentarios estimula a los linfocitos B, los cuales reconocen y reaccionan frente a éstas moléculas a través de las inmunoglobulinas de la clase IgD e IgM presentes en su superficie conduciendo a la producción de anticuerpos IgE específicos del alérgeno por parte de las células plasmáticas en los individuos susceptibles (84). Durante ésta fase de sensibilización, la porción Fc de la IgE específica del alérgeno se une a receptores de alta afinidad (FC ϵ RI) presentes en la superficie de mastocitos y basófilos (84). Por lo general, durante la fase de sensibilización no se presentan síntomas. Sin embargo, en una exposición posterior al mismo alimento, el alérgeno se une a las moléculas de IgE presentes en la superficie de los mastocitos o los basófilos lo que trae como consecuencia la degranulación de éstas y la liberación de varios mediadores inflamatorios como por ejemplo la histamina al torrente sanguíneo lo que ocasiona la

mayoría de los síntomas (84). La inmunogenicidad de las proteínas depende de su capacidad para inducir respuestas adaptativas de linfocitos T y B durante la fase de sensibilización alérgica. Esto está fuertemente influido por la eficiencia de la captación y el procesamiento del antígeno, así como por el estado de activación y la producción de citocinas por parte de las células presentadoras de antígenos (CPA) (85). Las CPA activadas pueden usar diferentes receptores para la captación de antígenos (dentro de los cuales se encuentra RAGE y otros PRR) y luego del procesamiento presentar epítomos de alérgenos a través de las moléculas principales de histocompatibilidad que son reconocidas por los linfocitos T y dar lugar a la activación de las células B (86).

Algunos estudios han sugerido que la reacción de Maillard puede influir en el reconocimiento de alérgenos alimentarios por la IgE específica (en algunos casos inhibiendo y en otros aumentando el reconocimiento). Esto puede ser inducido, por un lado por la interrupción de los epítomos conformacionales y lineales acompañados de cambios en la estructura secundaria y terciaria que deterioran el potencial de unión de la IgE a la proteína (87). Por otro lado por la formación de aglomerados portadores de una gran cantidad de epítomos que aumentan la capacidad de degranulación de los basófilos (88) o finalmente por la formación de nuevos epítomos debido a la agregación y/o reacción de Maillard (89). Estos nuevos epítomos llamados neoalérgenos pueden estimular activamente a las CPA, e inducir la producción de IgE específica (90).

La reacción de hipersensibilidad a ciertos alimentos en individuos susceptibles es un evento inmunológico complejo en el que la gravedad depende de dos factores importantes. El primer factor está asociado a la susceptibilidad inmunológica del individuo a ciertos alimentos, mientras que el segundo factor es el potencial de alergenicidad de los mismos. Sin embargo, no está claramente comprendido qué determina que las proteínas alimentarias sean más o menos alergénicas (91). Por tal motivo es muy importante explorar cómo se altera la alergenicidad de ciertos alimentos tras su procesamiento. En los últimos años ha aumentado drásticamente el consumo de

alimentos procesados térmicamente, mediante procedimientos que se llevan a cabo para mejorar el sabor, la textura, el color, la conservación y para aumentar la comerciabilidad (92). Mediante los cuales pueden producirse alteraciones significativas en la estructura de las proteínas. La naturaleza y el alcance de estos cambios están influidos por la temperatura, la duración del procesamiento térmico, la matriz alimentaria circundante, las condiciones de su entorno, incluido el pH así como las características intrínsecas de la proteína. Todo esto, puede producir la pérdida de la estructura secundaria y terciaria, junto con la ruptura de los enlaces disulfuro y la formación de agregados (93,94). La dieta moderna es una gran fuente de d-AGEs, los cuales se han encontrado en diferentes alimentos (95). Estos compuestos pueden inducir la activación de respuestas inmunitarias y funcionar como potentes epítomos inmunogénicos y aumentar el riesgo de AA (96). Como se ha comentado previamente, la producción de d-AGEs es mayor en los alimentos que se exponen al calor seco, como los asados a la parrilla, horneados, etc. Pudiendo tener un impacto positivo o negativo en el potencial alergénico de los alimentos (97). Por ejemplo, las reacciones alérgicas inducidas por la nuez de pecán y la harina de trigo se han notificado en pacientes tras la cocción, el almacenamiento prolongado o el calentamiento (98). Otros estudios han informado que el maní tostado induce niveles más altos de IgE que el maní crudo (99). Por otra parte, Teodorowicz y colaboradores describieron que los neoalérgenos formados por la reacción de Maillard en la soya procesada causaron una fuerte reacción alérgica en individuos sensibilizados a la soya (100).

La hipótesis de la falsa alarma, propuesta por Smith y colaboradores, sugiere que el estilo de vida y la dieta moderna (rica en d-AGEs) promueven señales de peligro innatas y respuestas inmunitarias a través de la producción de "alarminas" (101). Las alarminas son molécula endógena secretadas por células que experimentan muerte celular no programada, las cuales señalan daño celular y tisular. Según la referida hipótesis, los d-AGEs tienen el potencial de simular las señales generadas por las alarminas

y desencadenar respuestas inflamatorias. En otras palabras, los d-AGEs podrían imitar las alarmas innatas y sesgar hacia las respuestas alérgicas en ciertos sujetos con una predisposición genética (101,102).

Un aspecto interesante es que las células efectoras tanto de la inmunidad innata como adaptativa pueden secretar alarminas a través de vías no clásicas y, a menudo, lo hacen cuando son activadas por PAMPs, otras alarminas o DAMPs. Por lo tanto, estas moléculas endógenas y los PAMPs exógenos transmiten un mensaje similar y provocan respuestas similares. En este contexto, la proteína HMGB1, catalogada como una alarina se libera de células inflamadas o luego de la estimulación de receptores para PAMPs como los receptores tipo Toll (TLR) (100). HMGB1 es un ligando de RAGE, y al unirse a él puede inducir respuestas inflamatorias mediante la activación del factor de transcripción NF- κ B como se describió previamente, lo que contribuiría a amplificar la cascada inflamatoria (71,72).

Un aspecto interesante es que los países industrializados tienen una mayor prevalencia de AA que los países en desarrollo, aunque la incidencia en estos últimos está aumentando (103). La AA se ha asociado en gran medida con alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal (104), que representa la principal ruta de patogenia y causa algunos de los síntomas de la enfermedad, como la diarrea. Esta alteración puede comprometer la función de barrera, afectando importantes tareas intestinales, como la hidrólisis o la absorción de nutrientes (105). En modelos animales de AA, la sensibilización oral a la ovoalbúmina (OVA) indujo un aumento en la relación lactulosa/manitol (La/Ma) (indicativo de una mayor permeabilidad intestinal) en la orina excretada después de dos semanas de ingesta de alérgenos, seguido de un aumento en suero de IgE anti-OVA (106).

El epitelio intestinal sirve como una barrera eficaz contra el ambiente externo, dificultando el paso de sustancias potencialmente dañinas (como los microbios patógenos) que podrían desencadenar una respuesta inmunitaria exacerbada del huésped. La integridad de esta barrera es, por lo tanto, esencial para el

mantenimiento de la homeostasis intestinal adecuada y reacciones protectoras eficientes contra los desafíos químicos y microbianos. La principal consecuencia de los defectos de la barrera intestinal es un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que conduce a una mayor entrada de factores estresantes lumenales, como patógenos, toxinas y alérgenos, que a su vez desencadenan la inflamación y la respuesta inmunitaria. El delicado y frágil equilibrio de la homeostasis intestinal puede verse alterado por múltiples factores que regulan la función de barrera, muchos de los cuales son poco conocidos (107).

La microbiota intestinal contribuye de manera importante a la función de barrera intestinal. En este sentido, se ha descrito una diversidad bacteriana reducida y recuentos más bajos de lactobacilos y bifidobacterias en el intestino de niños alérgicos (105). Al respecto, algunos estudios demuestran que cuando se administraron por vía oral *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *B. animalis* y *B. bifidum* a lactantes, se observó una reducción significativa en la aparición de sensibilización atópica a alérgenos alimentarios comunes (108). Por lo tanto, existe una gran cantidad de investigación dirigida a evaluar el uso de probióticos como posibles tratamientos para la AA, y los estudios preclínicos que utilizan probióticos han investigado los mecanismos que conducen a la mejora de los resultados de la AA. Los efectos beneficiosos de los probióticos sobre el equilibrio inmunitario, la función de barrera intestinal (109) y la estructura de la microbiota intestinal dan como resultado un alivio eficaz de las respuestas alérgicas (110).

Actualmente, no existen evidencias de que los AGEs desencadenen alergias alimentarias a través de la interacción con RAGE, aunque este receptor se expresa abundantemente en células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y células B (111). Por lo tanto, son necesarias investigaciones que vinculen directamente las alergias alimentarias con el eje AGE-RAGE, además de que aún no se sabe qué moléculas de glicación se unen exactamente y a qué receptores in vivo. Por lo tanto, se necesitan más estudios para comprender

las características biológicas e inmunológicas de los productos originados de la reacción de Maillard y su posible alergenicidad (111, 112).

En conclusión, la reacción de Maillard, acelerada por el procesamiento y tratamiento térmico induce la formación de d-AGEs, particularmente abundantes en las dietas caracterizadas por elevadas cantidades de azúcares y grasas, los cuales al ingerirse, contribuyen a incrementar el pool de AGEs sistémico. Esta elevación puede activar y sobre estimular células inmunitarias atraídas por los AGEs atrapados en los tejidos glicosados, e inducir inflamación crónica de bajo grado, la cual subyace a múltiples procesos patológicos provocando disfunción, daño tisular persistente y una reconstrucción deficiente después de estos daños.

La reacción de Maillard también puede alterar la estructura molecular de ciertas proteínas e inducir la formación de neoantígenos promoviendo su inmunorreactividad en ciertos

individuos, lo cual favorece la interacción selectiva con CPA que expresan receptores para los AGEs. La presentación de alérgenos modificados por dicha reacción a las células T puede sesgar la respuesta de éstas hacia un patrón de secreción Th2 caracterizado por la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13, responsables de iniciar la producción de anticuerpos de la clase IgE. Comprender los mecanismos implicados ayudaría a mejorar el diagnóstico y tratamiento de muchas patologías incluidas la alergia, así como a desarrollar condiciones optimizadas para el procesamiento de alimentos a fin de controlar su capacidad para influir en las respuestas inmunitarias que favorecen una gran cantidad de condiciones patológicas

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453. doi: 10.1007/s11892-013-0453-1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Liang Z, Chen X, Li L, Li B, Yang Z. The fate of dietary advanced glycation end products in the body: from oral intake to excretion. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 3475-91. doi: 10.1080/10408398.2019.1693958. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, Salonia A, Montorsi F, Vago R. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019 Jul 30;11: 1748. doi: 10.3390/nu11081748. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Fotheringham AK, Gallo LA, Borg DJ, Forbes JM. Advanced Glycation End Products (AGEs) and Chronic Kidney Disease: Does the Modern Diet AGE the Kidney? *Nutrients*. 2022 Jun 28;14: 2675. doi: 10.3390/nu14132675 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Chrysanthou M, Miro Estruch I, Rietjens IMCM, Wichers HJ, Hoppenbrouwers T. In Vitro Methodologies to Study the Role of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Neurodegeneration. *Nutrients*. 2022; 14: 363. doi: 10.3390/nu14020363. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Guilbaud A, Niquet-Leridon C, Boulanger E, Tessier FJ. How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body? *Foods*. 2016; 5: 84. doi: 10.3390/foods5040084. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*. 2019; 9: 888. doi: 10.3390/biom9120888. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Kellow NJ, Coughlan MT. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. *Nutr Rev* 2015; 73: 737-59. doi: 10.1093/nutrit/nuv030. [\[PubMed\]](#)
9. Parwani K, Mandal P. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem* 2020; 30:1-13. doi: 10.1080/13813455.2020.1797106. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Yu W, Fan L, Wang M, Cao B, Hu X. Pterostilbene Improves Insulin Resistance Caused by Advanced Glycation End Products (AGEs) in Hepatocytes and Mice. *Mol Nutr Food Res* 2021; 65: e2100321. doi: 10.1002/mnfr.202100321. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 27-39. doi: 10.5551/jat.RV17014. Epub 2017 Sep 29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease. *Endocrinology* 2020; 161: bqz006. doi: 10.1210/endoqr/bqz006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Peppas M, Mavroudi I. Experimental Animal Studies Support the Role of

- Dietary Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Nutrients* 2021; 13: 3467. doi: 10.3390/nu13103467. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Jam. Diet Association* 2010; 110 :911–6. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Gupta RK, Gupta K, Sharma A, Das M, Ansari IA, Dwivedi PD. Maillard reaction in food allergy: Pros and cons. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 208-26. doi: 10.1080/10408398.2016.1152949. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Salazar J, Navarro C, Ortega Á, Nava M, Morillo D, Torres W, Hernández M, Cabrera M, Angarita L, Ortiz R, Chacín M, D'Marco L, Bermúdez V. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ;18: 7236. doi: 10.3390/ijerph18147236. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Maillard L.C. Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way. *Compt Rend.* 1912;154: 66-8. [\[Google Scholar\]](#)
 18. Johnson KL, Williams JG, Maleki SJ, Hurlburt BK, London RE, Mueller GA. Enhanced Approaches for Identifying Amadori Products: Application to Peanut Allergens. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 1406-13. doi: 10.1021/acs.jafc.5b05492. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. D'Alessandro A, Mirasole C, Zolla L. Haemoglobin glycation (Hb1Ac) increases during red blood cell storage: a MALDI-TOF mass-spectrometry-based investigation. *Vox Sang* 2013;105: 177-80. doi: 10.1111/vox.12029. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Luo Y, Li S, Ho CT. Key Aspects of Amadori Rearrangement Products as Future Food Additives. *Molecules* 2021; 26: 4314. doi: 10.3390/molecules26144314. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, Skibsted LH, Dragsted LO. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 10-37. doi: 10.1016/j.fct.2013.06.052. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Gupta A, Uribarri J. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Potential Role in Cardiometabolic Disease in Children. *Horm Res Paediatr* 2016;85: 291-300. doi: 10.1159/000444053. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Lund MN, Ray CA. Control of Maillard Reactions in Foods: Strategies and Chemical Mechanisms. *J Agric Food Chem* 2017; 65: 4537-52. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00882. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Chuyen NV. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: on the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Mol Nutr Food Res*. 2006; 50:1140-9. doi: 10.1002/mnfr.200600144. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Sahi AK, Verma P, Varshney N, Gundu S, Mahto SK. Revisiting Methodologies for In Vitro Preparations of Advanced Glycation End Products. *Appl Biochem Biotechnol.* 2022; 194: 2831-2855. doi: 10.1007/s12010-022-03860-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Troise AD, Fogliano V, Vitaglione P, Berton-Carabin CC. Interrelated Routes between the Maillard Reaction and Lipid Oxidation in Emulsion Systems. *J Agric Food Chem.* 2020; 68: 12107-15. doi: 10.1021/acs.jafc.0c04738. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004 Aug;104(8):1287-91. doi: 10.1016/j.jada.2004.05.214. Erratum in: *J Am Diet Assoc.* 200; 5105: 647. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Inan-Eroglu E, Ayaz A, Buyuktuncer Z. Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: a comprehensive review of experimental studies. *Nutr Res Rev.* 2020; 33: 77-89. doi: 10.1017/S0954422419000209. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Henle T. Protein-bound advanced glycation endproducts (AGEs) as bioactive amino acid derivatives in foods. *Amino Acids.* 2005; 29: 313-22. doi: 10.1007/s00726-005-0200-2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Gil A, Bengmark S. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 625-40. Spanish. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Wang C, Lu Y, Huang Q, Zheng T, Sang S, Lv L. Levels and formation of α -dicarbonyl compounds in beverages and the preventive effects of flavonoids. *J Food Sci Technol.* 2017; 54: 2030-2040. doi: 10.1007/s13197-017-2639-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Capurso C, Bellanti F, Lo Buglio A, Vendemiale G. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019; 12: 35. doi: 10.3390/nu12010035. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015;7: 9139-53. doi: 10.3390/nu7115459. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Urquiaga I, Echeverría G, Dussailant C, Rigotti A. Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea [Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet]. *Rev Med Chil.* 2017; 145: 85-95. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872017000100012. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16: 942. doi: 10.3390/ijerph16060942. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Badimon L. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 442-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.004. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58: 50-60. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.003. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

38. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):14-9. doi: 10.2337/dc10-1288. Epub 2010 Oct 7. Erratum in: *Diabetes Care*. 2018; 41: 2259-2260. [PubMed] [Google Scholar]
39. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Camargo A, Jimenez-Lucena R, Delgado-Lista J, Marin C, Tinahones FJ, Striker GE, Roche HM, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Yubero-Serrano EM. Dietary fat quantity and quality modifies advanced glycation end products metabolism in patients with metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61. doi: 10.1002/mnfr.201601029. [PubMed] [Google Scholar]
40. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res*. 2013; 47 Suppl 1:3-27. doi: 10.3109/10715762.2013.815348. [PubMed] [Google Scholar]
41. Scheijen J, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem* 2016; 190:1145-1150. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.06.049. [PubMed] [Google Scholar]
42. Koschinsky T, He C, Mitsuhashi T, Bucala R, Bucala R, Liu C, Buenting C, Heitmann K, Vlassara H. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94:6474-9. doi: 10.1073/pnas.94.12.6474. [PubMed] [Google Scholar]
43. Munch G, Schickanz D, Behme A, Gerlach M, Riederer P, Palm D, Schinzel R. Amino acid specificity of glycation and protein-AGE crosslinking reactivities determined with a dipeptide SPOT library. *Nat. Biotechnol* 1999; 17:1006-10. doi: 10.1038/13704. [PubMed] [Google Scholar]
44. Alamir I, Niquet-Ieridon C, Jacolot P, Rodriguez C, Orosco M, Anton P, Tessier F. Digestibility of extruded proteins and metabolic transit of *N*-carboxymethyllysine in rats. *Amino Acids* 2013; 44: 1441-9. doi: 10.1007/s00726-012-1427-3. [PubMed] [Google Scholar]
45. Delgado-Andrade C. Carboxymethyllysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct* 2016; 7: 46-57. doi: 10.1039/c5fo00918a. [PubMed] [Google Scholar]
46. Faist V, Erbersdobler HF. Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction. *Ann Nutr Metab* 2001;45: 1-12. doi: 10.1159/000046699. [PubMed] [Google Scholar]
47. Roncero-Ramos I, Delgado-Andrade C, Tessier FJ, Niquet-Léridon C, Strauch C, Monnier VM, Navarro MP. Metabolic transit of *N*(ε)-carboxymethyl-lysine after consumption of AGEs from bread crust. *Food Funct*. 2013;4: 1032-9. doi: 10.1039/c3fo30351a. [PubMed] [Google Scholar]
48. Förster A, Kühne Y, Henle T. Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1043: 474-81. doi: 10.1196/annals.1333.054. [PubMed] [Google Scholar]
49. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier F, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, Niamba C, Alt N, Somoza V, Lecerf J. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am. J. Clin. Nutr* 2010; 91:1220-6. doi: 10.3945/ajcn.2009.28737. [PubMed] [Google Scholar]
50. Vlassara H, Striker G. AGE restriction in diabetes mellitus: A paradigm shift. *Nat. Rev. Endocrinol* 2011;7:526-39. doi: 10.1038/nrendo.2011.74. [PubMed] [Google Scholar]
51. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker G, Vlassara H. Oral advanced glycation end products (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012;109: 15888-93. doi: 10.1073/pnas.1205847109. [PubMed] [Google Scholar]
52. Vlassara H, Cai W, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, Tansman L, Chen X, Mani V, Fayad ZA, Nadkarni GN, Striker GE, He JC, Uribarri J. Oral AGE restriction in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2181-92. doi: 10.1007/s00125-016-4053-x. [PubMed] [Google Scholar]
53. Sant S, Wang D, Agarwal R, Dillender S, Ferrell N. Glycation alters the mechanical behavior of kidney extracellular matrix. *Matrix Biol Plus* 2020; 8:100035. doi: 10.1016/j.mbplus.2020.100035. [PubMed] [Google Scholar]
54. Harmel R, Fiedler D. Features and regulation of non-enzymatic post-translational modifications. *Nat Chem Biol* 2018; 14: 244-52. doi: 10.1038/nchembio.2575. [PubMed] [Google Scholar]
55. Svensson RB, Smith ST, Moyer PJ, Magnusson SP. Effects of maturation and advanced glycation on tensile mechanics of collagen fibrils from rat tail and Achilles tendons. *Acta Biomater* 2018;70: 270-80. doi: 10.1016/j.actbio.2018.02.005. [PubMed] [Google Scholar]
56. Gautieri A, Passini FS, Silván U, Guizar-Sicairos M, Carimati G, Volpi P, Moretti M, Schoenhuber H, Redaelli A, Berli M, Snedeker JG. Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biol* 2017; 59: 95-108. doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.001. [PubMed] [Google Scholar]
57. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, Brau-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, Mizrahi J, Schalkwijk CG, Thorpe SR, Baynes JW, Bijlsma JW, Lafeber FP, TeKoppele JM. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 114-23 [PubMed] [Google Scholar]
58. Van Putte L, De Schrijver S, Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. *Scars, Burn Heal* 2016;2:1-14.

- doi:10.1177/2059513116676828. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 1992;267: 12404-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 60. Garay-Sevilla ME, Rojas A, Portero-Otin M, Uribarri J. Dietary AGEs as Exogenous Boosters of Inflammation. *Nutrients* 2021;13: 2802. doi: 10.3390/nu13082802. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 61. Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, Vlassara H. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: Two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci* 2007; 62: 427–33. doi: 10.1093/gerona/62.4.427. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 62. Garay-Sevilla M, Beeri M, de la Maza M, Rojas A, Salazar-Villanea S, Uribarri J. The potential role of dietary advanced glycation end products in the development of chronic non-infectious diseases: A narrative review. *Nutr. Res. Rev.* 2020; 33: 298–311. doi: 10.1017/S0954422420000104. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 63. Muscat S, Pelka J, Hegele J, Weigle B, Münch G, Pischetsrieder M. Coffee and Maillard products activate NF-kappaB in macrophages via H2O2 production. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 525–35. Doi: 10.1002/mnfr.200600254. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 64. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 14998-5004. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 65. Fritz G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands. *Trends Biochem Sci* 2011; 36: 625-32. doi: 10.1016/j.tibs.2011.08.008. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 66. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med* 2018; 69: 349-364. doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 67. Schmidt AM, Stern DM. Receptor for age (RAGE) is a gene within the major histocompatibility class III region: implications for host response mechanisms in homeostasis and chronic disease. *Front Biosci.* 2001; 6:D1151-60. doi: 10.2741/Schmidt. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 68. Juranek J, Mukherjee K, Kordas B, Załęcki M, Korytko A, Zglejc-Waszak K, Szuszkiewicz J, Banach M. Role of RAGE in the Pathogenesis of Neurological Disorders. *Neurosci Bull.* 2022; 38: 1248-62. doi: 10.1007/s12264-022-00878-x. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 69. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97: 889-901. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80801-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 70. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ* 2013; 37: 284-91. doi: 10.1152/advan.00058.2013. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 71. Mosquera JA. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación [Role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in inflammation]. *Invest Clin* 2010; 51: 257-68. Spanish. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 72. Pedrañez A, Mosquera J, Muñoz N, Robalino J, Tene D. Diabetes, heart damage, and angiotensin II. What is the relationship link between them? A minireview. *Endocr Regul* 2022;56: 55-5. doi: 10.2478/enr-2022-0007. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 73. Muñoz N, Pedrañez A, Mosquera J. Angiotensin II Induces Increased Myocardial Expression of Receptor for Advanced Glycation End Products, Monocyte/Macrophage Infiltration and Circulating Endothelin-1 in Rats With Experimental Diabetes. *Can J Diabetes* 2020;44: 651-6. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.03.010. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 74. Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Tumova S, Rauvala H. RAGE-mediated cell signaling. *Methods Mol Biol* 2013;963:239-63. doi: 10.1007/978-1-62703-230-8_15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 75. Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, Slattery T, Zhao L, Nagashima M, Morser J, Migheli A, Nawroth P, Stern D, Schmidt AM. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382: 685-91. doi: 10.1038/382685a0. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 76. Sirois CM, Jin T, Miller AL, Bertheloot D, Nakamura H, Horvath GL, Mian A, Jiang J, Schrum J, Bossaller L, Pelka K, Garbi N, Brewah Y, Tian J, Chang C, Chowdhury PS, Sims GP, Kolbeck R, Coyle AJ, Humbles AA, Xiao TS, Latz E. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med* 2013;210: 2447-63. doi: 10.1084/jem.20120201. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 77. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med* 2019; 39: 579-590. doi: 10.1016/j.cll.2019.07.006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 78. Ruan BH, Li X, Winkler AR, Cunningham KM, Kuai J, Greco RM, Nocka KH, Fitz LJ, Wright JF, Pittman DD, Tan XY, Paulsen JE, Lin LL, Winkler DG. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN- α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner. *J Immunol* 2010;185: 4213-22. doi: 10.4049/jimmunol.1000863. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 79. Zhao Y, Luo C, Chen J, Sun Y, Pu D, Lv A, Zhu S, Wu J, Wang M, Zhou J, Liao Z, Zhao K, Xiao Q. High glucose-induced complement component 3 up-regulation via RAGE-p38MAPK-NF-kB signalling in astrocytes: In vivo and in vitro studies. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 6087-98. doi: 10.1111/jcmm.13884. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 80. Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology* 2019 ;20: 279-301. doi: 10.1007/s10522-019-09808-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 81. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis

- and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2016;16: 751-65. doi: 10.1038/nri.2016.111. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 391-7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. Impact of thermal processing on legume allergens. *Plant Foods Hum Nut* 2012;67: 430-41. doi: 10.1007/s11130-012-0328-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Sampath V, Tupa D, Graham MT, Chatila TA, Spergel JM, Nadeau KC. Deciphering the black box of food allergy mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 21-7. doi: 10.1016/j.anaai.2016.10.017. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, Sullivan ML, Stolz DB, Papworth GD, Zahorchak AF, Logar AJ, Wang Z, Watkins SC, Falo LD Jr, Thomson AW. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood* 2004 ;104: 3257-66. doi: 10.1182/blood-2004-03-0824. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 203-16. doi: 10.1038/nri3818. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Jiménez-Saiz R, Belloque J, Molina E, López-Fandiño R. Human immunoglobulin E (IgE) binding to heated and glycated ovalbumin and ovomucoid before and after in vitro digestion. *J Agric Food Chem* 2011;59: 10044-51. doi: 10.1021/jf2014638. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M, Chobert JM, Bordbar AK, Haertle T. Effects of heating and glycation of beta-lactoglobulin on its recognition by IgE of sera from cow milk allergy patients. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 4974-82. doi: 10.1021/jf804038t. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Suhr M, Wicklein D, Lepp U, Becker WM. Isolation and characterization of natural Ara h 6: evidence for a further peanut allergen with putative clinical relevance based on resistance to pepsin digestion and heat. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 390-9. doi: 10.1002/mnfr.200400028. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Teodorowicz M, van Neerven J, Savelkoul H. Food Processing: The Influence of the Maillard Reaction on Immunogenicity and Allergenicity of Food Proteins. *Nutrients* 2017 ;9: 835. doi: 10.3390/nu9080835. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Cox AL, Eigenmann PA, Sicherer SH. Clinical Relevance of Cross-Reactivity in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 82-99. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.030. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Cabanillas B, Novak N. Effects of daily food processing on allergenicity. *Crit Rev FoodSci Nutr* 2019;59: 31-42. doi: 10.1080/10408398.2017.1356264. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Davis PJ, Williams SC. Protein modification by thermal processing. *Allergy* 1998;53(46 Suppl):102-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04975.x. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Jiang X, Rao Q. Effect of Processing on Fish Protein Antigenicity and Allergenicity. *Foods* 2021;10: 969. doi: 10.3390/foods10050969. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Arena S, Salzano AM, Renzone G, D'Ambrosio C, Scaloni A. Non-enzymatic glycation and glycoxidation protein products in foods and diseases: an interconnected, complex scenario fully open to innovative proteomic studies. *Mass Spectrom Rev* 2014;33: 49-77. doi: 10.1002/mas.21378. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Toda M, Heilmann M, Ilchmann A, Vieths S. The Maillard reaction and food allergies: is there a link? *Clin Chem Lab Med* 2014;52: 61-7. doi: 10.1515/cclm-2012-0830. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Mills EN, Sancho AI, Rigby NM, Jenkins JA, Mackie AR. Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens. *Mol Nutr Food Res* 2009 ;53: 963-9. doi: 10.1002/mnfr.200800236. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Malanin K, Lundberg M, Johansson SG. Anaphylactic reaction caused by neoallergens in heated pecan nut. *Allergy* 1995; 50: 988-91. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb02513.x. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Mueller GA, Maleki SJ, Johnson K, Hurlburt BK, Cheng H, Ruan S, Nesbit JB, Pomés A, Edwards LL, Schorzman A, Deterding LJ, Park H, Tomer KB, London RE, Williams JG. Identification of Maillard reaction products on peanut allergens that influence binding to the receptor for advanced glycation end products. *Allergy* 2013;68: 1546-54. doi: 10.1111/all.12261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Teodorowicz M, Jansen A, Roovers M, Ruinemans-Koerts J, Wichers H, Savelkoul H. Maillard-type neoallergens present in processed soy extract may cause an allergic reaction in soy allergic patients. *Clin. Transl. Allergy* 2015;5:25. doi: 10.1186/2045-7022-5-S3-P21. [[Google Scholar](#)]
101. Smith P, Masilamani M, Li X, Sampson H. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol* 2017;39: 429-437. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.040. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Rai V, Agrawal D. The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Can J Physiol Pharmacol* 2017;95: 1245-1253. doi: 10.1139/cjpp-2016-0664. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141: 76-78.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.008. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Chen T, Liu X, Ma L, He W, Li W, Cao Y, Liu Z. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014; 32: 345-53. doi: 10.12932/AP0443.32.4.2014. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

105. Salinas E, Reyes-Pavón D, Cortes-Perez NG, Torres-Maravilla E, Bitzer-Quintero OK, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Bioactive Compounds in Food as a Current Therapeutic Approach to Maintain a Healthy Intestinal Epithelium. *Microorganisms*. 2021 Jul 30;9: 1634. doi: 10.3390/microorganisms9081634. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
106. Chen T, Liu X, Ma L, He W, Li W, Cao Y, Liu Z. Food allergens affect the intestinal tight junction permeability in inducing intestinal food allergy in rats. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014; 32: 345-53. doi: 10.12932/AP0443.32.4.2014. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
107. Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H, Wang MF. Influence of functional food components on gut health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59: 1927-1936. doi: 10.1080/10408398.2018.1433629. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
108. Miraglia del Giudice M, De Luca MG. The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38(6 Suppl): S84-5. doi: 10.1097/01.mcg.0000133293.18576.d2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
109. Kunnumakkara A.B., Bordoloi D., Padmavathi G., Monisha J., Roy N.K., Prasad S., Aggarwal B.B. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174: 1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
110. Wang J., Ghosh S.S., Ghosh S. Curcumin improves intestinal barrier function: Modulation of intracellular signaling, and organization of tight junctions. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2017;312:C438–C445. doi: 10.1152/ajpcell.00235.2016. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
111. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf* 2020; 19: 2559–2587. doi: 10.1111/1541-4337.12593. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
112. Nowotny K, Schroter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res. Rev* 2018;47: 55–66. doi: 10.1016/j.arr.2018.06.005. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Salazar P, Muñoz N, Tene D, Pedreáñez A. Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético. *Avan Biomed* 2023; 12: 21-36.




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.



<https://me-qr.com/ahyW6CmB>



Conductas preventivas del COVID-19 en la consulta dental. (COVID-19 prevention in dental practice)

Liliana Sánchez-López¹ , Leopoldo Javier Díaz-Arizmendi² ✉, Julio Cesar Bermudez-Barajas¹ 

¹ Licenciatura en Cirujano Dentista, Universidad de Ixtlahuaca, Ixtlahuaca, México.

² Instituto de Investigación y Estudios en Salud, Universidad de Ixtlahuaca, Ixtlahuaca, México.

Recibido: 08 de Diciembre de 2022.

Aceptado: 15 de Abril de 2023.

Publicado online: 30 de Junio de 2023.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(23)12004-O

Resumen(español)

El SARS-CoV-2 puede transmitirse a través de aerosoles y flügge producidos en la consulta odontológica. La vacunación ha disminuido la mortalidad de esta enfermedad, pero no las secuelas asociadas. La conducta preventiva debe mantenerse en las clínicas dentales. El objetivo fue identificar las conductas preventivas del odontólogo durante la pandemia por COVID-19, para ello se realizó un estudio transversal. Muestreo no probabilístico bola de nieve. Criterios de inclusión; mexicanos mayores de edad que asistieron a consulta dental durante el mes de enero del 2022. Se aplicó un cuestionario validado por cuatro expertos. Se eligió como punto de partida para la diseminación de cuestionario una escuela primaria pública y una universidad privada del Estado de México. Se solicitó a los encuestados compartir el cuestionario. La muestra estuvo conformada por 191 personas; 73.8% mujeres y 26.2% hombres. El 80.6% de los encuestados reportaron que el odontólogo no tomó su oxigenación; $\geq 38.7\%$ reportó no ser interrogado sobre posibles infecciones por SARS-CoV-2; el 64% de los odontólogos utilizaron cofia y el 80% protección ocular; el cubrebocas KN95 fue el de mayor uso (46.3%). Se concluye que las medidas para la prevención del SARS-CoV-2 en la consulta odontológica son realizadas de manera inconsistente.

Keywords(english)

COVID-19; SARS-CoV-2; Odontología preventiva; Atención odontológica; Equipo de Protección Personal (DeCs).

Abstract(english)

SARS-CoV-2 can be transmitted by droplets and aerosols generated by the dental practice. Vaccination has reduced virus mortality, not secondary manifestations; long COVID has been described as a medical condition with persistent symptoms until 12 weeks. Thus, dental practice must promote SARS-CoV-2 preventive behaviors. To identify COVID-19 preventive behaviors in dental practice, a cross-sectional study was performed, non-probability snowball sampling. Inclusion criteria were Mexicans over 18 years old that requested dental appointments during January 2022. A survey was designed and validated by four experts. It consisted of 21 questions that explored SARS-COV-2 preventive behaviors during dental practice and the use of personal protection equipment. Cronbach's alpha reported was 0.85. A public elementary school and a private university from the State of Mexico, were chosen as the starting point for sharing the questionnaire. The sample consisted of 191 people, 73.8% women and 26.2% men. 80.6% of the individuals reported that the dentist did not take their blood oxygenation; 38.7% reported not being asked about possible SARS-CoV-2 infections; 64% of the dentists used a surgical cap

✉ **Autor de correspondencia:** DCS. Leopoldo Javier Díaz-Arizmendi, Instituto de Investigación y Estudios en Salud (INIES), Universidad de Ixtlahuaca, México. Dirección: Carretera Ixtlahuaca-Jiquipilco km 1, Ixtlahuaca de Rayón, México. Código postal. 50740. email: cdleojavierdiaz@gmail.com. Teléfono: 7122831012 Extensión: 1210

and 80% eye protection; the KN95 mask was the most used (46.3%). Conclusions: SARS-CoV-2 preventive behaviors during dental practice are made inconsistently. The dentist did not use full personal protection equipment. Most patients request dental care in private hospitals.

Palabras clave (español)

COVID-19; SARS-CoV-2; Preventive Dentistry; Dental Care; Personal Protective Equipment (MeSH)

Introducción

En enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la epidemia de COVID-19 una emergencia de salud pública mundial (1). Se han registrado 2.8 millones de muertes en la región de las Américas, en México el número asciende a 330 mil muertes con 7.1 millones de casos hasta noviembre del 2022 (2). La vacunación ha permitido disminuir la mortalidad de esta enfermedad, pero no su virulencia (3). El long COVID o COVID persistente es una enfermedad en la que los síntomas se mantienen hasta por doce semanas (4); se han descrito los siguientes: grado residual de anosmia y ageusia, disnea de esfuerzo, tos persistente, secreción mucosa, dificultad para inspiración profunda, insomnio, pérdida de memoria, ansiedad-depresión, sensación de plenitud digestiva y pérdida de peso (4).

La odontología es una profesión que involucra un riesgo para la transmisión del SARS-CoV-2, debido a la producción de aerosoles y salpicaduras provenientes de la interacción del equipo dental y los fluidos bucofaríngeos (5). Al inicio de la pandemia la atención odontológica estaba indicada en casos de urgencia. Sin embargo, la disminución en la mortalidad por la vacunación ha permitido que ésta, se brinde sin restricciones (6).

La transmisión del SARS-CoV-2 por la consulta odontológica es baja incidencia si se mantienen las medidas de bioseguridad (7). Por lo que mantener la conducta preventiva del COVID-19 en la consulta dental permitirá disminuir el riesgo de nuevas infecciones y secuelas asociadas. El presente artículo tiene como objetivo; identificar las conductas preventivas del odontólogo durante la pandemia por COVID-19 a partir de un cuestionario aplicado a personas que asistieron a consulta dental durante enero del 2022.

Materiales y métodos

Diseño del estudio. Para indagar las conductas preventivas del odontólogo durante la pandemia por COVID-19 se realizó un estudio observacional,

transversal, muestreo no probabilístico bola de nieve (8). Se diseñó un cuestionario compuesto por 21 ítems entre los que se indagaron las conductas preventivas del odontólogo y del personal de la clínica durante la pandemia por COVID-19.

Las conductas se dividieron para su estudio en:

(a) Práctica preventiva del COVID-19, toma de temperatura, medición de oxigenación en sangre, tiempo promedio de la consulta dental, anamnesis sobre posible contacto con personas diagnosticadas por COVID-19 (12 ítems); **(b)** equipo de protección personal y barreras de protección durante la consulta dental (9 ítems). La validación de contenido se realizó por cuatro expertos; dos investigadores en ciencias de la salud, un docente de operatoria dental de la Universidad de Ixtlahuaca y un médico residente en anestesiología del hospital Salvador Zubirán de la Ciudad de México. La confiabilidad del instrumento se realizó mediante la prueba estadística alfa de Cronbach obteniendo un valor de 0.85. Los datos descriptivos recabados fueron: Edad, sexo, municipio de residencia, ocupación, motivo de asistencia a la consulta dental y tipo de institución (privada, pública).

Se utilizó la plataforma Google forms para la aplicación del cuestionario, se tomó como punto de partida de diseminación del cuestionario una escuela primaria pública y una universidad privada del Estado de México. Se les solicitó a los participantes compartir el cuestionario con familiares y amigos. El tiempo de recolección de datos se realizó durante el mes de febrero del 2022. Los criterios de inclusión fueron: **(i)** personas mayores de 18 años que aceptaron participar en el estudio; **(ii)** residentes del Estado de México; **(iii)** individuos que asistieron a consulta dental durante el mes de enero del 2022; **(iv)** cuestionarios contestados correctamente.

Análisis estadísticos. Los resultados de este estudio fueron analizados en el software estadístico JASP, versión 0.16.3 (9). Los análisis descriptivos fueron presentados en frecuencias y porcentajes. Para determinar las diferencias entre las conductas preventivas del COVID-19 de acuerdo con los centros de

Table 1. Análisis descriptivo de la muestra.

Variables	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
n=	141 (73.8%)	50 (26.2%)	191 (100%)
Edad	29.3 ± 11.24	33.37 ± 12.91	30.35 ± 11.79
Ocupación	Trabajador de la educación	9 (18%)	22 (11.4%)
	Profesionista	42 (29.7%)	56 (29.2%)
	Estudiante	46 (32.6%)	61 (31.9%)
	Otros	40 (28.3%)	52 (27.4%)

salud (público o privado) se aplicó la prueba estadística Chi-Cuadrada (X²), considerando un p valor igual o menor a 0.05 (10).

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17, señala esta investigación sin riesgo, debido a que las variables exploradas no indagan factores psicológicos que modifiquen la conducta (11). El cuestionario no solicitó datos personales y fue contestado en anonimato. Esta investigación cuenta con aprobación del comité de investigación de la Universidad de Ixtlahuaca.

Resultados

Se aplicaron 507 encuestas durante el mes de febrero del 2022, la muestra final estuvo constituida por 191 pacientes que acudieron a consulta dental durante el mes de enero del 2022; 141 mujeres y 50 hombres. El promedio de edad fue de 30.3 (DE=11.79). El 29.2% de los encuestados son profesionistas, el 31.9% son estudiantes, el 11.4% trabajadores de la educación y el 27.4% labora en otras actividades (tabla 1).

En cuanto a la asistencia a la consulta dental el 89.5% de los encuestados acudieron a clínica particular mientras que solo el 10.5% acudió a centro de salud público. El 35.1% de los encuestados acudieron por dolor y el 64.9% por otros motivos, los cuales incluyen tratamientos protésicos, estéticos y preventivos (tabla 2).

El análisis de la práctica preventiva del COVID-19 en las clínicas dentales determinó que el 21.5% de los odontólogos no solicitó lavado de manos a sus pacientes. En cuanto a la toma de temperatura, cerca del 50% del personal no realizó esta medida, mientras que el 80% no tomó oxigenación en sangre. En los centros de salud públicos la toma de oxigenación se llevo a cabo con mayor frecuencia en comparación con los centros privados, mostrando diferencias estadísticamente significativas al aplicar la prueba Chi-Cuadrada (X²) (p≤0.05). La mayoría de los dentistas y/o personal de la clínica (60.7%) solicitaron enjuagarse con solución antiséptica y un 78.5% solicitó a sus pacientes uso de la escupidera.

Los encuestados reportaron que ≥38.7% de los odontólogos no interrogaron sobre posible contagio por COVID-19, síntomas respiratorios en los últimos 14 días, contacto con alguna persona con síntomas respiratorios o con diagnóstico confirmado. El 81.6% de los odontólogos realizó el protocolo de lavado de manos al inicio de la consulta y el 77.9% de ellos lo realizó al finalizarla. Se indagó sobre la duración de la consulta dental, el 82.7% de los encuestados indicó una duración mayor o igual a 30 minutos; el 15.7% una cita menor a este tiempo. El resto de los encuestados no recordaba el tiempo de la consulta dental. Las diferencias y valores correspondientes a lo descrito se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Asistencia a la consulta dental y tipo de atención solicitada.

		Mujer	Hombre	Total
Tipo de institución	Centro de salud particular	125 (65.8%)	45 (23.7%)	170 (89.5%)
	Centro de salud público	15 (7.4%)	6 (3.2%)	21 (10.5%)
Motivo de consulta	Por dolor o molestia	43 (22.5%)	24 (12.6%)	67 (35.1%)
	Otros motivos	97 (50.8%)	27 (14.1%)	124 (64.9%)
Total		140 (73.3%)	51 (26.7%)	191 (100%)

Tabla 3. Práctica preventiva del COVID-19.

Reactivo		Centro de salud		Total	χ ²
		Particular	Público		
1. Gel antibacterial o lavado de manos	No	36 (21.2%)	5 (23.8%)	41 (21.5%)	0.855
	No lo recuerdo	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)	
	Si	132 (77.6%)	16 (76.2%)	148 (77.5%)	
2. Toma de temperatura	No	76 (44.7%)	6 (28.6%)	82 (42.9%)	0.304
	No lo recuerdo	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)	
	Si	92 (54.1%)	15 (71.4%)	107 (56.0%)	
3. Toma de oxigenación en sangre	No	142 (83.5%)	12 (57.1%)	154 (80.6%)	0.015*
	No lo recuerdo	4 (2.4%)	1 (4.8%)	5 (2.6%)	
	Si	24 (14.1%)	8 (38.1%)	32 (16.8%)	
4. Enjuague durante la consulta dental	No	60 (35.3%)	9 (42.9%)	69 (36.1%)	0.581
	No lo recuerdo	6 (3.5%)	0	6 (3.1%)	
	Si	104 (61.2%)	12 (57.1%)	116 (60.7%)	
5. Uso de escupidera	No	34 (20%)	4 (19%)	38 (19.9%)	0.820
	No lo recuerdo	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)	
	Si	133 (78.2%)	17 (81%)	150 (78.5%)	
6. Interrogatorio sobre síntomas respiratorios	No	70 (41.2%)	4 (19%)	74 (38.7%)	0.143
	No lo recuerdo	5 (2.9%)	1 (4.8%)	6 (3.1%)	
	Si	95 (55.9%)	16 (76.2%)	111 (58.1%)	
7. Interrogatorio de contacto con un paciente diagnosticado con COVID-19	No	78 (45.9%)	6 (30%)	84 (44.2%)	0.352
	No lo recuerdo	4 (2.4%)	1 (5%)	5 (2.6%)	
	Si	88 (51.8%)	13 (65%)	101 (53.2%)	
8. Interrogatorio de contacto con una persona con enfermedad respiratoria	No	94 (55.3%)	10 (47.6%)	104 (54.5%)	0.621
	No lo recuerdo	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)	
	Si	73 (42.9%)	11 (52.4%)	84 (44.0%)	
9. Interrogatorio de diagnóstico confirmado de COVID-19	No	83 (48.8%)	11 (52.4%)	94 (49.2)	0.76
	No lo recuerdo	4 (2.4%)	0	4 (2.1)	
	Si	83 (48.8%)	10 (47.6%)	93 (48.7%)	
10. Lavado de manos al inicio de la consulta dental	No	16 (9.4%)	5 (25%)	21 (11.1%)	0.086
	No lo recuerdo	12 (7.1%)	2 (10%)	14 (7.4%)	
	Si	142 (83.5%)	13 (65%)	155 (81.6%)	
11. Lavado de manos al finalizar la consulta dental	No	14 (8.2%)	3 (15%)	17 (8.9%)	0.562
	No lo recuerdo	22 (12.9%)	3 (15%)	25 (13.2%)	
	Si	134 (78.8%)	14 (70%)	148 (77.9%)	
12. Duración consulta	No lo recuerdo	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)	0.056
	Menor a 30 minutos	23 (13.5%)	7 (33.3%)	30 (15.7%)	
	Igual o mayor a 30 minutos	144 (84.7%)	14 (66.6%)	158 (82.7%)	

*Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas (p=0.05)

En la tabla 4 se muestran los resultados del equipo de protección personal y barreras de protección de acuerdo con los centros de salud, particulares o públicos. Aproximadamente el 80% de los odontólogos

utilizaron gafas de protección y el 94% utilizó bata o vestimenta especial; el uso de gorro protector (cofia) fue utilizado en menor medida (64.4%). Los encuestados reportaron que los odontólogos utilizaron

Tabla 4. Equipo de protección personal y barreras de protección durante la consulta dental.

Reactivo		Centro de salud		Total	χ^2
		Particular	Público		
13. Protección ocular	No	25 (14.7%)	5 (23.8%)	30 (15.7%)	0.237
	No lo recuerdo	2 (1.2%)	1 (4.8%)	3 (1.6%)	
	Si	143 (84.1%)	15 (71.4%)	158 (82.7%)	
14. Vestimenta especial	No	7 (4.1%)	3 (14.3%)	10 (5.3%)	0.138
	No lo recuerdo	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	
	Si	161 (95.3%)	18 (85.7%)	179 (94.2%)	
15. Cofia/gorro clínico	No	54 (31.8%)	9 (42.9%)	63 (33%)	0.44
	No lo recuerdo	4 (2.4%)	1 (4.8%)	5 (2.6%)	
	Si	112 (65.9%)	11 (52.4%)	123 (64.4%)	
16. Guantes	No lo recuerdo	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	0.731
	Si	169 (99.4%)	20 (100%)	189 (99.5%)	
17. Cubrebocas	N95	30 (17.8%)	5 (23.8%)	35 (18.4%)	0.071
	KN95	77 (45.6%)	11 (52.8%)	88 (46.3%)	
	Cubrebocas quirúrgicos	53 (31.4%)	2 (9.5%)	55 (28.9%)	
	Respirador de partículas p100	1 (0.6%)	1 (4.8%)	2 (1.1%)	
	Si, pero no estoy seguro cuál	3 (1.8%)	2 (9.5%)	5 (2.6%)	
	No utilizó	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	
	No lo recuerdo	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)	
18. Vello facial	No	76 (45%)	8 (38.1%)	84 (44.2%)	0.180
	No lo recuerdo	11 (6.5%)	4 (19%)	15 (7.9%)	
	Si	21 (12.4%)	1 (4.8%)	22 (11.6%)	
	Mi dentista era una mujer	61 (36.1%)	8 (38.1%)	69 (36.3%)	
19. Cabello recogido	No	2 (1.2%)	1 (4.8%)	3 (1.6%)	0.468
	No lo recuerdo	4 (2.4%)	1 (4.8%)	5 (2.6%)	
	Si	109 (64.1%)	11 (52.4%)	120 (62.8%)	
	Mi dentista tenía cabello corto	55 (32.4%)	8 (38.1%)	63 (33%)	
20. Plásticos protectores en sillón dental	No	42 (24.7%)	4 (19%)	46 (24.1%)	0.601
	No lo recuerdo	14 (8.2%)	3 (14.3%)	17 (8.9)	
	Si	114 (67.1%)	14 (66.7%)	128 (67%)	
21. La sala de espera de la clínica permite la sana distancia	No	19 (11.2%)	4 (19%)	23 (12%)	0.549
	No lo recuerdo	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)	
	Si	150 (88.2%)	17 (81%)	167 (87.4%)	

guantes durante la consulta (99.5%) y cubrebocas (97.4%). Las mascarilla KN95 fue las más utilizada (46.3%), mientras que el respirador de partículas p100 el de menor uso (1.1%). El 11.6% de los odontólogos varones tenía vello facial y solo el 1.6% de los odontólogos con cabello largo no lo tenía recogido. En relación con el uso de barreras protectoras en la unidad

dental el 67% de los encuestados reportó que los odontólogos realizaron esta medida. La mayor parte de los consultorios permitía una sana distancia en la sala de espera (87.4%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas realizadas por centros de salud privados y públicos.

Discusión

Este proyecto se realizó durante el mes de febrero del 2022; a dos años del primer caso de COVID-19 en México (12). Para reducir el número de casos, el gobierno mexicano implementó el sistema de semáforo epidemiológico, el cual permite regular el uso del espacio público (13). Consta de cuatro niveles: Rojo, estado máximo de alerta sanitaria; naranja, alto riesgo; amarillo, riesgo medio; y verde, riesgo bajo. Durante el semáforo epidemiológico rojo y naranja se recomienda que las personas se mantengan en sus domicilios evitando las aglomeraciones. La consulta odontológica durante estos semáforos debe brindarse solo en casos de urgencia (dolor o traumatismos dentofaciales) (13). Este estudio se desarrolló con un semáforo epidemiológico verde, por lo que todos los tratamientos odontológicos son permitidos siguiendo las normas de bioseguridad y de control de infecciones.

El motivo principal para solicitar atención dental es la presencia de dolor o molestia (14,15). En los resultados de esta investigación un tercio del total de la muestra, acudió a consulta por esta razón. En la solicitud de servicios dentales prevalecen los motivos restauradores; prótesis, tratamientos estéticos, presencia de caries, enfermedad periodontal, endodoncia y exodoncia. Los tratamientos preventivos son solicitados en menor medida (15,16). Este proyecto no profundizó en el motivo de consulta de los encuestados, lo que constituye una de sus limitaciones. La variable motivo de consulta se categorizó en: Solicitud de atención dental por dolor o molestia y solicitud por otros motivos (tabla 2). Por lo que, los resultados de esta investigación no permiten especificar las motivaciones de los encuestados para solicitar atención odontológica.

Los participantes en este estudio solicitaron atención dental en clínicas privadas con mayor frecuencia que las públicas, esto puede ser explicado a partir de los siguientes enunciados: En el Estado de México la mayoría de los habitantes cuenta con seguro médico, sin embargo, el porcentaje de personas sin uno, aún es considerable (33.7%). Por otro lado, la percepción de los servicios públicos en salud no es de calidad y los mexicanos prefieren el servicio particular siempre que sea costeable (17). De acuerdo con Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) en la Encuesta Nacional de Calidad e Impacto Gubernamental del 2021, determinó que el 31.5% de la población desconfía de los hospitales públicos (18). En contraste, el World Justice Project en una encuesta aplicada a 2,352 personas identificó que solo el 44.7%

de los mexicanos considera que los centros de salud públicos son confiables, frente a los centros de salud privados con una confianza del 68%. Este estudio mostró también que el 66.2% de los encuestados no considera que el sistema de salud lo garantice (17). Por último, el miedo a infectarse por SARS-CoV-2 en una institución pública en la que la afluencia de personas es mayor ha llevado a preferir los servicios particulares (19).

Este proyecto categorizó las medidas preventivas del SARS-CoV-2 durante la consulta dental en dos grupos: (a) Práctica preventiva del COVID-19, conductas llevadas a cabo por el odontólogo y personal de la clínica para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2; (b) equipo de protección personal y barreras de protección durante la consulta dental.

Referente a la práctica preventiva del COVID-19; el lavado de manos es una de las recomendaciones descritas con mayor frecuencia en los protocolos de bioseguridad dental (20,21). Sin embargo, en los resultados de esta investigación el 21.5% de los odontólogos no solicitó ni proporcionó los medios para que los pacientes realizarán esta acción. Es recomendable realizar el lavado de manos en cinco momentos operatorios: Al iniciar la consulta dental; después de finalizar el acto operatorio; al terminar la consulta dental; y después de la limpieza del entorno operatorio (5). En esta investigación un porcentaje reducido de odontólogos no realizó el lavado de manos al iniciar y finalizar la consulta dental. El lavado de manos es la medida más sencilla y económica para la prevención de enfermedades, constituye también una medida contra la resistencia bacteriana ya que disminuye el uso de antimicrobianos (22). Esta debe realizarse con agua, jabón o soluciones hidroalcohólicas a concentraciones de 62% a 70% durante un minuto (21).

Identificar posibles casos de SARS-CoV-2 antes de brindar la consulta dental ha demostrado ser una medida efectiva para evitar su transmisión (23). La toma de temperatura, oxigenación en sangre y el interrogatorio sobre posibles contactos con personas diagnosticadas con COVID-19 o presencia de síntomas respiratorios constituyen estas medidas (21,24).

El primer contacto con el paciente debe realizarse por llamada telefónica; antes de agendar una cita debe interrogarse sobre la presencia de síntomas respiratorios o diagnóstico confirmado de COVID-19 en los últimos 14 días (21). Al inicio de la consulta dental es recomendable realizar nuevamente este interrogatorio principalmente si no existió uno previo. En los resultados de este estudio este interrogatorio se realizó

de manera inconsistente. A pesar de la efectividad de las vacunas y la marcada reducción en la mortalidad, evitar la propagación de las enfermedades es uno de los principales objetivos de la odontología, por lo que estas medidas deben formar parte del protocolo de atención (20).

Los resultados muestran que la mitad de los odontólogos no tomó la temperatura a sus pacientes, esta medida es recomendada debido a que el 88% de las personas con COVID-19 presentan fiebre mayor a los 37.5°C (25). La toma de temperatura y el interrogatorio permiten sospechar sobre una posible infección (26). En el caso de pacientes asintomáticos se sugiere tomar la oxigenación en sangre. Una saturación de oxígeno menor 94% debe ser considerada como una posible infección por SARS-CoV-2 (27). El 80% de los encuestados reportó que los odontólogos no tomaron oxigenación en sangre. Esta medida fue realizada con mayor frecuencia en los centros de salud públicos, posiblemente a las políticas gubernamentales en las que estas medidas se realizaban con obligatoriedad (28).

El uso de antimicrobianos orales ha sido reportado como una medida para disminuir la carga viral en saliva y con ello reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 (21,29). Se ha identificado el virus en la saliva del 91.7% de las personas infectadas; carga viral promedio de 3.3×10^6 copias/ml (30). Las soluciones que han sido recomendadas son yodopovidona 0.2%, peróxido de hidrógeno 0.5-1%, cloruro de cetilpiridinio (amonio cuaternario) 0.05% y clorhexidina 0.12%-2% (20,29). Es discutida la efectividad de esta última; Peng (2020) cuestiona su acción frente al virus y sugiere el uso de yodopovidona y peróxido de hidrógeno (29); Yoon (2020) reporta que está efectiva para disminuir carga viral, sin embargo, el estudio que realizó solo contaba con dos sujetos (31); mientras que Seneviratne (2021) en un ensayo clínico con una muestra de mayor tamaño reportó una efectividad variada, por lo que sugiere futuros ensayos clínicos sean realizados (32). La mayoría de los estudios coinciden en el uso de yodopovidona y amonio cuaternario; sin embargo, muchas de estas recomendaciones se han realizado sin evidencia científica.

Un 36% de los encuestados reportó que no se les solicitó realizar un enjuague bucal; es bien documentado que realizarlo reduce la carga microbiana de los aerosoles producidos (33), por lo que debe ser una medida arbitraria en el desarrollo de la práctica odontológica. Esta investigación no indagó en el antimicrobiano utilizado por los odontólogos y su

conocimiento sobre la efectividad en la prevención del SARS-CoV-2; futuros estudios podrían determinarlo.

La proliferación bacteriana en las superficies y el equipo dental aumenta de un 22% a un 53% después del acto operatorio (34). Las superficies dentales con mayor grado de contaminación son: La lámpara, la mesa clínica, el cabezal, la jeringa, el descanso brazo y la escupidera (34). De acuerdo con Khairalla (2017) y Goncalves (2020), la escupidera es la superficie dental con mayor grado de proliferación bacteriana, su uso contribuye a la creación de aerosoles en el entorno operatorio (34,35). Un estudio publicado en la revista de la Asociación Dental Mexicana determinó que la calidad del agua en las unidades dentales es deficiente, favoreciendo la proliferación de bacterias coliformes (36). La escupidera contribuye a la proliferación microbiana en el sistema de conducción del agua, principalmente si no existe un control periódico como lo reportado en este estudio (36). En los resultados de esta investigación el 78% de los odontólogos hacen uso de la escupidera, la cual debería ser sustituida por el sistema de eyección.

Las superficies dentales deben ser cubiertas con plásticos protectores para disminuir la contaminación microbiana (5); el 68% de los odontólogos llevaron a cabo esta acción. De acuerdo con Patri (2020), la desinfección del sillón y superficies dentales debe realizarse con hipoclorito de sodio al 0.1%, etanol al 70% o peróxido de hidrógeno al 0.5% (24).

La protección ocular constituye uno de los elementos del equipo de protección personal para la prevención de infecciones en la consulta dental (23). En esta investigación, un 15% de los odontólogos no llevaron a cabo esta medida, estos hallazgos son similares a lo previamente reportado (7,37). El uso inconsistente de la protección ocular se asocia con la incomodidad y dificultades en la visión (37). A pesar de que el uso de caretas ha sido reportado (23), es recomendable no utilizarlas, ya que su configuración no permite un sellado facial periférico, prefiriéndose googles o lentes con ventanas laterales (27) o ambos (googles y careta) (38).

La vestimenta clínica debe ser impermeable para disminuir el paso de microorganismos (7). El uso de batas desechables puede utilizarse como complemento a la vestimenta, pero no como único elemento de protección. El odontólogo debe utilizar ropa clínica para los procedimientos y realizar su cambio una vez termine su jornada. Los uniformes deben ser transportados en bolsas y lavarse con detergente, ciclo habitual de 60 a 90 minutos (39). En esta investigación, el equipo de protección personal de

menor uso fue la cofia, su uso es recomendado ya que disminuye la contaminación en el cabello (20,21). Los encuestados reportaron que los odontólogos con cabello largo lo mantuvieron recogido durante los procedimientos clínicos.

Los cubrebocas y respiradores recomendados para la atención dental durante la pandemia por COVID-19 de acuerdo con las normas de los Estados Unidos Americanos son: (i) Respirador N95, filtran el 95% de las partículas y aerosoles transportados por el aire de hasta 300 nm; (ii) N100, filtran el 99.97% de las partículas y aerosoles; (iii) p100, eliminan el 99.97% de las partículas; (iv) R95; filtran el 95% de las partículas a base de aceite, con mayor durabilidad. De acuerdo con las normas europeas: (v) FFP2, efectividad de filtrado del 94%; (vi) FFP3; efectividad de filtrado del 99.95%. De acuerdo con las normas chinas: (vii) KN95; filtra el 95% de las partículas y aerosoles (20,40). Los encuestados en esta investigación reportaron que el 64% de los odontólogos usaron cubrebocas KN95 o N95, el 29% utilizó cubrebocas quirúrgico, el cual constituye una de las mascarillas más accesibles (40), sin embargo, no es recomendable en procedimientos en los que se generen aerosoles o que involucre uso de dispositivos de alta velocidad (20,41).

Una de las limitaciones de este estudio es que solo se interrogó sobre el uso de mascarillas KN95, N95, respirador de partículas p100 y cubrebocas quirúrgico, ya que son los más utilizados y comercializados, no se exploró otros tipos de mascarillas y respiradores. Para evitar un sesgo, en el cuestionario se mostraron imágenes de los tipos de mascarillas y se agregaron las opciones de respuesta: No lo recuerdo; si utilizó, pero no estoy seguro cuál.

La presencia de vello facial disminuye la efectividad de todas las mascarillas (42). En el caso de los odontólogos varones es recomendable no contar con barba o bigote. En los resultados de este estudio la mayor parte de los dentistas varones cumplió con esta medida. El "Singh Thattha" es una técnica que consiste en cubrir la barba, el mentón y las mejillas con una goma elástica, la cual se anuda en la parte superior de la cabeza. Este procedimiento ha demostrado efectividad en las pruebas de ajuste y es una opción eficaz para personal de salud con vello facial (42).

En esta investigación todos los odontólogos utilizaron guantes durante la consulta dental. De acuerdo con Amato (2020), es recomendable utilizar dos pares de guantes. El primero de ellos preferentemente debe ser de nitrilo ya que presentan menor porosidad, el segundo par puede ser de látex (21). La secuencia de colocación del equipo de

protección personal es el siguiente: cubrebocas, cofia o gorro clínico, protección ocular, lavado de manos, primer par de guantes, bata impermeable y segundo par de guantes. La secuencia para su retiro: Sanitizar manos aún con los guantes colocados, remover primer par de guantes y bata quirúrgica, remover segundo par de guantes, sanitizar manos, remover protección ocular y cofia, remover cubrebocas y sanitizar manos (21). Esta investigación no profundizó en estos protocolos, por lo que futuros estudios podrían determinarlo. La mascarilla, protección ocular, cofia/gorro clínico, guantes y vestimenta clínica impermeable constituye el equipo de protección personal completo (7), en esta investigación fue usado de manera inconsistente.

Mantener una distancia mínima de 1.5 metros entre cada persona sobre todo en espacios cerrados ha sido una medida señalada por el gobierno mexicano, en el caso de los consultorios dentales, esto no es una excepción (28). En los resultados de este estudio, los consultorios permitieron esta distancia. En las clínicas con espacio reducido, debe evitarse la aglomeración permitiendo mayor tiempo entre citas (21). Se recomienda que la duración de la misma sea de al menos 30 minutos (21). En esta investigación el 82% de los odontólogos cumplió con esta medida.

Debido al muestreo realizado, los resultados no pueden considerarse representativos de todo el Estado de México, México, sin embargo, exponen una aproximación de las conductas preventivas del SARS-CoV-2 por parte del odontólogo. Otra limitación de este estudio corresponde a la obtención de los datos, ya que se interrogó a las personas que habían acudido a consulta dental. Para minimizar un sesgo de memoria, como criterio de inclusión se considero aquellos que habían acudido a consulta durante el último mes. El cuestionario fue diseñado en lenguaje coloquial asegurando la comprensión de los reactivos y agregando las opción de respuesta no lo recuerdo, no estoy seguro, para minimizar el sesgo. Se sugiere futuros estudios indaguen en centros de salud e universidades sobre las medidas preventivas del SARS-CoV-2 en la consulta dental. Los resultados de esta investigación indican que las medidas para la prevención del COVID-19 en la consulta dental se realizan de manera inconsistente.

Los resultados de este estudio indican que las medidas para la prevención del COVID-19 en la consulta dental se realizan de manera inconsistente. Los odontólogos no usan el equipo de protección personal completo, la cofia y la protección ocular son los elementos menos reportados. El cubrebocas KN95 fue la mascarilla utilizada con mayor frecuencia. Las

medidas preventivas del COVID-19 realizadas con menor frecuencia es la toma de oxigenación en sangre y toma de temperatura. El interrogatorio sobre posible infección por SARS-CoV-2 es realizado de manera inconsistente. Dos de cada diez odontólogos no solicitaron a sus pacientes realizar el lavado de manos y uno de cada diez no lo realiza al inicio y fin de la consulta odontológica. El promedio de la consulta dental fue mayor a 30 minutos. La mayor parte de los encuestados acudió a centros de salud particulares.

Agradecimiento

A Diana Elizabeth Díaz Arizmendi y Edi Edgar Villalva Garduño por su apoyo en el desarrollo de esta investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Informes de situación de la COVID-19 OPS/OMS [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 7]. [\[Google\]](#)
2. Epidemic Diseases - Cumulative suspected and confirmed COVID-19 cases reported by countries and territories in the Americas [Internet]. [cited 2022 Nov 7]. [\[Google Scholar\]](#)
3. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, Simmons R, Cottrell S, Roberts R, O'Doherty M, Brown K, Cameron C, Stockton D, McMenamin J, Ramsay M. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Mahase E. Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ*. 2020;370. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Diaz-Arizmendi LJ, Diaz-Arizmendi DE, Velazquez-Enriquez U. Recomendaciones y estrategias para la prevención del 2019-nCoV en la práctica dental. *Rev Odont Mex*. 2019;23:216–23. [\[Google Scholar\]](#)
6. Mexican Social Security Institute/ Mexican government. Para prevenir enfermedades durante la pandemia por COVID-19, es fundamental mantener la salud bucal: IMSS, "Acercando el IMSS al Ciudadano" [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 27]. [\[Google\]](#)
7. Natapov L, Schwartz D, Herman HD, Markovich DD, Yellon D, Jarallah M, Liphshiz I, Carmeli Y, Karakis I. Risk of SARS-CoV-2 transmission following exposure during dental treatment-A national cohort study. *J Dent*. 2021;113:103791. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Donis JH. Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Avan Biomed*. 2013;2:76–99. [\[Google Scholar\]](#)
9. JASP Team. JASP (Version 0.16.3)[Computer software] [Internet]. 2022. [\[Google\]](#)
10. Flores-Ruiz E, Miranda-Navales M, Villasis-Keever M. The research protocol VI: How to choose the appropriate statistical test. *Inferential statistics*. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64: 364–70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Secretaria de Salud. Ley General de Salud (Diario Oficial de la Federación). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. 1987 [cited 2022 Nov 8]. [\[Google\]](#)
12. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp*. 2020;220: 463. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Mexican government. Semáforo COVID-19 [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 10]. [\[Google\]](#)
14. Jaafar N, Razak IA. Reasons for seeking dental care in a Malaysian urban adult population: an analysis by sex and ethnic group. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1988;16: 75–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Reyes-Fernandez S, Paredes-Solis S, Legorreta-Soberanis J, Romero Castro NS, Flores-Moreno M, Andersson N. Satisfacción de usuarios con los servicios de salud bucal y factores asociados en Acapulco, México. *Rev Cubana Estomatol*. 2015;52: 19–28. [\[Google Scholar\]](#)
16. Zarate Depraect NE, Garci Jau RA, Moreno Terezas E, Gastelum Garcia VG, Rojo Lopez K, Meza Morales S, et al. Principal motivo de consulta de pacientes atendidos en Clínica de Enseñanza Odontológica. *Revista de Investigación en Ciencias de la Salud*. 2018; 13(Supl. 1):116–8.
17. World Justice Project. Resultados de la Encuesta de Acceso a la Salud y Estado de Derecho en el marco del COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 15]. [\[Google\]](#)
18. INEGI. Encuesta Nacional de Calidad e Impacto Gubernamental (EN CIG) [Internet]. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. 2021 [cited 2022 Nov 15]. [\[Google\]](#)
19. Forbes. Pacientes del sector público prefieren acudir a clínicas privadas en México. *Forbes México* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 15]; [\[Google\]](#)
20. Souza AF, de Arruda JAA, Costa FPD, Bemquerer LM, Castro WH, Campos FEB, Kakehasi FM, Travassos DV, Silva TA. Safety protocols for dental care during the COVID-19 pandemic: the experience of a Brazilian hospital service. *Braz Oral Res*. 2021; 35:1–13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Amato A, Caggiano M, Amato M, Moccia G, Capunzo M, de Caro F. Infection Control in Dental Practice During the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res*

- Public Health. 2020;17: 1–12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. OPS/OMS. La higiene de manos, clave para una atención segura y para prevenir la resistencia a los antibióticos [Internet]. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 2022 Nov 15]. [\[Google\]](#)
 23. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. *J Endod.* 2020;46: 584. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Prati C, Pelliccioni GA, Sambri V, Chersoni S, Gandolfi MG. COVID-19: its impact on dental schools in Italy, clinical problems in endodontic therapy and general considerations. *Int Endod J.* 2020; 53: 723–5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 708–20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* 2020;200490. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Jadhav GR, Mittal P. Coronavirus Disease 2019: Implications for Clinical Dental Care. *J Endod.* 2020;46: 1341–2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Secretaría del Trabajo y Previsión Social. Guía de acción para los centros de trabajo ante el COVID-19 [Internet]. Secretaría de Salud, Gobierno de México. 2020 [cited 2022 Nov 18]. [\[Google Scholar\]](#)
 29. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020; 12: 9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, Cheng VC, Chan JF, Yuen KY. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;71: 841–3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ.. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J Korean Med Sci.* 2020;35: e195. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, Udawatte NS, Lai D, Ng DHL, Venkatachalam I, Lim KS, Ling ML, Oon L, Goh BT, Sim XYJ. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection.* 2021; 49: 305-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Marui VC, Souto MLS, Rovai ES, Romito GA, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of preprocedural mouthrinses in the reduction of microorganisms in aerosol: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2019;150: 1015-26.e1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Gonçalves E, Carvalho R, Mesquita R, Azevedo J, Coelho MJ, Magalhães R, Ferraz MP, Manso MC, Gavinha S, Pina C, Lopes Cardoso I. Detection of *Staphylococcus aureus* (MRSA/MSSA) in surfaces of dental medicine equipment. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27: 1003–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Khairalla AS, Wasfi R, Ashour HM. Carriage frequency, phenotypic, and genotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dental health-care personnel, patients, and environment. *Sci Rep.* 2017;7: 7390. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Elena González Arreaga M, Robles Valderrama E, Ángel González Villanueva J, Elena Martínez Pérez M, Loza González C, Antonia González García M. ¿El agua de tu unidad es bacteriológicamente segura? *Revista ADM.* 2009;65(1). [\[Google Scholar\]](#)
 37. Prakash G, Shetty P, Thiagarajan S, Gulia A, Pandrowala S, Singh L, Thorat V, Patil V, Divatia JV, Puri A, Pramesh CS. Compliance and perception about personal protective equipment among health care workers involved in the surgery of COVID-19 negative cancer patients during the pandemic. *J Surg Oncol.* 2020;122: 1013–9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Reply to “Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care.” *J Endod.* 2020; 46: 1342. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 39. Kappes MS. Persistencia microbiana de importancia intrahospitalaria en uniformes clínicos a raíz de la pandemia de COVID-19. *Enfermería Universitaria.* 2021;18: 93–103. [\[Google Scholar\]](#)
 40. Rashid TU, Sharmeen S, Biswas S. Effectiveness of N95 Masks against SARS-CoV-2: Performance Efficiency, Concerns, and Future Directions. *Cite This: ACS Chem Health Saf.* 2022;29: 135–64. [\[Google Scholar\]](#)
 41. Gobierno de México. Mascarillas o cubrebocas que debes conocer [Internet]. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021 [cited 2022 Dec 2]. [\[Google\]](#)
 42. Singh R, Safri HS, Singh S, Ubhi BS, Singh G, Alg GS, Randhawa G, Gill S. Under-mask beard cover (Singh Thattha technique) for donning respirator masks in COVID-19 patient care. *J Hosp Infect.* 2020;106: 782. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

How to cite this article. Sánchez-López L, Díaz-Arizmendi LJ, Bermudez-Barajas JC. Conductas preventivas del COVID-19 en la consulta dental. *Avan Biomed* 2023; 12: 37-46.





Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/Jfqxc09L>



Neurofibroma plexiforme gigante del nervio mediano. (*Giant plexiform neurofibroma of median nerve*)

Eduardo Reyna-Villasmil¹  

¹Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 08 de Diciembre de 2022.

Aceptado: 01 de Mayo de 2023.

Publicado online: 30 de Junio de 2023.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12005-CC

Resumen(español)

La neurofibromatosis es un trastorno hereditario que afecta al desarrollo de los tejidos de las células nerviosas, provocando la aparición de tumores en los nervios periféricos. Los neurofibromas plexiformes son tumores benignos poco frecuentes de las vainas nerviosas de los nervios periféricos y son comunes en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Se presenta un caso de neurofibroma plexiforme gigante de nervio medial en una paciente de 8 años de edad, que presentó un aumento gradual del miembro superior derecho. La exploración reveló un agrandamiento de la cara anterior del miembro superior derecho, desde el pliegue del codo hasta la muñeca. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa confirmaron una ligera disminución de la velocidad de conducción sensorial del nervio mediano. La resonancia magnética demostró una lesión multinodular e hiperintensa siguiendo el recorrido del nervio mediano. Una biopsia confirmó el diagnóstico de neurofibroma plexiforme del nervio medial. Los neurofibromas plexiformes pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, provocando cambios desfigurantes e incapacitantes, y tienen un potencial maligno en el 5% - 10% de los pacientes. Son más frecuentes en cara y cuello, mientras que aquellos que aparecen en las extremidades son más raros. El diagnóstico puede ser difícil, ya que presentan sintomatología similar a otras patologías nerviosas periféricas. Se presenta un caso de neurofibroma plexiforme gigante del nervio medial.

Palabras clave(español)

Neurofibromas plexiformes; Neurofibromatosis; Neurofibroma.

Abstract(english)

Neurofibromatosis is an inherited disorder that affects the development of nerve cell tissues, causing the appearance of tumors in the peripheral nerves. Plexiform neurofibromas are rare benign congenital tumors of the peripheral nerve sheaths of the peripheral nerves and are common in patients with neurofibromatosis type 1. A case of benign plexiform neurofibroma of the upper extremity is presented in an 8-year-old female patient, who presented with a gradual enlargement of the right upper limb. Examination revealed enlargement of the anterior aspect of the right upper limb, from the elbow crease to the wrist. Electromyography and nerve conduction studies confirmed a slightly decreased sensory conduction velocity of the median nerve. Magnetic resonance imaging demonstrated a multinodular and hyperintense lesion following the path of the median nerve. A biopsy confirmed the diagnosis of benign plexiform neurofibroma of the right upper limb. Plexiform neurofibroma can appear anywhere in the body, leading to disfiguring and disabling changes, and have a malignant potential in 5%–10% of patients. Plexiform neurofibromas are more frequent on the face and neck, while those occurring on the

extremities are rarer. Diagnosis can be difficult because the symptoms are similar to those of other peripheral nerve pathologies. A case of benign plexiform neurofibroma of the upper limb is presented.

Keywords(english)

Plexiform neurofibromas; Neurofibromatosis; Neurofibroma.

Introducción

Los neurofibromas plexiformes son tumores benignos de los nervios periféricos y son consecuencia de las alteraciones genéticas causantes de la neurofibromatosis tipo 1. El tumor está compuesto por células de Schwann, células perineurales, mastocitos y fibroblastos (1). Con frecuencia produce dolor, deformidad y alteraciones funcionales de la zona afectada secundario a su efecto de compresión. El diagnóstico puede ser difícil si la sintomatología imita a otros trastornos de los nervios periféricos, pero el desarrollo de técnicas de imágenes como la resonancia magnética ha facilitado su reconocimiento (2). El tratamiento conservador es el tratamiento indicado en la mayoría de los casos (3). Se presenta un caso de neurofibroma plexiforme gigante del nervio medial

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 8 años, quien es llevada a la consulta por presentar aumento de

volumen gradual y progresivo del miembro superior derecho, acompañado de entumecimiento de la superficie palmar del pulgar, segundo, tercero y mitad lateral del cuarto dedo y eminencia tenar, de aproximadamente 16 meses de evolución. Los padres negaban convulsiones, anorexia, pérdida de peso, deficiencias visuales - auditivas y manifestaciones similares en otras partes del cuerpo.

El examen físico demostró que la paciente estaba en buenas condiciones, hidratada y afebril. La exploración reveló aumento de volumen blando y difuso, en la cara anterior del miembro superior derecho, que se extendía desde el pliegue del codo hasta la muñeca. La lesión era indolora y no estaba fija a tejidos subyacentes. La exploración del nervio mediano mostró resultados positivos a las pruebas de Tinel y Phalen, con abducción del pulgar conservada y ausencia de hipoestesia a lo largo de la inervación del nervio mediano. Tanto los movimientos como la fuerza muscular estaban conservados. En la exploración sensorial, aunque la paciente refirió entumecimiento, la sensibilidad profunda y periférica estaban conservadas, sin evidencia de reflejos patológicos. Fue evidente la



Figura 1. Imagen de resonancia magnética con contraste que muestra lesión con captación intensa y homogénea, que sigue el trayecto del nervio mediano desde el codo hasta la muñeca y región tenar de la palma de la mano del miembro superior derecho.

presencia de varias máculas hiperpigmentadas con márgenes dentados en tórax y abdomen (máculas café con leche) y otras máculas, similares a pecas, en ambas axilas. También fueron palpables múltiples nódulos blandos en piel dispersos por tórax, abdomen y extremidades superiores e inferiores. El resto de la exploración neurológica fue normal, con reflejos osteotendinosos simétricos y sin evidencia de disfunción motora o sensorial ni atrofia muscular.

Tanto la electromiografía como los estudios de conducción nerviosa confirmaron ligera disminución de la velocidad de conducción sensorial del nervio mediano derecho. La respuesta motora fue normal. No se encontraron anomalías sensoriales en el nervio cubital derecho y contralateral. La ecografía de alta frecuencia mostró lesión sólida, heterogénea, hipoeoica, con bordes irregulares que se extendía desde el codo hasta la muñeca y la mano. También fueron evidentes signos de inflamación fusiforme del nervio, indicativa del origen tumoral a partir de neurofibromas. Las pruebas de hematología completa, coagulación, anticuerpos autoinmunes, análisis de orina, electrolitos, urea, glicemia y creatinina, junto a la radiografía de tórax, ecografía abdomino-pélvica y evaluación del campo visual estaban dentro de límites normales.

La resonancia magnética demostró una lesión fusiforme, multinodular e hiperintensa que seguía el trayecto del nervio mediano. Las imágenes T2 ponderadas mostraron intensidad de señal baja y

uniforme mientras que las imágenes ponderadas en T1 en miembro superior derecho desde el codo hasta la región palmar de aproximadamente de 3 centímetros de diámetro. Las estructuras fibrilares eran observables a lo largo del nervio mediano. Luego de la administración de contraste intravenoso se observó realce leve y heterogéneo de toda la lesión (figura 1). El resultado de la biopsia demostró tumor neurogénico, con atipias degenerativas y proliferación de células fusiformes onduladas (figura 2), compatible con neurofibroma plexiforme del nervio medial derecho.

En vista de los hallazgos clínicos (ausencia de síntomas neurológicos significativos y dolor asociado), de imágenes (menos de 5 centímetros de diámetro, márgenes bien definidos, sin evidencia de invasión del tejido adiposo adyacente) y en ausencia de signos de malignidad (ausencia de síntomas neurológicos significativos y dimensiones sin cambios), se optó por tratamiento conservador con inmovilización nocturna y recomendaciones fisioterapéuticas, evitando la flexión y extensión extrema de las articulaciones. La paciente ha presentado mejoría de la sintomatología durante los 12 meses de seguimiento

Discusión

La neurofibromatosis es una genodermatosis de origen neuroectodérmico caracterizada por presencia de tumores cutáneos, máculas pigmentadas

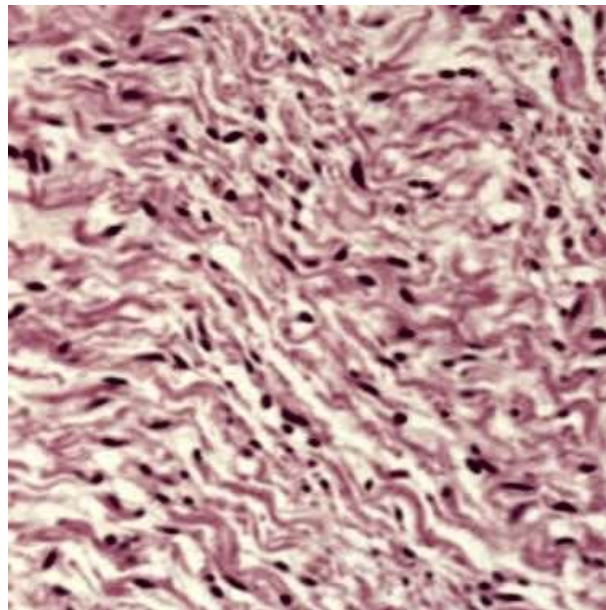


Figura 2. Imagen histopatológica del neurofibroma con disposición plexiforme de células fusiformes onduladas (Coloración hematoxilina-eosina, 40X).

"café con leche", máculas axilares y afección variable del sistema nervioso central. El defecto genético está localizado en el cromosoma 17q11.2 por la mutación heterocigótica del gen NF-1, que codifica la proteína neurofibromina y tiene un patrón de herencia autosómico dominante (4). La función de la neurofibromina no es completamente conocida, pero aparentemente regula un protooncogen celular implicado en la regulación del crecimiento celular. Por lo tanto, controla la división celular y posee cualidades de supresión tumoral (5). La neurofibromatosis puede clasificarse en tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 (90% de los casos) está caracterizado por neurofibromas fusiformes, globulares, plexiformes o difusos, mientras que los schwannomas vestibulares, craneales, espinales y de nervios periféricos son distintivos del tipo 2 (6).

Los neurofibromas aparecen en 90% de los casos de los pacientes con neurofibromatosis 1. La edad de aparición es variable, pueden aparecer en cualquier momento de la vida y en muchos casos están presentes antes del nacimiento. Los neurofibromas plexiformes son tumores de gran tamaño e irregulares de la vaina nerviosa de los nervios periféricos subcutáneos o viscerales y pueden afectar a múltiples fascículos y aparece en 5% - 15% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Aparece como inflamación difusa a lo largo del trayecto del plexo nervioso afectado, ya que están íntimamente asociados a las fibras y fascículos nerviosos funcionales. Posteriormente, provocan hipertrofia localizada o segmentaria de los tejidos blandos subyacentes, llevando a deformidad de las regiones afectadas (7).

Varios estudios han demostrado que los síntomas y las manifestaciones clínicas de los neurofibromas plexiformes son variables y van desde las asintomáticas hasta las lesiones superficiales, invasivas y desfigurantes dependiendo de su localización (8). Como resultado de lo anterior, pueden causar dolor, deformidad física y disfunción neurológica progresiva secundaria al crecimiento del tumor y compresión de estructuras vecinas. La sintomatología puede deberse a la combinación de factores relacionados con la lesión (afección de las fibras nerviosas) y a factores extrínsecos (compresión del nervio debido al mayor grosor). Sin embargo, no está claro qué síntomas clínicos y hallazgos diagnósticos son relacionados con estos u otros mecanismos (7). La piel suprayacente suele estar hiperpigmentada con hipertricosis. Además, puede invadir los tejidos blandos circundantes y provocar hipertrofia ósea. Cualquier nervio puede ser afectado; no obstante, ocurren más frecuentemente en cabeza y cuello, probablemente por la mayor vascularización de esta zona. Los diagnósticos

diferenciales de los neurofibromas plexiformes incluyen malformaciones venosas - linfáticas y neurofibromas cutáneos difusos, que no tienen el mismo riesgo de transformación maligna (2).

La ecografía de alta resolución es una técnica que permite evaluar las alteraciones de los nervios periféricos, al obtener imágenes de forma rápida, no invasiva, detallada y de bajo coste de los nervios periféricos en toda su longitud. Sin embargo, su utilidad clínica está limitada por la dificultad de visualizar nervios periféricos pequeños, lesiones profundas y la baja capacidad de diferenciar neurofibromas de schwannomas (9).

El estudio por imágenes más útil para detección y caracterización de los neurofibromas plexiformes es la resonancia magnética. La exploración se realiza explorando 3 planos del espacio con secuencias T1 ponderadas, T2 ponderadas con supresión de grasa y T1 ponderadas con supresión de grasa y gadolinio intravenoso. El neurofibroma plexiforme muestra en las imágenes de resonancia magnética lesiones multinodulares a lo largo del nervio afectado, las cuales son isointensas en las imágenes T1 ponderadas y de alta intensidad en las imágenes T2 ponderadas (4). Además, la resonancia magnética es útil para detectar tumores pequeños o asintomáticos, proporciona conocimiento de la carga tumoral del paciente y permite establecer la distribución de lesiones en otras regiones anatómicas. Los hallazgos, como diámetro lesional mayor de 5 centímetros, márgenes mal definidos, heterogeneidad de la lesión, edema circundante e invasión del tejido adiposo contiguo, sugieren cambios malignos (10). Por otra parte, la tomografía de positrones podría ser útil en estos casos que existen sospecha de malignidad con una sensibilidad de 90% y especificidad de 87% (11).

La biopsia multifocal con aguja gruesa es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico anatomopatológico de los neurofibromas plexiformes (2). El diagnóstico definitivo se obtiene mediante la evaluación histopatológica y estudios inmunohistoquímicos. Su histología básica consiste en presencia de células fusiformes pequeñas y alargadas, dispuestas dentro del estroma mixomatoso y con núcleos ondulados característicos. Estas células son generalmente positivas para la tinción inmunohistoquímica para S-100 (12).

El tratamiento de los neurofibromas plexiformes continúa siendo controversial (13). El manejo quirúrgico en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 debe considerarse si existe evidencia de transformación maligna, deterioro neurológico significativo o aumento de las dimensiones del tumor

(14). Las opciones quirúrgicas incluyen liberación del nervio afectado, lo que evitaría complicaciones neurológicas al preservar el nervio, pero no aseguraría la reversión total de la neuropatía (1). La resección quirúrgica completa del neurofibroma solo es necesaria si existe sospecha de transformación maligna. No obstante, la intensa vascularización y fragilidad capilar del tumor predisponen a mayor riesgo de hemorragias intra-operatorias potencialmente letales. Además, las lesiones tienden a reaparecer en 20% de los casos, a pesar de la técnica quirúrgica adecuada (14). Los pacientes con neurofibromas plexiformes deben vigilados en forma continua a largo plazo, ya que tienen un riesgo potencial de transformación maligna (neurofibrosarcoma) que es de aproximadamente 5% - 13% (4).

La quimioterapia y radioterapia están reservadas para los casos de malignización y el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis e inductores de la diferenciación celular aún están en estudio (15). No existe evidencia suficiente sobre la

utilidad de la embolización previa a la resección quirúrgica (3).

En conclusión, los neurofibromas plexiformes son tumores de las vainas nerviosas periféricas que también pueden desarrollarse aparecer en las raíces nerviosas de las extremidades. El neurofibroma plexiforme del nervio mediano es una entidad rara que se desarrolla en pacientes afectados por neurofibromatosis tipo 1. Este caso tiene especial interés por la edad de presentación y localización de la lesión. Son generalmente benignos, pero con potencial de transformación maligna. El diagnóstico correcto es esencial y el tratamiento en la mayoría de los pacientes es conservador. La cirugía solo debe considerarse en caso de progresión clínica.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Mohd Ramli SS, See GB, Zaki FM, Md Pauzi SH, Bin Amri MF. A rare tumor in the neck of a child: Plexiform neurofibroma. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 59: 297-301. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Freitas D, Aido R, Sousa M, Costa L, Oliveira V, Cardoso P. Carpal tunnel syndrome due to a plexiform neurofibroma of the median nerve in a neurofibromatosis type 1 patient: clinical approach. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2012008194. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Tovo Filho R, Carnevale FC, Curi TZ, Tovo FM, da Costa Pereira Cestari S, Vaz de Oliveira Bomtempo AP, Palâncio Morais GC, Venancio de Souza AR, Tovo RF, Zattar LC, Zafred Marcelino AS, Cerri GG. Surgery combined with embolization in the treatment of plexiform neurofibroma: Case report and literature review. *JAAD Case Rep.* 2020; 6: 462-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Nam SH, Kim JY, Ahn J, Park Y. Plexiform neurofibroma of the posterior tibial nerve misdiagnosed as proximal tarsal tunnel syndrome: A case report. *Surg J (N Y).* 2018; 4: e18-e22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Ritter A, Cuddapah S, Degenhardt K, Kasperski S, Johnson MP, O'Connor MJ, Ahrens-Nicklas R. Fetal cardiomyopathy in neurofibromatosis type I: Novel phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2019; 179: 1042-1046. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Shah AM, Dash SP, Das SP, Rangan VS, Bhartiya SC. An unusual presentation of neurofibroma masquerading as a vascular hamartoma, post-iatrogenic intervention. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: PD18-19. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Friedrich RE, Tuzcu CT. Surgery for peripheral nerve sheath tumours of the buttocks, legs and feet in 90 patients with neurofibromatosis type 1. *In Vivo.* 2021; 35: 889-905. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Sanchez LD, Bui A, Klesse LJ. Targeted therapies for the neurofibromatoses. *Cancers (Basel).* 2021; 13: 6032. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Gonzalez NL, Hobson-Webb LD. The role of imaging for disorders of peripheral nerve. *Clin Geriatr Med.* 2021; 37: 223-39. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Choi J, An S, Lim SY. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. *Arch Craniofac Surg.* 2022; 23: 6-16. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Geitenbeek RTJ, Martin E, Graven LH, Broen MPG, Anten MHME, van der Pol JAJ, Verhoef C, Taal W. Diagnostic value of 18F-FDG PET-CT in detecting malignant peripheral nerve sheath tumors among adult and pediatric neurofibromatosis type 1 patients. *J Neurooncol.* 2022; 156: 559-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Ikuta K, Nishida Y, Sakai T, Koike H, Ito K, Urakawa H, Imagama S. Surgical treatment and complications of deep-seated nodular plexiform neurofibromas associated with neurofibromatosis Type 1. *J Clin Med.* 2022; 11: 5695. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, Belzberg AJ, Bornhorst M, Bredella MA, Cai W, Ferner RE, Gross AM, Harris GJ, Listernick R, Ly I, Martin S, Mautner VF, Salamon JM, Salerno KE, Spinner RJ, Staedtke V, Ullrich NJ, Upadhyaya M, Wolters PL, Yohay K, Widemann BC. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.*

2022; 24: 1827-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

14. Gregory TA, Molina PSB, Phillips GD, Henson JW. Impact of neurofibromatosis type 1 in an adult community population. *Neurooncol Pract.* 2022; 9: 229-235. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Liu S, Zhou X, Song A, Huo Z, Wang Y, Liu Y. Giant plexiform neurofibroma of thigh in a young woman. *Postgrad Med J.* 2019; 95: 459-60. [\[PubMed\]](#)

Como citar este artículo: Reyna-Villasmill E. Neurofibroma plexiforme gigante del nervio mediano. *Avan Biomed.* 2023; 12: 47-52



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/JCargaa>



Torsión de anexos en adolescente. A propósito de un caso. (Adnexal torsion in adolescents. Case report)

Angerdrin Navas-Contreras ¹✉, Geraldine González-Sánchez ², Rasmely Velazco-Rumbelys ², Miguel Gómez-Caraballo ², Arlenis Rivero-Rodríguez ¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Venezuela

² Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Venezuela

Recibido: 08 de Agosto de 2022.

Aceptado: 02 de Junio de 2023.

Publicado online: 19 de Julio de 2023.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12006-CC

Resumen(español)

La torsión de anexos es una patología aguda que representa el 3% de las urgencias ginecológicas en la adolescencia, donde puede comprometerse la vitalidad del ovario y sus anexos, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno son importantes para la preservación anatómica. Con el avance de la medicina, se ha podido demostrar que la detorsión anexial, conlleva progresivamente a la recuperación funcional de los ovocitos permitiendo mantener su capacidad reproductiva, aun cuando se está en presencia de torsión anexial isquémica, por lo tanto, en la actualidad, se aconseja como intervención de elección, el manejo conservador, preferiblemente por laparoscopia. En el presente trabajo exponemos un caso clínico en el cual se evidencia como claro ejemplo, la dificultad para determinar el diagnóstico en primera instancia, debido a la presencia de signos y síntomas inespecíficos que lleva a la confusión con otros cuadros de dolor abdominal agudo, que a pesar de contar con apoyo imagenológico, está descrita la baja sensibilidad del doppler color para la detección de la torsión de ovario, ya que en el 60% de los casos podría encontrarse sin alteraciones a causa de la vascularización supletoria que puede llegar a camuflajear el diagnóstico oportuno de esta patología.

Palabras clave(español)

Torsión de ovario, quiste, adolescente, dolor abdominal, manejo conservador.

Abstract(english)

Adnexal torsion is an acute pathology that represents 3% of gynecological emergencies in adolescents. In this pathology, the vitality of the ovary and its adnexa can be compromised, being a well-timed diagnosis crucial for anatomical preservation. With the improvement of diagnosis techniques, it has been possible to demonstrate that adnexal detorsion progressively leads to the functional recovery of the oocytes, allowing them to maintain their reproductive capacity, even when the presence of ischemic adnexal torsion is present. Conservative treatments, commonly by laparoscopy, are recommended as the intervention of choice. This work shows a specific clinical case as an example of the difficulty in determining the diagnosis. The presence of unspecified signs and symptoms commonly leads to the misidentification of the adnexal torsion with other acute abdominal pain conditions. Despite having imaging support, the low sensitivity of color Doppler for the detection of

ovarian torsion has been described since, in 60% of cases, the adnexal torsion can be found without alterations in the tissue due to the supplementary vascularization that can camouflage a suitable diagnosis of this pathology.

Keywords(english)

Ovarian Torsion, Cyst, Adolescent, Abdominal pain, Conservative management.

Introducción

La torsión de ovario es una patología aguda que consiste en la rotación total o parcial del mismo sobre su pedículo vascular, comprometiendo el flujo venoso y linfático resultando en edema y congestión del parénquima con posterior afectación de la perfusión arterial que llevará al infarto ovárico, aquí entra la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno para lograr la preservación del ovario (1, 2). Esta patología puede presentarse a cualquier edad, principalmente durante la etapa reproductiva y las gestantes; uno de los factores influyentes en la adolescencia, es la gran movilidad que tienen los ligamentos pélvicos (2). Su incidencia en niñas y adolescentes es de 4,9:105 (3), siendo el causal del 3% de las urgencias ginecológicas en este grupo (4, 3).

En el 94% de los casos, las masas son de origen benigno encontrándose entre ellas el teratoma quístico maduro, el cistoadenoma seroso, el quiste folicular o hemorrágico, quiste del cuerpo lúteo, hidrosalpinx, quistes paraováricos o paratubáricos (5, 1, 6). Cuando se manifiesta en la postmenopausia, generalmente se asocia a mayor malignidad por lo que las adherencias debidas a cambios inflamatorios y fibróticos suelen ser la causa de la torsión (3). La probabilidad de malignidad de los tumores ováricos en la infancia se estima en 1% y en solo 1,8% de los tumores torsionados (3). En un

70% de los casos se asocia también a torsión tubárica ipsilateral (1)

Caso clínico

Se trata de adolescente femenino de 14 años de edad, quien refería inicio de enfermedad actual el 06 de enero del 2022, caracterizado por dolor en fosa ilíaca derecha de moderada intensidad de 3 días de evolución que se intensifica y se asocia un alza térmica cuantificada en 38.5°C, por lo cual acude y se ingresa. Fecha de última menstruación 17/12/2021, niega sexarquia y no presenta antecedentes de importancia.

Al examen físico de ingreso presión arterial de 100/63mmHg, frecuencia cardíaca de 72ppm, frecuencia respiratoria de 24rpm y temperatura de 37°C. La exploración abdominal demostró dolor en fosa ilíaca derecha con puntos apendiculares McBurney, punta-talón y psoas positivos. Los resultados de laboratorio reportaron leucocitos 7.600/mm³, con 75% de neutrófilos, resto de exámenes dentro de límites normales.

Se realiza ultrasonido abdominal reportando asas intestinales no dilatadas, paredes no engrosadas, líquido libre en cavidad de características puras de aproximadamente 6,9ml. En el ultrasonido pélvico se reportó ovario derecho (figura 1) aumentado de tamaño 3,6x8,3x6,8cm con volumen de 105,8ml varias

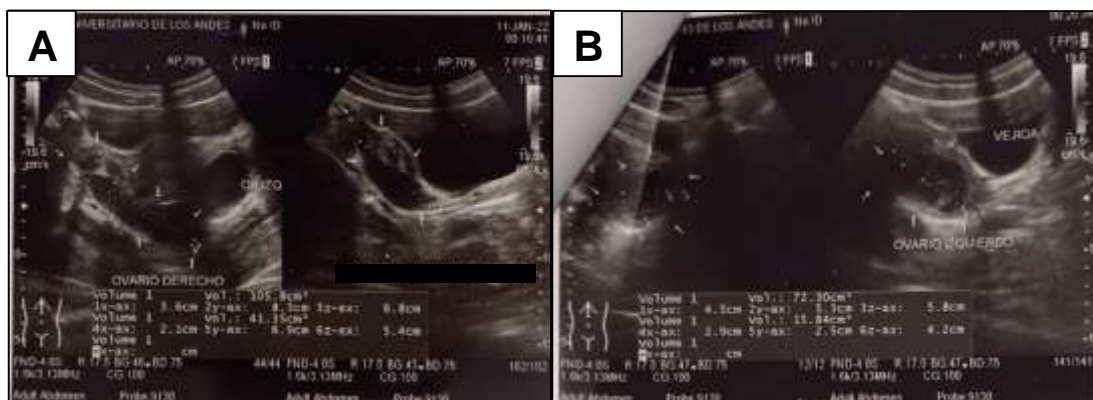


Figura 1. Ultrasonido pélvico donde se observa, **1a.** ovario derecho aumentado de tamaño con varias imágenes anecoicas bien definidas, **1b.** Ovario izquierdo con imagen anecoica, redondeada y bien definida, con tabiques finos en su interior.

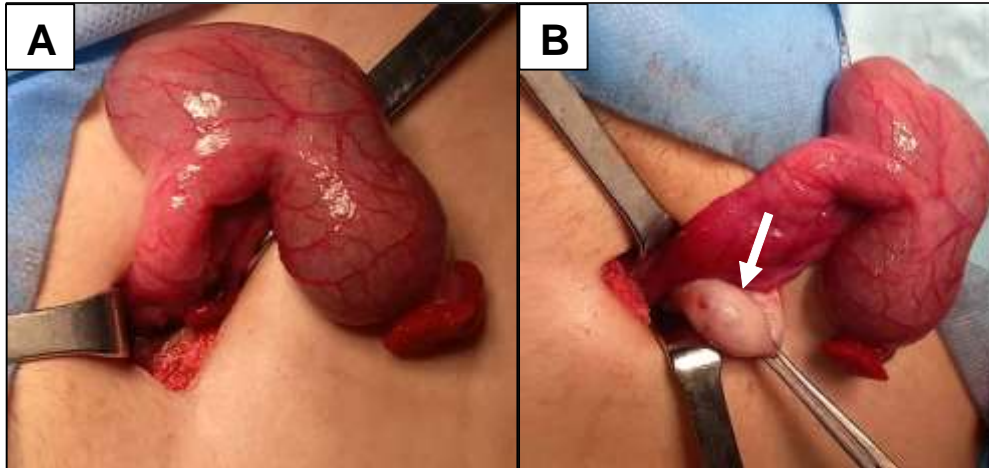


Figura 2. Imágenes de hallazgos intraoperatorios donde se observa, **1a** trompa de Falopio derecha dilatada de aspecto quístico con fimbria obstruida de color violáceo girada 1 vuelta; **1b** (flecha) ovario derecho de 5x5cm de aspecto poliquístico de color nacarado.

imágenes anecoicas bien definidas negativas al doppler, la de mayor tamaño mide 2,1x6,9x5,4cm con volumen de 41,3ml, y en el ovario izquierdo (figura 1) aumento de volumen 4,5x5,3x5,8cm volumen 72,3ml, imagen anecoica, redondeada y bien definida, con tabiques finos en su interior negativos al doppler, mide 2,9x2,5x4,2cm volumen 15,8ml; útero en AVF sin alteraciones, sin líquido libre en cavidad, concluyendo en: quiste simple de ovario izquierdo y quiste complejo de ovario derecho.

Mejora el cuadro clínico y dos días después presenta dolor súbito de fuerte intensidad en hemiabdomen inferior a predominio de FID, acompañado de 4 episodios eméticos. Se solicita nuevamente hematología completa evidenciando leucocitos en 16.100/mm³ con neutrófilos en 89%, se realiza un segundo USG, en vista de no obtener hallazgos concluyentes al cuadro clínico y presentar empeoramiento del mismo, se decide llevar a laparotomía diagnóstica.

En los hallazgos se evidencia peritoneo engrosado, líquido serohemático en cavidad pélvica de aproximadamente 10ml. Trompa uterina derecha dilatada de aspecto quístico con fimbria obstruida violácea, girada 1 vuelta. Ovario derecho de 5 x 5cm de aspecto poliquístico, nacarado. Trompa uterina izquierda ligeramente edematizada. Ovario izquierdo aumentado de tamaño 10 x 10cm, roto, sangrante en región capsular, girado 1 vuelta. Útero de 6x4cm de consistencia blanda. Por lo cual se realiza destorsión y salpingectomía derecha, drilling de ovario derecho, destorsión de ovario izquierdo y toma de biopsia en cuña más lavado de cavidad.

El postoperatorio transcurrió sin complicaciones y la paciente fue dada de alta al tercer día.

Discusión

La torsión ovárica puede deberse en el 73% de los casos, a cualquier patología que implique un aumento de su tamaño como: hiperestimulación ovárica, el embarazo ectópico, los quistes y las neoplasias (5, 1). Y en un 45 a 51% de los casos aparece en la población infantil y adolescente con ovarios de tamaño normal, probablemente debido a una elongación excesiva de trompas y ligamentos, congestión venosa debido a la actividad hormonal premenstrual o cambios bruscos de presión intrabdominal (3).

La torsión es más frecuente del lado derecho con una ratio 3:2 (3), debido a que su ligamento útero-ovárico es más largo que el izquierdo (2), y la posición del sigmoide limita los movimientos de este último (1, 2, 3) por lo que suele confundirse con otros cuadros de abdomen agudo, y esto se debe también a que la clínica es inespecífica, presentando inicialmente dolor pélvico agudo, brusco, de fuerte intensidad, náuseas y vómitos, hallando masa abdominal palpable (7), entre el 60-90% de las pacientes adultas y entre el 20-36 % de las niñas (2), por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial de la torsión ovárica, siendo los más frecuentes: gestación ectópica, masas pélvicas, enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis aguda y la diverticulitis (5).

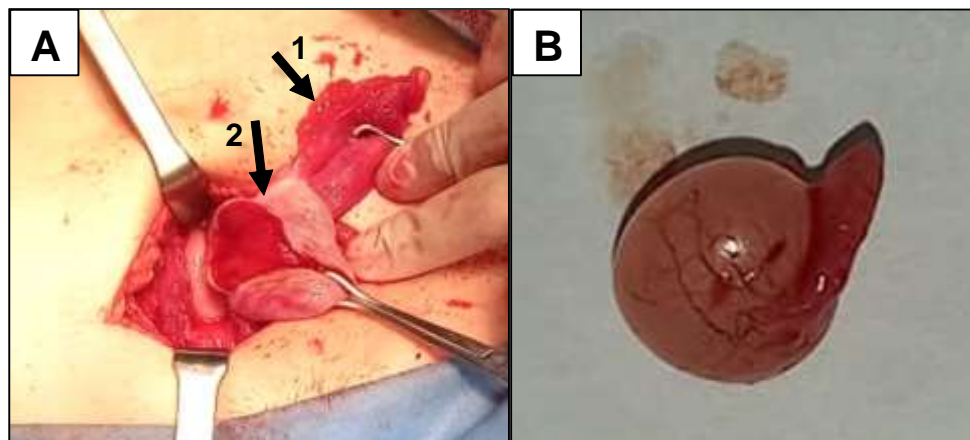


Figura 3. Imágenes de hallazgos intraoperatorios donde se observa, **1a** (flecha 1) Trompa de Falopio izquierda, (flecha 2) ovario izquierdo aumentado de tamaño 10x10cm roto, sangrante en región capsular, girado 1 vuelta, sitio donde se realizó la toma de muestra; **1b** Salpingectomía derecha

La torsión tubárica aislada posee una incidencia de 1 en 1.500.000 mujeres en edad reproductiva y es menos frecuente en los grupos de edad pediátrica y adolescente (6). Puede deberse a masas extrínsecas o causas intrínsecas como el hidrosalpinx, hematosalpinx, longitud anormal del mesosalpinx o un curso espiral de la trompa (4).

Cuando la torsión se asocia a quiste, el hallazgo histológico más frecuente es teratoma maduro, seguido de quiste de cuerpo lúteo y quiste folicular.

Con relación al diagnóstico es imprescindible realizar una adecuada anamnesis y examen físico, buscando descartar los diversos diagnósticos diferenciales antes mencionados. Aquí radica la importancia del estudio imagenológico, siendo el USG pélvico de elección, aunque dependerá de la experiencia del operador ya que hay gran probabilidad de reportarse un falso negativo para torsión de ovario (8).

Dentro de los hallazgos se puede observar: aumento de tamaño, apariencia heterogénea y folículos desplazados a la periferia a causa del edema, presencia de masa anexial simple o compleja, medialización del ovario y signo del remolino en el pedículo torsionado con disminución de la vascularización (2, 8), es importante destacar que en relación al doppler color la sensibilidad es baja (40-73%) (8), en el 60% de los casos podría encontrarse sin alteraciones debido a la vascularización supletoria (3).

Cuando se trata de torsión tubárica aislada, en fase aguda, se observa edematizada y engrosada mayor a 15mm, a lo cual se visualiza un bucle como signo característico, aunque poco frecuente, mientras que el ovario se encuentra sin alteraciones (2, 4).

En la adolescencia es común la presencia de quistes simples formados por folículos maduros que no

ovulan ni involucionan generando ciclos menstruales irregulares y pueden debutar con dolor pélvico agudo, unilateral, intenso relacionado con actividad física o sexual, con presencia de escaso sangrado vaginal, evidenciándose al tacto vaginal sensación de ocupación y dolor en fondo de saco de Douglas. Al realizar un USG, se observa una tumoración menor de 6cm, delimitada, hipoecoica, sin tabiques ni papilas y líquido libre en cavidad pélvica que puede reabsorberse en un lapso de 24 horas aproximadamente, por lo que la conducta en este caso es expectante con vigilancia de los niveles de hemoglobina, siendo manejo quirúrgico solo si se evidencia inestabilidad hemodinámica, este se realizará mediante laparoscopia y exéresis de la cápsula del quiste (3).

Ante el dolor abdomino-pélvico, es necesario mantener en vigilancia a la paciente, ya que los signos y síntomas suelen ser inespecíficos y esto causa un retraso en el diagnóstico que repercute en la integridad de los anexos, pudiendo hallar necrosis en el transcurso de 10 horas de evolución, sin embargo, se desconoce el tiempo preciso en que el daño pasa a ser irreversible (3).

En un estudio multicéntrico sobre torsión ovárica, se identificó mayor frecuencia de cirugías conservadoras en pacientes que inicialmente presentaban dolor abdominal de fuerte intensidad, comparado con aquellas que presentaban dolor leve o moderado, probablemente porque en el primer caso se puede realizar diagnóstico e intervención más oportuna, que en el segundo caso donde puede demorarse más, lo cual será un factor determinante para conservar la integridad del ovario y así mantener la capacidad reproductiva de la joven a futuro. Por otro lado, la duración del dolor no tuvo una relación

directamente proporcional con la decisión acerca del manejo conservador, al igual que no se halló una asociación entre el lado derecho o izquierdo con el tipo de intervención (8).

A través del análisis realizado en ese estudio, los autores detectaron una mayor incidencia entre la laparoscopia con la cirugía conservadora mientras que, la laparotomía se asociaba más a la ooforectomía, por lo tanto, la intervención de preferencia para el diagnóstico oportuno en urgencias y la preservación del ovario es, la laparoscopia (8).

En el pasado la ooforectomía o anexectomía, era la cirugía de elección debido a que se tenía la creencia de que podía generarse una embolia pulmonar desde la vena ovárica, o dejar un vestigio necrótico que podía generar infertilidad, sin embargo, en la actualidad no se ha hallado fundamento para esta teoría (2, 8), sino que por el contrario, existe un estudio realizado por Oelsner y colaboradores, donde analizaron la

función ovárica posterior a la destorsión en 102 casos, donde se evidenció la recuperación de los anexos y el desarrollo folicular de manera normal en casi el 100%, a lo cual concluyeron nuevamente, que la destorsión anexial por laparoscopia es el manejo de elección incluso para la torsión anexial isquémica, debido a que se ha comprobado la recuperación funcional de los ovocitos, permitiendo mantener la capacidad reproductiva (2), siendo de vital importancia el seguimiento clínico y ecográfico a los 3, 6 y 12 meses para evaluar dicha evolución (8).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Pacheco Rojas DA, Valls Masot DL, Bonfill Garcín DM, Pedraza Gutiérrez DS. Patología ovárica urgente: ¿Torsión o no torsión? Ésa es la cuestión. *SERAM*, 1(1). [\[Google Scholar\]](#).
2. Robalino CAR, Romero KEP, Viera PSS, Ron VAQ. Diagnóstico de torsión anexial. *RECIAMUC*. 2020;4(2):81–93 [\[Google Scholar\]](#).
3. Rodríguez Jiménez MJ. Dolor pélvico en la adolescencia: patología uterina y anexial. *Adolescere* 2019; VII (1): 16-25. [\[Google Scholar\]](#).
4. Ssi-Yan-Kai G, Rivain AL, Trichot C, Morcelet MC, Prevot S, Deffieux X, De Laveaucoupet J. What every radiologist should know about adnexal torsion. *Emerg Radiol*. 2018; 25: 51-9. doi: 10.1007/s10140-017-1549-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Pérez Delgado FJ, Sánchez Damián T, Deblas Sandoval DJ. Dolor abdominal en una mujer joven. *Med Gen Fam*. 2016;5: 110–2. [\[Google Scholar\]](#)
6. Marín Rincón GM, Fernández JÁ. Torsión aislada de trompa de falopio en niñas prepúberes. *Rev Repert Med Cir*. 2019; 28(3). [\[Google Scholar\]](#)
7. Loizaga El, Garai NG, Del Cura Allende G, Bajo AT, Salcedo AC, García-Echave EL. Patología ovárica urgente: TORSIÓN ANEXIAL. *SERAM*. 2018. [\[Google Scholar\]](#).
8. Spinelli C, Tröbs RB, Nissen M, Strambi S, Ghionzoli M, Bertocchini A, Cagnetta Domass V, Sanna B, Morganti R, Molinaro F, Messina M, Tursini S, Briganti V, Gennari F, Lisi G, Lelli Chiesa P. Ovarian torsion in the pediatric population: predictive factors for ovarian-sparing surgery-an international retrospective multicenter study and a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023; 308: 1-12. doi: 10.1007/s00404-022-06522-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)



<https://me-qr.com/EAnWXYKI>

Como citar este artículo: Navas-Contreras A, González-Sánchez G, Velazco-Rumbelys R, Gómez-Caraballo M, Rivero-Rodríguez A. Torsión de anexos en adolescente. A propósito de un caso. *Avan Biomed*. 2023; 12: 53-7



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Tumor filodes mamario con diferenciación liposarcomatosa. (*Phyllodes tumor of the breast with liposarcomatous differentiation*)

Eduardo Reyna-Villasmil¹ , Martha Rondon-Tapia¹ , Duly Torres-Cepeda¹ 

¹ Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 06 de Noviembre de 2022.
Aceptado: 16 de Julio de 2023.
Publicado online: 19 de Julio de 2023.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12007-CC

Resumen(español)

La diferenciación liposarcomatosa de los tumores filodes mamarios han sido escasamente reportados en la literatura. Se presenta un caso de tumor filodes mamario con diferenciación liposarcomatosa en paciente de 42 años quien presentó aumento de volumen de mama derecha con tumoración palpable no dolorosa de aproximadamente 10 meses de evolución. Al examen físico se encontró tumor multilobulada de aproximadamente 6 centímetros de diámetro situado en el cuadrante superior externo de la mama derecha no adherido a planos profundos. La ecografía mamaria demostró tumoración multinodular, ovalada, hipoeoica, bien definida y heterogénea en el cuadrante superior derecho de la mama derecha. La biopsia con aguja gruesa eco-guiada reportó tejido fibroepitelial, adipocitos de tamaño variable con núcleos grandes, hiper cromáticos y atípicos y numerosos lipoblastos. El examen microscópico luego de la mastectomía segmentaria llevó al diagnóstico definitivo fue tumor filodes maligno con diferenciación liposarcomatosa. Los tumores filodes son tumores fibroepiteliales poco frecuentes. Dentro de estos tumores, la diferenciación liposarcomatosa es rara, representando alrededor del 0,3% de todos los sarcomas primarios de la mama. La transformación maligna se produce a menudo en forma de estroma y suele mostrar una diferenciación sarcomatosa. La diferenciación liposarcomatosa es un componente estromal poco frecuente. Es necesaria la confirmación histopatológica de los componentes estromales y epiteliales para realizar el diagnóstico. El tratamiento es la resección del tumor con márgenes quirúrgicos amplios..

Palabras clave(español)

Tumor filodes; Diferenciación liposarcomatosa; Mama; Neoplasia fibroepitelial; Cáncer de mama.

Abstract(english)

Liposarcomatous differentiation of mammary phyllodes tumors has been scarcely reported in the literature. We present a case of mammary phyllodes tumor with liposarcomatous differentiation in a 42-year-old patient who presented with an increase in volume of the right breast with a palpable, non-painful tumor of approximately 10 months' evolution. Physical examination revealed a polylobulated tumor of approximately 6 centimeters in diameter located in the upper outer quadrant of the right breast not adhered to deep planes. Breast ultrasound showed a multi-nodular, oval, hypoechoic, well-defined, and heterogeneous tumor in the right upper quadrant of the right breast. Echo-guided core needle biopsy reported fibroepithelial tissue, adipocytes of variable size with large, hyperchromatic and atypical nuclei, and numerous lipoblasts. Microscopic examination after segmental mastectomy led to the definitive diagnosis of malignant phyllodes tumor with liposarcomatous differentiation. Phyllodes tumors are rare fibro-epithelial tumors. Within these tumors, liposarcomatous

differentiation is rare, accounting for about 0.3% of all primary sarcomas of the breast. Malignant transformation often occurs in the stromal form and usually shows sarcomatous differentiation. Liposarcomatous differentiation is a rare stromal component. Histopathologic confirmation of stromal and epithelial components is necessary to make the diagnosis. Treatment is resection of the tumor with wide surgical margins.

Keywords(english)

Phyllodes tumor; Liposarcomatous differentiation; Breast; Fibroepithelial neoplasia; Breast cancer.

Introducción

Los tumores filodes son neoplasias fibroepiteliales raras, ya que representan menos del 1% de los tumores mamarios y aproximadamente 2%-3% de las neoplasias fibroepiteliales de la mama. Generalmente son benignos, con un potencial de malignización de alrededor del 30% (1). Los tumores filodes malignos son aún más raros, representando 0,3% - 0,5% de todas las neoplasias malignas mamarias con un riesgo global de recidivas locales del 10% - 40% y de metástasis a distancia del 20% (2,3).

En algunas ocasiones, estos tumores filodes malignos pueden presentar diferenciación heteróloga, en la mayoría de los casos sufren diferenciación liposarcomatosa de los componentes del estromales. Estos pueden ser similares a los subtipos bien diferenciados o pleomórficos de los liposarcomas extramamarios (3,4). El diagnóstico necesita confirmación histopatológica de los componentes. El objetivo de la investigación es presentar un caso de tumor filodes mamario con diferenciación liposarcomatosa.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 42 años, nuligesta, quien asistió a consulta por presentar aumento de volumen de mama derecha con tumoración palpable no dolorosa, sin secreción del pezón y de aproximadamente 10 meses de evolución. La paciente negaba antecedentes personales de neoplasias, enfermedades sistémicas, antecedentes quirúrgicos menores o cirugías mamarias previas.

La exploración clínica reveló que la paciente estaba en buen estado general. Al examen físico se encontró aumento de volumen de la mama derecha con tumor multilobulada de aproximadamente 6 centímetros de diámetro situado en el cuadrante superior externo de la mama derecha, relativamente bien delimitado, móvil y no adherido a planos profundos. Tanto la piel suprayacente como la areola y el pezón eran normales. No existía evidencia de adenopatías regionales ni telorragia. No se encontraron anomalías palpables en la mama contralateral.



Figura 1. Imagen ecográfica que muestra una masa hiperecoica bien definida en la mama derecha..

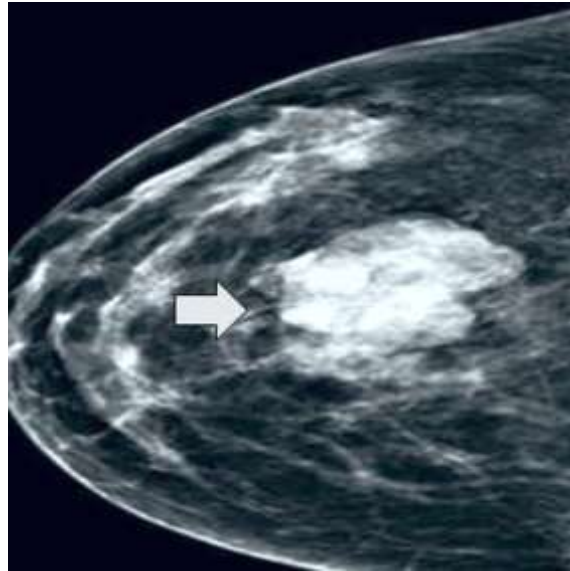


Figura 2. Imagen mamográfica que muestra una lesión circunscrita con áreas de densidad grasa en la mama derecha.

Los parámetros hematológicos estaban dentro de límites normales. La ecografía mamaria confirmó la presencia de tumoración nodular, ovalada, hipoeoica, bien definida y heterogénea de aproximadamente 5 centímetros de diámetro en el cuadrante superior derecho de la mama derecha con márgenes parcialmente oscurecidos y calcificaciones distróficas (figura 1). En la ecografía Doppler color pudo observarse leve vascularización periférica de la lesión. La mamografía demostró una lesión circunscrita con áreas de densidad grasa (figura 2). Las imágenes de radiografía de toracoabdominal y la ecografía de abdomen no presentaron ninguna anomalía.

La paciente fue sometida a biopsia con aguja gruesa eco-guiada que reportó tejido fibroepitelial, adipocitos de tamaño variable con núcleos grandes, hiper cromáticos y atípicos y numerosos lipoblastos. El tumor mostraba aspecto microscópico de tumor filodes con el componente estromal atípico sustituido por proliferación liposarcomatosa atípica con alta sospecha de malignidad. En vista de los hallazgos la paciente fue programada para resección de la lesión.

Durante la cirugía, se observó una lesión de 5 centímetros de diámetro, bien circunscrita y firme con grandes hendiduras, proyecciones en forma de hoja, focos de necrosis tumoral y áreas de tejido adiposo. Todo el tumor estaba delimitado por una cápsula fibrosa, pero había zonas de aspecto invasivo y nódulos tumorales satélites en la cara medial de la muestra. Por lo que se procedió a realizar mastectomía segmentaria.

La evaluación anatomopatológica demostró tumor de aproximadamente 5 centímetros formada por fragmentos agrupados de color grisáceo, componentes grasos de color amarillo brillante y consistencia blanda con superficie de corte blanco grisácea. El examen microscópico demostró áreas de epitelio con sobrecrecimiento estromal hiper celular que contenía lipoblastos uni- y multi-vacuolados con núcleos hiper cromáticos, pleomórficos y festoneados similares a liposarcoma pleomórfico con mitosis atípicas y elementos neoplásicos. Las células estromales fusiformes también mostraban características malignas que incluían marcado pleomorfismo nuclear con un índice mitótico de 10 mitosis x 10 campos de alta potencia, con presencia de mitosis atípicas y restos de focos neoplásicos a 5 milímetros del borde quirúrgico previo. No había evidencia de invasión perineural, angiolinfática o invasión cutánea. Tampoco fue posible identificar otros elementos sarcomatosos. La inmunohistoquímica realizada para la proteína S-100 fue fuertemente positiva en la porción liposarcomatosa (nuclear), la tinción p16 fue positiva en las áreas adiposas y fusocelulares y CD34 predominaba en las áreas fusocelulares. La ciclina D1 fue negativa en ambos compartimientos estromales (figura 3). El índice de proliferación Ki67 fue de 30% tuvo expresión variable en las áreas fusocelulares, con un máximo del 25%. El diagnóstico definitivo fue tumor filodes maligno con diferenciación liposarcomatosa.

Como fue imposible establecer la posibilidad de invasión de los bordes quirúrgicos fue programada

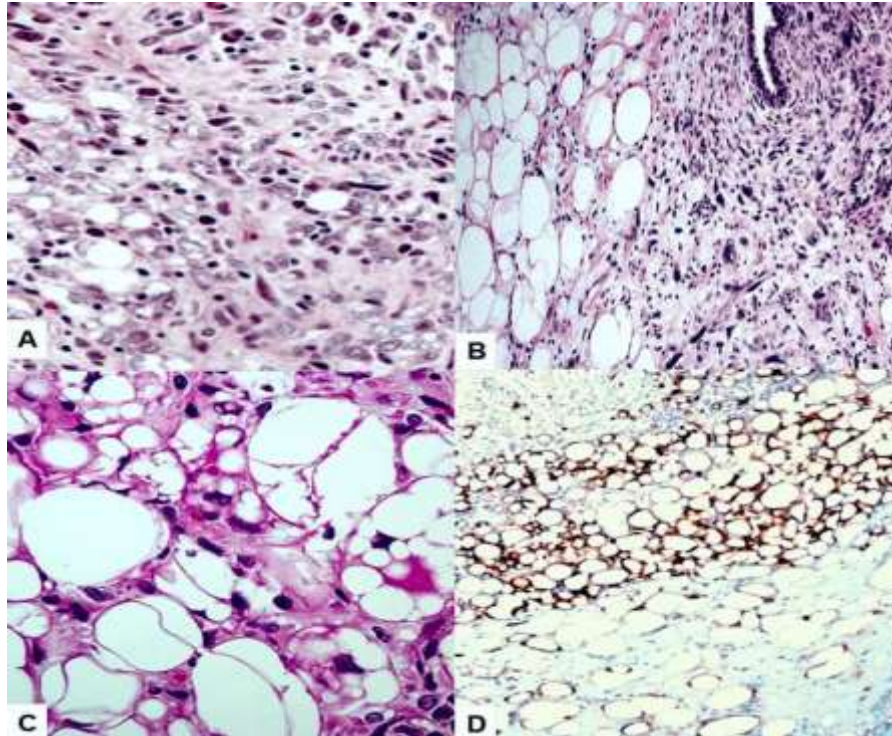


Figura 3. Imagen microscópica del tumor filodes de mama con transformación liposarcomatosa. **3a** Estroma neoplásico con lipoblastos uni- y multilobulados con núcleos pleomórficos e hiper cromáticos (Coloración hematoxilina-eosina, 10X). **3b** Diferenciación liposarcomatosa heteróloga con células hiper cromáticas, atípicas de tamaño variable (Coloración hematoxilina-eosina 40 X). **3c** Estroma con numerosos lipoblastos con atipias y pleomorfismo nuclear (Coloración hematoxilina-eosina 100X). **3d** Inmunotinción positiva e intensa para S100 de las células lipoblásticas.

una mastectomía simple 6 semanas después de la cirugía inicial, recuperándose sin complicaciones y siendo dada de alta a los 4 días. La paciente continúa libre de enfermedad 16 meses después de la cirugía.

Discusión

Los tumores filodes son neoplasias fibroepiteliales mamarias de crecimiento lento pero progresivo que en algunos casos presenta aumento repentino de la velocidad de crecimiento, alcanzando un gran tamaño. Están caracterizados por aumento de la celularidad del estroma y sus características papilas anchas "en forma de hoja" insertadas en espacios tipo hendidura. La aparición es alrededor de la cuarta década de vida (5). En función a las características anatomopatológicas pueden dividirse en benignos (30% - 60%), limítrofes y malignos (15% - 30%) según su grado de celularidad, atipia y sobrecrecimiento estromal, recuento mitótico y margen quirúrgico. Estas características histológicas son útiles, pero no siempre

son predictores precisos del comportamiento del tumor (6).

Generalmente aparece como una lesión palpable y móvil, sin afectar planos profundos ni piel. Se desconoce con exactitud si es una entidad propia o surge a partir de un fibroadenoma preexistente. Las variedades malignas aparecen generalmente en mujeres de mayor edad. Los elementos sarcomatosos (angiosarcoma, condrosarcoma, leiomiomasarcoma, osteosarcoma y rhabdomiomasarcoma), aparecen raramente en las variedades malignas. La diferenciación liposarcomatosa de estos tumores presenta elementos de células redondas y pleomórficos bien diferenciados (3,7). En contraste, el liposarcoma puede surgir de novo y es menos frecuente que la diferenciación liposarcomatosa de los tumores filodes (8). En los tumores malignos, el componente lipomatoso es similar a varios subtipos bien diferenciados y pleomórficos que se observan en sitios extra-mamarios (1).

El papel del diagnóstico por imágenes es diferenciar lesiones benignas y malignas que contienen grasa, como liposarcomas y tumores filodes malignos con diferenciación liposarcomatosa. Las imágenes

ecográficas de estos tumores suelen mostrar tumoraciones sólidas / quísticas complejas con áreas de ecogenicidad mixta que pueden estar circunscritas o no (9). Los hallazgos mamográficos muestran lesiones bien circunscritas rodeadas de tejido graso, similares a lesiones benignas como hamartomas, necrosis grasa, galactocele y fibroadenomas. La resonancia magnética muestra grasa intratumoral con realce difuso. La necrosis grasa tiene apariencia variable y puede ser similar a una lesión maligna con áreas de baja intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1 y T2 (9,10). Las imágenes mamográficas y ecográficas generalmente son suficientes para el diagnóstico y la resonancia magnética puede ser útil para confirmar los hallazgos (10,11).

Las características patológicas del tumor filodes han permitido la clasificación precisa para distinguirlos de otros tumores de la mama, como carcinoma metaplásico de células fusiformes o liposarcoma mamario primario (2). La arquitectura en forma de hoja de los tumores filodes malignos permite diferenciarlos de los liposarcomas primarios que, aunque es un tipo de sarcoma extra-mamario más común, son excepcionalmente raros (2,12). Los tumores filodes benignos son similares al fibroadenoma con celularidad estromal ligeramente aumentada con atipia nuclear mínima (mitosis menos de 4/10). Los tumores benignos tienen riesgo de recurrencia local, mientras que los malignos tienen mayor riesgo de metástasis. La mayor similitud con el fibroadenoma y la baja tasa de mitosis son características de benignidad, mientras que la atipia celular, actividad mitótica aumentada, hiper celularidad estromal, necrosis, infiltración de los bordes y metástasis a distancia completarían los criterios de malignidad (12).

Los tumores filodes mamarios con diferenciación liposarcomatosa son lesiones extremadamente raras que pueden generarse de forma espontánea del parénquima estromal o pueden diferenciarse de las células tumorales. La diferenciación sarcomatosa del estroma es extremadamente infrecuente, 76% lo hacen hacia diferenciación liposarcomatosa y sólo 3% hacia condrosarcoma o rhabdomyosarcoma. Para el diagnóstico es esencial la evaluación de los diferentes tipos de las lesiones grasas. Independientemente de los parámetros histológicos, el elemento heterólogo maligno (liposarcoma, condrosarcoma u osteosarcoma) clasifican al tumor como maligno (10). Estudios recientes indican que la inmunotinción con MDM2 y quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) pueden ayudar a distinguir entre las dos entidades, ya que son específicos de los liposarcomas primarios de mama (12,13).

El manejo terapéutico de los casos de tumor filodes mamarios es la cirugía. El tratamiento óptimo para las formas malignas es la amplia extirpación local mientras que para casos es la mastectomía simple. No obstante, a veces, la extirpación amplia hace que el resultado cosmético sea malo, por lo que la mastectomía total continúa siendo la opción más común (10). Además, algunos pacientes tienen un excelente pronóstico luego de la extirpación total del tumor. Por otra parte, es necesario considerar el comportamiento errático de estos tumores lo que hace difícil de predecir. La diferenciación liposarcomatosa no parece equivaler a un comportamiento clínico agresivo (3,7).

Los márgenes quirúrgicos son considerados como el elemento más importante para predecir recurrencia, la mayoría de los estudios indican que el margen debe ser por lo menos de 10 milímetros (13,14). El riesgo de recurrencia local o de metástasis es bajo en las formas benignas (6% - 10%) y mayor en las formas limítrofes y malignas (30% - 40%), cuando los tumores son mayores de 4 centímetros, alto grado de atipia nuclear y mitosis en combinación con invasión de los márgenes quirúrgicos, así como transformación sarcomatosa del estroma (13). La recurrencia local en los casos con resección incompleta es de aproximadamente 20%. Esto puede evitarse con una nueva resección local o con la mastectomía simple. Esta última también puede considerarse en los casos con tumores de gran tamaño. La disección de los ganglios linfáticos axilares no es necesaria dada la muy baja tasa de afectación de los mismos (1).

El seguimiento clínico posterior debe individualizarse en cada caso. Todavía existen pocos datos disponibles sobre la utilidad de la radioterapia adyuvante (1,14) y no existe evidencia de utilidad de la quimioterapia en estos casos (1). Las pacientes con enfermedad metastásica pueden ser tratadas la combinación doxorubicina - ifosfamida, pero el promedio de supervivencia es solo de 7 meses (15).

En conclusión, los tumores filodes representan menos del 1% del total de neoplasias mamarias mama. Aparece como tumor palpable y móvil respecto a la glándula mamaria, sin afectar los planos profundos ni a la piel. El comportamiento clínico no tiene relación con los hallazgos anatomopatológicos. La diferenciación sarcomatosa del estroma es extremadamente rara. Dentro de este grupo de tumores, la diferenciación liposarcomatosa es aún más rara y tiene excelente pronóstico luego de la extirpación total.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Lerwill MF, Lee AHS, Tan PH. Fibroepithelial tumours of the breast-a review. *Virchows Arch.* 2022; 480: 45-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Li Y, Song Y, Lang R, Shi L, Gao S, Liu H, Wang P. Retrospective study of malignant phyllodes tumors of the breast: Younger age, prior fibroadenoma surgery, malignant heterologous elements and surgical margins may predict recurrence. *Breast.* 2021; 57: 62-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Mustață L, Gică N, Botezatu R, Chirculescu R, Gică C, Peltecu G, Panaitescu AM. Malignant phyllodes tumor of the breast and pregnancy: A rare case report and literature review. *Medicina (Kaunas).* 2021; 58: 36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Landy J, Johal P, Sevrakov A, Teberian I, Shames J, Sebastiano C, Kaufman T. Malignant phyllodes tumor with extensive lipomatous differentiation. *Radiol Case Rep.* 2020; 15: 2401-2405. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Kim JH, Lee JY. Malignant phyllodes tumor of the breast with liposarcomatous differentiation: A case report with imaging findings. *Radiol Case Rep.* 2019; 14: 531-534. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Ibreahem MH, Naguib S, Gamal M, Boutrus R, Gomaa MMM, Talaat O. Phyllodes tumors of the breast (the Egyptian Experience). *Indian J Surg Oncol.* 2020; 11: 423-432. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Nayak M, Patra S, Mishra P, Sahoo N, Sasmal PK, Mishra TS. Malignant phyllodes tumor with heterologous differentiation: Clinicopathological spectrum of nine cases in a tertiary care institute in Eastern India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017;60: 371-376. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Jo SJ, Jung HK, Nam KH. Recurrent primary pleomorphic liposarcoma of the breast: A case report with imaging findings. *J Breast Cancer.* 2020; 23: 567-573. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Soni N, Aly NT, Vidholia A, Policeni F. Not every fat-containing lesion on mammogram is a benign finding: Case report and review of breast malignant phyllodes tumor with heterologous liposarcomatous differentiation. *J Clin Imaging Sci.* 2019; 9: 10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Rayzah M. Phyllodes tumors of the breast: A literature review. *Cureus.* 2020; 12: e10288. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Mao Y, Xiong Z, Wu S, Huang Z, Zhang R, He Y, Peng Y, Ye Y, Dong T, Mai H. The predictive value of magnetic resonance imaging-based texture analysis in evaluating histopathological grades of breast phyllodes tumor. *J Breast Cancer.* 2022; 25: 117-130. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Varlas VN, Rhazi Y, Ionescu OM, Micu LG, Pop AL, Bacalbaşa N, Peneş NO. A dedifferentiated rare primary breast liposarcoma - case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2021; 62: 301-307. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Tu He Ta Mi Shi ME, Wang N, Yao Q, Dong SS, Feng X, Zhao J, Zou H, Pang LJ, Qi Y. A case of phyllodes tumor of the breast with mixed liposarcoma: Case report and literature review. *Oncotargets Ther.* 2021; 14: 3003-3011. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Ji Y, Zhong Y, Zheng Y, Hu H, Min N, Wei Y, Geng R, Hong C, Guan Q, Li J, Wang Z, Zhang Y, Li X. Surgical management and prognosis of phyllodes tumors of the breast. *Gland Surg.* 2022; 11: 981-991. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Yamamoto S, Yamagishi S, Kohno T, Tajiri R, Gondo T, Yoshimoto N, Kusano N. Effective treatment of a malignant breast phyllodes tumor with doxorubicin-ifosfamide therapy. *Case Rep Oncol Med.* 2019; 2019: 2759650. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

liposarcomatoso. *Avan Biomed.* 2023; 12: 58-63



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.







<https://me-qr.com/COsHpeYZ>

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E, Rondon-Tapia, M Torres-Cepeda D. Tumor filodes mamario con diferenciación



Apendicitis aguda. Inusual manifestación de un cáncer de células pequeñas de pulmón. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

(Acute appendicitis. Unusual manifestation of small cell lung cancer. Case report and literature review)

Héctor Real Noval ¹  , Jennifer Fernández Fernández ² , José Fernandez-Mallo ¹ 

¹ Servicio de Cirugía General, Hospital de Jarrio. Coaña. Asturias, España

² Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Agustín. Aviles. Asturias, España

Recibido: 27 de Diciembre de 2022.

Aceptado: 23 de Julio de 2023.

Publicado online: 27 de Julio de 2023.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12008-CC

Resumen(español)

La afectación metastásica del apéndice cecal como causa de apendicitis aguda es infrecuente. Se presenta un caso de paciente varón, con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio IV que acude a Urgencias por un cuadro compatible con apendicitis aguda. Se lleva a cabo una apendicectomía abierta. La anatomía patológica demuestra una metástasis de cáncer de células pequeñas de pulmón como causa de la apendicitis. La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con apendicitis aguda de causa metastásica, aun es estadios avanzados de la enfermedad.

Palabras clave(español)

Apendicitis; Cáncer de Pulmón; Carcinoma de células pequeñas.

Abstract(english)

Metastatic involvement of the cecal appendix as a cause of acute appendicitis is rare. A case of a male patient with a diagnosis of stage IV small cell lung cancer is presented, who comes to the Emergency Department due to symptoms compatible with acute appendicitis. An open appendectomy is performed. Pathology demonstrates small cell lung cancer metastasis as the cause of appendicitis. Surgical intervention is the treatment of choice in patients with acute appendicitis of metastatic cause, even in advanced stages of the disease.

Keywords(english)

Appendicitis; Lung neoplasm; Small cell carcinoma.

Introducción

La apendicitis aguda es una causa común de abdomen agudo quirúrgico. Se estima que a lo largo de la vida existe un riesgo de hasta el 12% en varones y el 23,1% en mujeres de sufrir una apendicitis (1).

En los especímenes anatomopatológicos de las apendicectomías, no es frecuente encontrar un proceso subyacente oncológico como causa de la apendicitis, siendo la presencia de metástasis tumorales rara. El tumor primario con mayor frecuencia puede asentarse en el apéndice es el ovario, seguido de los tumores del área colorrectal y los tumores del estómago (2).

Aún siendo el cáncer de pulmón uno de los más prevalentes en la actualidad, la prevalencia de metástasis apendiculares en el cáncer de pulmón es inferior al 0,05% (3). En los tumores de origen ginecológico o gastrointestinal, se pueden encontrar las metástasis apendiculares durante el acto quirúrgico del tumor primario, algo que no ocurre en las metástasis pulmonares donde es habitual que debuten como apendicitis aguda (4).

Caso clínico

Se presenta, tras la aprobación por parte del comité de ética, el caso de un varón de 67 años sin antecedentes de médicos de interés y fumador

de 50 paquetes/año que a raíz de un cuadro de disfonía y parálisis recurrente izquierda es diagnosticado de carcinoma microcítico de pulmón estadio IV con metástasis hepáticas y cerebelosas (Figura 1).

A las 2 semanas del diagnóstico, acude a urgencias por dolor abdominal en fosa iliaca derecha de 24 horas de evolución acompañado de vómitos, anorexia y febrícula. No refiere clínica miccional ni respiratoria asociada. A la exploración cabe destacar dolor en fosa iliaca derecha sin claros datos de peritonismo, con signo del Psoas y de Rovsing negativos. Tacto rectal sin hallazgos patológicos.

En la bioquímica destaca una creatinina 1.65 mg/dL (0.4 – 1.3) con ionograma y pruebas de función hepática dentro de la normalidad. Se objetiva una PCR 319.0 mg/L (0.0 – 10.0). En el hemograma destaca una leucocitosis de 31.21 x10³/uL (4.0 - 14.0), con una marcada neutrofilia 27.59 x10³/uL (1.8 – 8.5). También se constatan formas jóvenes: Metamielocitos (1.0 %) y Cayados (2.0 %). En el estudio de coagulación se revela una T. Protrombina (Actividad) 59.0 % (70.0 – 120.0) y un Fibrinógeno derivado de 915.0 mg/dL (150.0 – 460.0).

Se solicita una Tomografía Axial Computarizada que en la cual, en fosa iliaca derecha se identifica un apéndice cecal engrosado (hasta 12 - 13 mm) con llamativa infiltración de la grasa local, una pequeña lengüeta de líquido en mesenterio y gotera derecha y varias burbujas de aire extraluminal, hallazgos sugestivos de apendicitis aguda con alguna

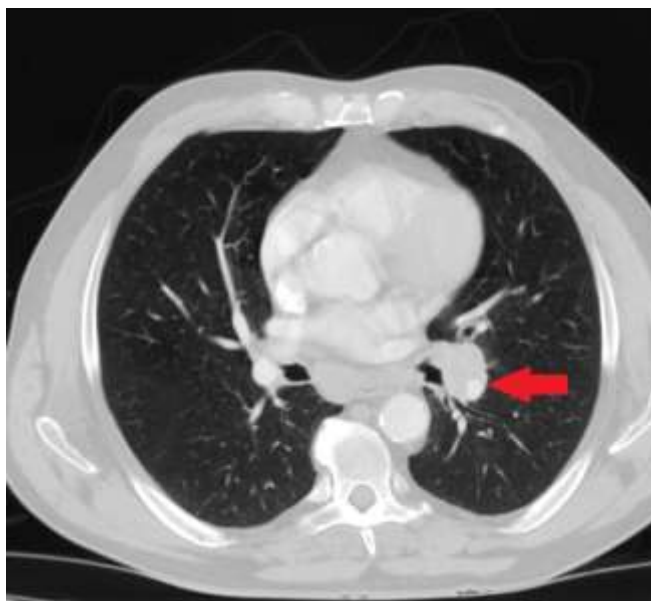


Figura 1. Imagen de TAC: Masa pulmonar izquierda compatible con neoformación pulmonar de células pequeñas.

zona de microperforación. No se observa neumoperitoneo libre. (figura 2).

Con el diagnóstico de posible apendicitis aguda el paciente es intervenido quirúrgicamente mediante una abordaje abierto, encontrando una apendicitis aguda gangrenosa y perforada con peritonitis purulenta localizada en fosa iliaca derecha. Se realiza apendicectomía reglada con lavados y se deja un drenaje tipo Penrose en fosa iliaca derecha y fondo de saco de Douglas. La evolución postoperatoria es satisfactoria siendo dado de alta a los 4 días de la intervención, con buena tolerancia vía oral y normalización de los reactantes de fase aguda en la analítica.

La anatomía patológica del espécimen quirúrgico es de un carcinoma de células pequeñas de 0,8 centímetros que infiltra la capa muscular y subserosa con un índice mitótico KI-7 del 80%. En la inmunohistoquímica se encuentra positividad para CD56, Cromogranina, Sinaptofisina,

CK7, TTF-1, BCL2 y CD117 compatible todo ello con metástasis de carcinoma de células pequeñas de origen pulmonar.

El paciente posteriormente es valorado por el servicio de Oncología médica que prescribe un tratamiento con cisplatino y etoposido durante ciclos y posteriormente radioterapia de consolidación sobre el mediastino con 30 Gys y radioterapia holocraneal con 30 Gys.

Desde ese momento permanece con enfermedad estable en los controles radiológicos hasta

que 11 meses después de la apendicectomía se detecta en una Tomografía por emisión de positrones una actividad suprarrenal compatible con metástasis suprarrenales comenzando de nuevo con cisplatino etoposido. Un año después de la intervención el paciente sufre un infarto agudo de miocardio y fallece.

Discusión

El cáncer de pulmón de células pequeñas tiene una alta capacidad de metastatizar, de tal suerte que hasta el 70% de los pacientes, al momento del diagnóstico tiene metástasis a nivel de sistema nervioso central, óseas, hepáticas o adrenales (5). Sin embargo la afectación en forma de metástasis del apéndice cecal condicionando una apendicitis aguda es raro. Se realiza una revisión bibliográfica en PUBMED usando como términos de búsqueda "Acute appendicitis" y "small cell lung cancer", encontrando 8 artículos que reportan apendicitis aguda con metástasis de cáncer pulmonar de células pequeñas como anatomía patológica (Tabla 1).

Existe un predominio de varones siendo solo un caso hallado en mujeres, con una edad oscilante entre los 47 años y los 71. En nuestro caso había metástasis en sistema nervioso central y en abdomen. Ese dato también se ve en la mayoría de los pacientes, pues cinco pacientes ya tienen metástasis en el momento en el que se produce la apendicitis aguda frente a cuatro que no tiene enfermedad diseminada. El cuadro clínico es indiferenciable de una apendicitis de



Figura 2. Imagen de TAC: Marcada con flecha se visualiza el apéndice cecal engrosado.

Autor	Sexo	Edad (Años)	Estadio	Localizacion De Otras Metastasis	Tiempo Entre Diagnostico Y Apendicitis	Afectacion Apendice	Via	SV
*Decoste (5)	Varón	61	NC	NO	12 meses	NC	LPS	Al menos 15 meses
Goldstein (7)	Varón	54	IV	SNC	Apendicectomía previa al diagnostico	NC	NC	NC
Yanuev (8)	Varón	68	IV	SNC	Apendicectomía previa al diagnostico	Espesor completo. Perforada	LPT	NC
Keramidarís (9)	Varón	68	NC	NO	NC	NC	LPS	6 meses
Sudararajan (10)	Mujer	62	IV	SNC	NC	Muscular propia. Perforada	LPS	NC
Pang (11)	Varón	47	NC	NO	11 meses	Submucosa, muscular y subserosa. Perforada	LPT	Al menos 1 mes
Park (12)	Varón	51	IV	SNC Suprarrenal Páncreas	NC	Submucosa, Muscular y grasa periapendicular	LPS	NC
González Vela (13)	Varón	65	NC	NO	4año y 5meses	Espesor completo. Perforada	LPT	Al menos 4 meses
Wolf (14)	Varón	71	IV	Pulmonares SNC	6 meses	NC	NC	NC
Caso reportado	Varón	67	IV	Hepáticas SNC	14 días.	Muscular y Subserosa. Perforada	LPT	12 meses

cualquier otra causa de apendicitis aguda incluyendo dolor abdominal en fosa iliaca derecha, fiebre, vómitos y anorexia, así como signos de irritación del peritoneo.

Como mecanismo fisiopatológico subyacente a la inflamación apendicular de origen metastático se propone una diseminación linfática o hematogena, donde o bien el crecimiento de los ganglios pericecales o bien los implantes tumorales en la submucosa o en la muscular, condicionarían una obstrucción del orificio apendicular y la subsiguiente proliferación bacteriana asociada que en estadios finales originaria la perforación apendicular (6). Eso explicaría porque en la mayoría de los casos hay afectación de de submucosa, muscular y serosa pero no esta afectada la capa muscular. Cabe destacar también la alta tasa de perforación apendicular, en nuestro caso y en cinco de los seis casos que reportar anatomía patológica, hay perforación macroscópica del apéndice.

El tratamiento de elección es la apendicectomía, tanto por vía abierta como por vía laparoscópica, incluso, en el caso de afectación tumoral de la base apendicular, se recomienda una hemicolectomía derecha, aunque en el caso de un estadio IV, como nuestro paciente, dicha recomendación queda en entredicho, pues no se

reporta un aumento global de la supervivencia⁴. El diagnostico de metástasis como causa de la apendicitis suele ser un diagnostico a posteriori, revisando el espécimen quirúrgico ya que en el momento de inflamación es muy difícil diferenciar la lesión tumoral. Aunque también es cierto que en dos casos, el diagnostico es concomitante siendo la apendicitis aguda la causa de que se descubra el tumor pulmonares (7-8).

Algunos grupos de autores recomiendan la apendicectomía profiláctica en caso de detectar una metástasis pulmonar sobre el apéndice para evitar posibles complicaciones futuras (6). En nuestro paciente la supervivencia fue la mas alta de los casos que debutaron como apendicitis aguda que reportan dicho dato, con 12 meses, aun así, el pronostico de los pacientes con metástasis apendiculares es malo, con existencia de metástasis a otros niveles como se comento previamente (8-9).

El diagnostico diferencial debe realizarse con tumores primarios apendiculares como el adenocarcinoma apendicular o los tumores neuroendocrinos. En este caso, la CK7,TFT-1 apoyan la presencia de una metástasis de cancer de células pequeñas frente un adenocarcinoma primario

apendicular que expresaría CK20 y CDX28. También debe realizarse con metástasis de tumores que asienten en otros órganos como son ovario, estomago o colorrectales.

La apendicitis aguda originada por una metástasis de neoplasia de origen pulmonar es extremadamente rara pero potencialmente letal. El diagnóstico precoz de la apendicitis y su extirpación

quirúrgica se hace necesaria para asegurar la supervivencia del paciente

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés ni financiación.

Referencias

- 1- Wagner M, Tubre, DJ, Asension, JA. Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis. *Surg Clin North Am* 2018; 98: 1005-23. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.05.006>. [PubMed] [Google Scholar].
2. Yoon WJ, Yoon YB, Kim YJ, Ryu JK, Kim YT. Secondary appendiceal tumors: a review of 139 cases. *Gut Liver*. 2010 Sep;4(3):351-6. doi: 10.5009/gnl.2010.4.3.351. [PubMed] [Google Scholar].
3. Taira N, Kawabata T, Gabe A, Furugen T, Ichi T, Kushi K, Yohena T, Kawasaki H, Higuchi D, Chibana K, Fujita K, Nakamoto A, Owan I, Kuba M, Ishikawa K. Analysis of gastrointestinal metastasis of primary lung cancer: Clinical characteristics and prognosis. *Oncol Lett* 2017; 14:2399-404. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6382>. [PubMed] [Google Scholar].
4. Yadav S, Mittal N, Kumar R, Janu A, Prabhaskar K. Metastasis to Appendix Presenting as Acute Appendicitis-A Rare Case Report and Review of Literature. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52:1114-8. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00586-1>. [PubMed] [Google Scholar].
5. Decoster L, Stroobants S, Verbeke E, Nackaerts K, Vansteenkiste J. An unexpected abdominal 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake on positron emission tomography (PET) in a patient with limited stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:174-6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318162336b>. [PubMed] [Google Scholar].
6. Shiraiishi T, Araki M, Sumida Y, Fujita T, Hashimoto S, Nishimuta M, Matsumoto T, Hamada K, Baba M, Murakami G, Wakata K, Inamura Y, Morino S, Nakamura A, Niino D, Tominada T, Nonaka T, Sawai T, Nagayasu T. Acute perforating appendicitis caused by metastatic squamous cell carcinoma from the lung: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2020; 77:279-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.10.116>. [PubMed] [Google Scholar].
7. Goldstein EB, Savel RH, Walter KL, Rankin LF, Satheesan R, Lehman HE, Steiner. Extensive stage small cell lung cancer presenting as an acute perforated appendix: case report and review of the literature. *Am Surg* 2004; 70:706-9. [PubMed] [Google Scholar].
8. Yanuev M, Mahajan H, Suen M. Appendicitis secondary to metastatic small cell lung cancer. *Pathology* 2011; 43:284-7. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e328343c9bf>. [PubMed] [Google Scholar].
9. Keramidaris D, Oikonomou C, Theodorolea K, Mohamed T, Gourgiotis S. Acute perforated appendicitis due to metastatic small-cell lung cancer. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30:993-4. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18924>. [PubMed] [Google Scholar].
10. Sundararajan R, Landman AB. Acute appendicitis from metastatic small cell lung cancer. *West J Emerg Med* 2012; 13:94-5. <https://doi.org/10.5811/westjem.2011.6.6826>. [PubMed] [Google Scholar].
11. Pang LC. Metastasis-induced acute appendicitis in small cell bronchogenic carcinoma. *South Med J* 1998; 81:1461-2. <https://doi.org/10.1097/00007611-198811000-00033>. [PubMed] [Google Scholar].
12. Park HL, Yoo IR, Choi EK, Oh JK, Han EJ, Choi WH, Song JS. Acute appendicitis secondary to metastatic small cell lung cancer incidentally found on F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2012; 37:e19-21. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182336222>. [PubMed] [Google Scholar].
13. Wolf C, Friedl P, Obrist P, Ensinger C, Gristich W. Metastasis to the appendix: sonographic appearance and review of the literature. *J Ultrasound Med* 1999; 18:23-5. <https://doi.org/10.7863/jum.1999.18.1.23>. [PubMed] [Google Scholar].
14. González-Vela MC, García-Valtuille AI, Fernández FA, Val-Bernal JF. Metastasis from small cell carcinoma of the lung producing acute appendicitis. *Pathol Int* 1996; 46: 216-20. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1996.tb03601.x>. [PubMed] [Google Scholar].

Como citar este artículo: Real Nova H, Fernández Fernández J, Fernández-Mallo J. Apendicitis aguda. Inusual manifestación de un cáncer de células pequeñas de pulmón. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Avan Biomed*. 2023; 12: 64-9



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/VRDamiIR>



Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas: Reporte de un caso. (*Desmoplastic small round cell tumor: A case report*)

Carmen Luisa Briceño Díaz ¹ ✉, Alejandra Elena Boada Scalia ¹, William David Moreno González ¹, José Rubén Bracho Montañez ¹, Marco Antonio Gil Meza ²

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela

² Servicio de Pediatría y Puericultura de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela

Recibido: 11 de Noviembre de 2022.

Aceptado: 23 de Julio de 2023.

Publicado online: 10 de Agosto de 2023.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12009-CC

Resumen(español)

El tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR) es una neoplasia maligna muy poco frecuente, de mal pronóstico, que afecta generalmente a adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no están bien dilucidados, sin embargo se ha encontrado la formación de un gen fusionado llamado EWSR1-WT1. El diagnóstico se realiza con la toma de biopsia del tumor y pruebas con marcadores inmunohistoquímicos. El tratamiento amerita quimioterapia, radioterapia y resección quirúrgica. En este artículo se presenta el caso de un adolescente masculino a quien se le diagnosticó esta inusitada patología.

Palabras clave(español)

Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, tumor peritoneal, inmunohistoquímica.

Abstract(english)

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare malignant neoplasm, with a poor prognosis, that usually affects male teenagers and young adults. The pathophysiological mechanisms are not well understood, however, the formation of a fused gene called EWSR1-WT1 has been found. Diagnosis is made by biopsy of the tumor and immunohistochemical marker tests. Treatment requires chemotherapy, radiotherapy and surgical resection. This article reports the case of a male adolescent diagnosed with this unusual pathology.

Keywords(english)

Desmoplastic small round cell tumor, peritoneal tumor, immunohistochemistry.

Introducción

El tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR), fue descrito por primera vez en 1989

por Gerald y Rosai, quienes refirieron un tumor de células pequeñas redondas y azules que presenta predilección por las membranas serosas (1). Perteneció a la clasificación histológica de tumores malignos de



Figura 1. USG abdominal 5 meses luego del diagnóstico donde se observan lesiones anecoicas en lóbulo hepático derecho.

células pequeñas (2). Su incidencia se estima entre 0,2 a 0,5 nuevos casos por millón de personas por año (3), siendo tan escasa que hasta el año 2014 se habían reportado menos de 200 casos a nivel mundial (4). Afecta generalmente adolescentes y adultos jóvenes, con manifestaciones clínicas usualmente al final de la tercera década de la vida, con un marcado predominio en hombres en relación 4:1 respecto a las mujeres (5).

Esta entidad, tiene la capacidad de afectar la cavidad peritoneal, siendo a menudo multifocal con diseminación hacia las vísceras serosas (6). En un principio se presenta de manera oligosintomática, con manifestaciones clínicas comunes con otras patologías, pudiendo avanzar hacia el dolor abdominal paroxístico, distensión abdominal, cambios en el patrón evacuatorio, fiebre, pérdida de peso y sensación de masa abdominal; aun así, las manifestaciones clínicas aparecen en la mayoría de los casos cuando ya existe invasión en otros órganos, principalmente hígado, pulmón, ganglios linfáticos y huesos. El diagnóstico de este tipo de tumor en etapas avanzadas le confiere a los pacientes un pronóstico pobre, la tasa de supervivencia oscila entre un 15 y 30%7.

El objetivo de este reporte es discutir el caso de un adolescente masculino de 14 años de edad, natural de Bailadores, Estado Mérida, Venezuela, con el diagnóstico de TDCPR con diseminación hepática e intraabdominal, quien fue admitido en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), donde recibió esquema de quimioterapia durante 8 meses.

Caso clínico

Adolescente masculino de 14 años de edad procedente de Bailadores, Estado Mérida, quien presentó dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho de moderada intensidad acompañado de pérdida de peso de alrededor de 3 kg en una semana, por lo que es tratado con protector gástrico, analgésico y antiespasmódico por sospechar inflamación colónica. Al persistir con clínica se realiza ultrasonido (USG) abdominal donde se observó 4 imágenes anecoicas de bordes regulares bien definidos, 3 en lóbulo hepático derecho y 1 en el izquierdo, por lo que es llevado por sus padres al IAHULA el día 24 de abril de 2021, donde se ingresó para continuar estudio y manejo médico. Como antecedentes familiares de importancia: abuelo materno fallecido a los 71 años de edad por tumor cerebral, sin especificar el tipo. Niega antecedentes patológicos o hábitos psicobiológicos de importancia. Convive con 3 perros no vacunados.

A su ingreso presentó taquicardia con FC de 120 latidos por minuto, y el resto de signos vitales en rango normal para la edad. El paciente lucía en buenas condiciones generales, afebril e hidratado, tolerando aire ambiente sin dificultad respiratoria, el abdomen globoso, con ruidos hidroaéreos disminuidos, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho irradiándose a epigastrio (EVA 7/10), se palpaba borde hepático a 5 cm por debajo del reborde costal derecho, estado neurológico conservado con GCS de 15/15 puntos. Con paraclínicos de ingreso que reportaron leucocitosis con



Figura 2. USG abdominal 9 meses luego del diagnóstico de TDCPR donde se evidencian lesiones hipocogénicas en lóbulo hepático derecho.

neutrofilia (leucocitos en 10.130 /mm³, neutrófilos en 75,7 % y linfocitos en 13,5 %), transaminasas elevadas (TGO 234 U/l y TGP 199 U/l) y un nuevo USG abdominal que reportó enfermedad hepática difusa, múltiples imágenes hipocogénicas en probable fase de resolución, hepatomegalia y líquido libre en cavidad abdominal. En vista de lo cual se inicia tratamiento a base de metronidazol 500 mg vía endovenosa, diagnosticando quiste hidatídico.

En vista de persistencia de sintomatología dada por dolor abdominal y asociarse ascitis e ictericia marcada, y con resultado negativo de serología para virus de hepatitis A, B y C, se decide realizar tomografía computarizada (TC) abdominal contrastada que reveló hepatomegalia con múltiples imágenes quísticas hipodensas en segmentos III, VI, VII y VIII, la mayor con un volumen aproximado de 124 ml (5,45 x 4,96 x 4,61 cm), además de una imagen redondeada que ocupa hemiabdomen derecho, de contornos definidos, con densidad líquido y aire en su interior que pudiera corresponderse con un asa intestinal, además de engrosamiento de las paredes del intestino delgado con reducción de su luz pero que permite el paso de contraste. Por estos hallazgos se realiza posteriormente laparotomía exploratoria con toma de biopsia de lóbulo hepático derecho y muestra de líquido ascítico, cuyo estudio inmunohistoquímico informó tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR) con expresión antigénica polifenotípica, inmunorreactivo a los marcadores de diferenciación epitelial citoqueratina AE1/AE3, antígeno de membrana

epitelial (EMA) y citoqueratina 7 (CK-7), al marcador de diferenciación mesenquimal vimentina, a los marcadores de diferenciación muscular (desmina y actina de músculo HHF35) y a los marcadores neuroendocrinos (enolasa específica de neurona [NSE] y PGP 9.5). La actina de músculo liso (SMA), actina y la proteína S100 fueron negativas.

En los días subsiguientes se inició tratamiento quimioterápico combinado alternando vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido, asociado con mesna y filgrastim para disminuir los efectos adversos del mismo, y con paracentesis paliativas. Este esquema se mantuvo durante 32 semanas y tras realizar estudios imagenológicos de control no se evidenció remisión de las lesiones iniciales (Fig. 1-3). El paciente falleció en su casa luego de 10 meses del diagnóstico recibiendo tratamiento analgésico paliativo.

Discusión

Las enfermedades raras son definidas según el Acta de Fármacos Huérfanos de los Estados Unidos (USA) como una entidad que afecta a menos de 200.000 habitantes en USA (8), y según la Unión Europea (EU) como aquella que afecta a menos de una en 2.000 personas de la población general (9). El TDCPR es considerado una entidad sumamente rara, pudiendo estimarse una incidencia menor a uno por cada millón de habitantes. Con un comportamiento agresivo y de mal pronóstico, su diagnóstico se basa en parámetros

epidemiológicos, clínicos, imagenológicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y estudios moleculares, y el tratamiento requiere de un equipo multidisciplinario (1).

La evolución silenciosa de esta patología hace del diagnóstico un verdadero reto para el médico y generalmente se diagnostica en etapas avanzadas por la presencia de ascitis, síntomas gastrointestinales y pérdida de peso, que hace acudir al paciente al centro de salud. Aparece más frecuentemente en pacientes masculinos jóvenes, con distensión abdominal y algunos síntomas gastrointestinales, con una gran masa tumoral a nivel abdominal (10). El USG abdominal revelará múltiples masas tumorales con ecogenicidad variable. En la TC se puede evidenciar esas mismas masas originadas del retroperitoneo o de la cavidad abdominopélvica con límites poco definidos, y formas quísticas con cambios de densidad variables que pudieran presentar calcificaciones. La resonancia magnética puede identificar lesiones potenciales con necrosis, hemorragias y estroma fibroso. El estudio histopatológico de las lesiones tumorales muestra células pequeñas y redondeadas agrupadas, con bordes poco definidos, núcleos hiper cromáticos y pequeños nucléolos rodeados por un estroma desmoplásico hipocelular (11).

En el análisis inmunohistoquímico se observa un origen polifenotípico, con expresión celular de marcadores de diferenciación epitelial (citoqueratina y antígeno epitelial de membrana EMA), mesenquimal (vimentina), muscular (desmina) y neuronal (enolasa específica de neurona NSE y CD-56), apareciendo positivo la desmina y el EMA en el 90% de los casos publicados (12).

Los estudios moleculares como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) e hibridación in situ fluorescente (FISH) van a confirmar el diagnóstico junto a los hallazgos clínicos por la presencia del gen quimérico EWSR1-WT1, que resulta patognomónico de esta patología (13).

En el caso de nuestro paciente presentó una clínica muy vaga dada por distensión abdominal, con dolor en hipocondrio derecho e hígado palpable, con un USG y TC abdominal que no reportaban masa tumoral sino lesiones quísticas a nivel hepático y engrosamiento intestinal. La TC es una herramienta comúnmente empleada para el seguimiento y la estadificación del TDCPR14. Sin embargo, en el caso del paciente, la TC fue de ayuda para esclarecer el diagnóstico y tomar acciones destinadas a una intervención quirúrgica, para el posterior estudio histopatológico. Al realizar la biopsia de estas lesiones hepáticas y del líquido ascítico se reveló la disposición hística y la expresión polifenotípica al estudio inmunohistoquímico características de esta patología. No se realizó estudios moleculares debido a que no se dispone de los mismos en el centro de salud donde fue hospitalizado y la falta de recursos económicos para realizarlo externamente por parte del paciente. Sin embargo, dadas la presentación clínica inespecífica en el contexto epidemiológico, los estudios imagenológicos e inmunohistoquímicos se realiza el diagnóstico de TDCPR.

Similar al caso presentado, en el año 2020 Rendón y cols. presentan en Colombia el caso de paciente masculino de 21 años de edad, sin antecedentes patológicos, con inicio de síntomas inespecíficos dados por dolor en flanco derecho, fiebre



Figura 3. USG abdominal 9 meses luego del diagnóstico de TDCPR donde se evidencian lesiones anecoicas en lóbulo hepático derecho.

y pérdida de peso, realizando el diagnóstico de igual manera con estudio de imagen que revelaba masa tumoral abdominal y estudio histopatológico e inmunohistoquímico positivo para desmina, CD-56 e índice para proliferación celular Ki-67 del 80%; el paciente recibió dos ciclos de quimioterapia y falleció al mes de realizado el diagnóstico (15). Duarte y cols. en el año 2019 reportan el caso de un masculino de 10 años de edad sin antecedentes, quien tuvo clínica similar y cuyo estudio inmunohistoquímico revelaba positividad para citoqueratina AE1/AE3, EMA, desmina, Can5.2, 35bH11, CEA, WT1 y sinaptofisina, quien falleció 50 meses luego de múltiples ciclos de quimioterapia y radioterapia (16); así mismo Butt y cols. en el año 2017 reportan otro caso similar en Australia cuyo diagnóstico fue realizado por la presencia de una masa en TC abdominal, histopatología típica con células redondas y pequeñas y posterior inmunohistoquímica con resultados positivos para citoqueratina AE1/AE3, desmina, vimentina, EMA y EWSR1, quien recibió 6 ciclos de quimioterapia y permanecía vivo al momento de la publicación (17). De esta manera se observa que múltiples reportes de casos de esta patología tienen una evolución clínica similar y cuyo diagnóstico es realizado por hallazgos imagenológicos e inmunohistoquímicos similares al caso presentado. Como se puede evidenciar comparando con casos reportados, este tipo de tumor presenta un comportamiento bastante agresivo con un pronóstico ominoso.

Este infrecuente tipo de cáncer tiene muy baja incidencia en la población general y no presenta sintomatología florida por lo que el diagnóstico se realiza por lo general de manera tardía en una fase muy avanzada, con la ayuda de múltiples estudios y donde el tratamiento no ha demostrado ser exitoso en su

totalidad. Actualmente se están utilizando terapias inmunológica, biológica o dirigida, hormonal y trasplante autólogo de células madre, con resultados un poco más esperanzadores (11).

En conclusion, el TDCPR es una entidad muy poco frecuente a nivel mundial, que cuenta con una tasa de mortalidad bastante elevada. Una de las características a las que se puede atribuir esta baja tasa de sobrevida es a la manifestación tardía y muy pobre de síntomas clínicos. Sin embargo está muy bien definido su tipo histológico, fenotipo inmunológico y molecular, siendo esto último lo que hace el diagnóstico definitivo de esta patología. En el caso de no contar con estudios moleculares se puede realizar el diagnóstico por medio de las características clínicas tardías e imagenológicas junto con los análisis inmunohistoquímicos, como en el caso presentado. Al día de hoy se encuentran en estudio múltiples tratamientos novedosos que han disminuido la mortalidad, sin embargo, no existe actualmente una terapia que conduzca a una remisión completa de la enfermedad. Es por esto que se hace énfasis en la necesidad de más investigaciones y reportes de casos clínicos, que puedan contribuir a aumentar el conocimiento y por tanto los recursos dirigidos a la detección temprana y tratamiento adecuado de esta entidad, con el fin de mejorar la calidad de vida y tasa de supervivencia en los pacientes

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés ni financiación.

Referencias

1. Hayes-Jordan A, LaQuaglia MP, Modak S. Management of desmoplastic small round cell tumor. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25: 299-304. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.005 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Domanski HA. The Small Round Cell Sarcomas Complexities and Desmoplastic Presentation. *Acta Cytol.* 2022; 66: 279-294. doi: 10.1159/000524260. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Honoré C, Delhorme JB, Nassif E, Faron M, Ferron G, Bompas E, Glehen O, Italiano A, Bertucci F, Orbach D, Pocard M, Quenet F, Blay JY, Carrere S, Chevreau C, Mir O, Le Cesne A; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE), French Sarcoma Clinical Network (NETSARC). Can we cure patients with abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor? Results of a retrospective multicentric study on 100 patients. *Surg Oncol.* 2019; 29: 107-112. doi: 10.1016/j.suronc.2019.04.002 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Cancer Epidemiol.* 2014; 2014: 1-5. doi: 10.1155/2014/680126 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Waqar SH, Ali H, Sheikh T, Hamouda D. Desmoplastic small round cell tumor: analysis of surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database 1975 to 2018. *J Clin Oncol.* 2022; 40: e23540. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e23540 [\[Google Scholar\]](#)

6. Morales LN, Alonso FJ, Perrotta FM. Tumor desmoplásico intraabdominal de células redondas y pequeñas. Abordaje médico quirúrgico y fisioterapéutico. A propósito de un caso. *An Fac Cienc Méd.* 2021; 54: 137-44. doi: 10.18004/anales/2021.054.02.137. [\[Google Scholar\]](#)
7. Osma-Charris H, Contreras-Mejía F, Vallejo-Yepes C, Bautista-Saiz C, Medina-Boada V, Rocancio-Velandia T. Tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda paratesticular/testicular: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol.* 2020; 24: 125-34. doi: 10.35509/01239015.691 [\[Google Scholar\]](#)
8. About Genetic and Rare Diseases Information Center [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 31 Oct 2022]. [\[Google\]](#)
9. What is a rare disease? [Internet]. Org.uk. Rare Disease UK; 2018 [citado 31 Oct 2022]. [\[Google\]](#)
10. Mello CA, Campos FAB, Santos TG, Silva MLG, Torrezan GT, Costa FD, Formiga MN, Nicolau U, Nascimento AG, Silva C, Curado MP, Nakagawa SA, Lopes A, Aguiar S Jr. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: A Review of Main Molecular Abnormalities and Emerging Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):498. doi: 10.3390/cancers13030498 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Wei G, Shu X, Zhou Y, Liu X, Chen X, Qiu M. Intra-Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Current Treatment Options and Perspectives. *Front Oncol.* 2021;11:705760. doi: 10.3389/fonc.2021.705760. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Hendricks A, Boerner K, Germer CT, Wiegering A. Desmoplastic small round cell tumors: a review with focus on clinical management and therapeutic options. *Cancer Treat Rev.* 2021; 93:102140. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102140. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Zhou J, Li Q, Luo B, Fu X, Ou C, Gao X, Xu Z, Feng D, Yang K. Primary desmoplastic small round cell tumor of the submandibular gland: a case report and literature review. *Diagn Pathol.* 2022;17(6). doi: 10.1186/s13000-021-01183-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2007;25: 5435-41. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2473. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Rendón JC, Aguirre GL, Puerta AM, Arias LR, Arias D y Ayala JF. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas. Presentación de caso y revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Radiol.* 2020; 31: 5469-72
16. Duarte NB, de Seixas MT, Lederman HM, Abib S, Barros AA, Monteiro E. Irinotecan and vincristine for the treatment of refractory desmoplastic small round cell tumor in a developing country: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13: 77. doi: 10.1186/s13256-019-1985-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Butt SUR, Bull JMH, Scott A. Desmoplastic small round-cell tumor in a young indigenous Australian man: A case report. *J Glob Oncol.* 2017;3: 79-81. doi: 10.1200/JGO.2016.006163. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

<https://me-qr.com/3zRMLsAC>

Como citar este artículo: Briceño Díaz CL, Boada Scalia AE, Moreno González WD, Bracho Montañez JR, Gil Meza MA. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas: Reporte de un caso. *Avan Biomed.* 2023; 12: 70-5




Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 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, avancesbiomedicina.idiclave@gmail.com, salmensiham9@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, **numero Identificador Digital Personal**  **ORCID**, 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 ingles:** 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@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

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

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 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 4.0 Venezuela.**



Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente 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, avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com, salmensiham9@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, Authors should be including their institutional addresses, and **Personal Identifier number Digital ORCID**  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-UULA, 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@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 4.0 Venezuela License



All documents published in the journal Avances en Biomedicina are distributed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License. Therefore, the submission, processing and publication of articles in the magazine is completely free.

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.

Finalmente, es importante resaltar que la revista *Avances en Biomedicina*, asegura que los editores, autores y árbitros cumplen con las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación. del mismo modo aplica los principios establecidos por el comité de ética en publicaciones científicas (cope). igualmente, todos los trabajos están sometidos a un proceso de arbitraje y de verificación por plagio.

Publication Ethics & Malpractice Statement

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

Avances 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.

Finally, it is important to highlight that the *Avances en Biomedicina* journal ensures that the editors, authors and referees comply with international ethical standards during the arbitration and publication process. In the same way, it applies the principles established by the Committee in Scientific Publications Ethics (COPE). Likewise, all works are subject to a process of arbitration and verification for plagiarism.








Tabla de contenido




EDITORIAL

- 1-5 **Las revistas estudiantiles en ciencias de la salud: Una propuesta para las competencias y producción científica en pregrado**
Student journals in health sciences: A proposal for undergraduate scientific competences and production
Brian Johan Bustos-Viviescas , Carlos Alberto Romero Cuestas , Carlos Enrique García Yerena ,
Amalia Villamizar Navarro , John Alexander García Galviz 










REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 6-20 **Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática**
Osteoporosis treatment. Systematic review
José Ramón Vielma-Guevara 
- 21-36 **Mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria asociada al consumo de productos finales de glicación avanzada de origen dietético**
Mechanisms involved in the inflammatory response associated with the consumption of advanced glycation end products of dietary origin
Patricio Salazar , Nelson Muñoz , Diego Tene , Adriana Pedreáñez 



ARTÍCULOS ORIGINALES

- 37-46 **Conductas preventivas del COVID-19 en la consulta dental**
COVID-19 prevention in dental practice.
Liliana Sánchez-López , Leopoldo Javier Díaz-Arizmendi , Julio Cesar Bermudez-Barajas 

CASOS CLÍNICOS






- 47-52 **Neurofibroma plexiforme gigante del nervio mediano**
Giant plexiform neurofibroma of median nerve
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 53-57 **Torsión de anexos en adolescente. A propósito de un caso**
Adnexal torsion in adolescents. Case report
Angerdrin Navas-Contreras , Geraldine González-Sánchez , Rasmely Velazco-Rumbelys , Miguel
Gómez-Caraballo , Arlenis Rivero-Rodríguez 
- 58-63 **Tumor filodes mamario con diferenciación liposarcomatosa**
Phyllodes tumor of the breast with liposarcomatous differentiation
Eduardo Reyna-Villasmil , Martha Rondon-Tapia , Duly Torres-Cepeda 
- 64-69 **Apendicitis aguda. Inusual manifestación de un cáncer de células pequeñas de pulmón. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
Acute appendicitis. Unusual manifestation of small cell lung cancer. Case report and literature review



Héctor Real Noval , Jennifer Fernández Fernández , José Fernandez-Mallo 

70-75 **Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas: Reporte de un caso**

Desmoplastic small round cell tumor: A case report

Carmen Luisa Briceño Díaz , Alejandra Elena Boada Scalia , William David Moreno González , José Rubén Bracho Montañez , Marco Antonio Gil Meza 

76-77 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

78-79 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

80-81 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**