



# ACTA MÉDICA DE LA UNSA

REVISTA OFICIAL DE LA:  
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional  
de San Agustín de Arequipa

Arequipa - Perú

## REVISTA OFICIAL DE LA:

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional  
de San Agustín de Arequipa

# ACTA MÉDICA DE LA UNSA

Cada volumen cuenta con 3 números publicados:  
abril, agosto y diciembre, teniendo una periodicidad  
cuatrimestral. Su distribución a nivel nacional es gratuita,  
teniendo un tiraje de 500 ejemplares.

## INTEGRANTES DEL CONSEJO DE FACULTAD: PERÍODO 2014 - 2017

### Dr. Richard Paredes Orué Decano

Dr. Genaro Najarro Ortiz  
Dr. Humberto Salas Manrique  
Dr. Azael Paz Aliaga  
Dr. Delfín García Juárez  
Dra. María Luz Viza Butrón  
Dr. Miguel Alayza Angles  
Dr. Luis Aubert Rodríguez  
Dr. Renato Almonte Velarde  
Dr. Álvaro Valdez Galdós  
Dr. Julio Calderón Núñez  
Dr. César Bocangel Bravo

### Alumnos

Sr. Christian F. Calle Cruz  
Sr. Daniel Sánchez Honor  
Sr. Andrew Ore Zúñiga  
Srta. Eva Pamela Quispe Soria  
Srta. Nataly Fernández Ríos  
Srta. Carolina del Rosario Chiri S.

## COMITE EDITOR DE ACTA MÉDICA DE LA UNSA

### Director - Editor

Prof. Dr. Héctor Rondón Cardoso  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa

### Comité de Editores

Dr. Cristian Altuna Sotomayor  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa

### Dra. Maritza Chirinos Lazo

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa

### Dra. Dunia Lozada-Quintanilla

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa

### Dr. Himmler Montes Cruz

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa

### Dra. Irmia Paz Torres

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa

## SECRETARIAS

Dr. Javier Escalante Ordóñez  
*Secretario Académico*

Dr. Azael Paz Aliaga  
*Secretario Administrativo*

Dr. Víctor Hugo Linares Huaco  
Rector

Dr. Howard Pinto Arana  
Vice Rector Académico

Dr. Luis Alfaro Casas  
Vice Rector Administrativo

Dr. Humberto Salas Manrique  
Presidente de la UDAA - Unidad de Autoevaluación y Acreditación

### Dirección Postal

Prof. Dr. Héctor Rondón Cardoso  
Teléfono: 51-54-233803 Anexo 24. Correo Electrónico: [acta.medicadelaunsa@gmail.com](mailto:acta.medicadelaunsa@gmail.com)  
Unidad de Acreditación - Facultad de Medicina - Universidad Nacional de San Agustín

Acta Médica de la UNSA es publicada por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín con el fin de difundir y estimular la investigación en el campo de las ciencias de la salud, así como para compartir experiencias y los conocimientos de sus docentes. Se consideran para su publicación trabajos originales e inéditos pertinentes al campo experimental, clínico, quirúrgico y salud pública; realizado por sus docentes y estudiantes de pre y post grado y resindentado médico, así como de otras instituciones científicas nacionales e internacionales.

El Comité Editor se reservará el derecho de aceptación de los trabajos de acuerdo a la calidad de los mismos y a la disponibilidad de la revista, así como también modificar su forma y extensión o reducción del número de ilustraciones de ser necesario. Los trabajos recibidos son sometidos a revisión por pares, el Comité Editor podrá recurrir al arbitraje por expertos. El o los autores se comprometen a no someter el trabajo original a publicaciones en otras revistas con anterioridad a la comunicación oficial del Editor en relación a la publicación de su trabajo.

Los trabajos a publicar en el Acta Médica de la UNSA deben respetar las normas que se indican en las páginas finales en "Instrucciones para Autores".

Las opiniones y conclusiones vertidas en los trabajos publicados son exclusiva responsabilidad de los Autores. Cada volumen constará de tres números a publicarse en los meses de abril, agosto y diciembre, teniendo una periodicidad cuatrimestral. Su distribución es gratuita teniendo un tiraje de 500 ejemplares.

Diseño y Diagramación:  
**Publicitar**  
claufig@hotmail.com  
Celular: 959382456

Impresión y Reproducción:  
Imprenta **EL ALVA**



<b>EDITORIAL</b>	<b>5</b>
<b>MISCELÁNEA</b>	
Homenaje Póstumo al académico emérito Dr. Víctor David Perea Pérez. <b>Carlos Bernedo Gutiérrez</b>	<b>7</b>
<b>TEMA DE REVISIÓN</b>	
Mitocondria y endotelio: importancia en la enfermedad cardiovascular. <b>Adán Bahamondes Palacios</b>	<b>9</b>
<b>TRABAJOS ORIGINALES</b>	
Efecto del Peróxido de Hidrógeno al 1% sobre la Cicatrización en piel de Ratas Wistar. <i>Effect of 1% Hydrogen Peroxide on Wistar Rats skin Healing.</i> <b>Edwin Flavio Merma Zuniga</b>	<b>21</b>
Efecto del ácido acetilsalicílico y paracetamol sobre la hidrofobicidad del moco gástrico de ratas evaluado a través del valor de su constante dieléctrica. <i>Effect of aspirin and paracetamol on the hydrophobicity of gastric mucus rats evaluated through its dielectric constant value.</i> <b>Guillermo Ángel Herrera-Chávez, Fernando Allende-Apaza, Víctor Raúl Aguilar-Apaza, Vanessa Arcana-Catachura, Edson Carhuapoma-Loza, Óscar Moreno-Loaiza, Azael Paz-Aliaga</b>	<b>27</b>
<b>REPORTE DE UN CASO</b>	
Quistes del Seno Renal: Reporte de un Caso. <i>Renal Sinus Cyst: Case Report.</i> <b>Adán Bahamondes Palacios, Eduardo Corso del Carpio</b>	<b>33</b>
<b>MISCELÁNEA</b>	
Breve ensayo de los aspectos más importantes de la Ciencia Contemporánea. <i>Short Assay About More Important Sight Of The Contemporary Science.</i> <b>José Luis Picoaga Chávez</b>	<b>39</b>
Arte y Cerebro. <b>Carlos Cuya Mamani</b>	<b>43</b>
<b>INSTRUCCIONES PARA AUTORES</b>	<b>47</b>

La principal debilidad del sistema universitario peruano es la falta de interés en la investigación, así como en producir textos y obras didácticas. Si queremos mejorar, debemos crear nuestras propias propuestas y verdades e iniciar un cambio de actitud académica..... y escribir.

Las mejores Universidades del mundo son las que crean conocimiento y sus investigaciones publicadas, son los nuevos aportes del conocimiento.

La cuarta edición de la revista de la Facultad de Medicina de la UNSA debe constituirse en un estímulo para que los docentes encuentren en ella el medio donde brindar sus aportes científicos a la Sociedad a la que nos debemos.

Agradezco al comité editor y principalmente a su Director por los excelentes artículos publicados y la calidad de revista, que no hacen sino prestigiar académicamente a nuestra Facultad.

Dr. Richard Paredes Orué  
Decano

## Homenaje Póstumo al académico emérito Dr. Víctor David Perea Pérez

Carlos Bernedo Gutiérrez<sup>1</sup>

Estamos reunidos esta mañana acompañando a David. En lo que quiero pensar es un nuevo emprendimiento aventurero de su estado material percedero a una nueva dimensión etérea, trascendente, inmaterial y eterna.

Lo veo caminar con su longa figura, su rostro afilado y su sonrisa característica, su mirada pícaro y profunda, su verbo elocuente, y desafiante con el que demostraba su genio rebelde enfrentado a los convencionalismos formales y sociales que a él le aburrían, y que le hacían adoptar, en ocasiones, actitudes excéntricas, pero que no eran poses estudiadas, sino expresiones auténticas de su inconformidad con el *status quo*, a través de las cuales establecía una honesta consecuencia entre su yo rebelde y su entorno social.

Muchos de los que compartimos este homenaje, fuimos sus alumnos y tendremos siempre en la memoria el recuerdo de sus clases, en las que su peculiar e inconfundible voz, plena de inflexiones susurrantes y estentóreas, le daban un ritmo discursivo y a la vez poético a sus exposiciones, las que siempre estuvieron impregnadas de la pasión, con la



que comunicaba su sapiencia y experiencia.

Luego de graduados y convertidos en sus colegas docentes, tuvimos la suerte de tenerlo como jefe del Departamento Académico de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín, y de aprender de sus convicciones y lemas, como aquel que “la mejor manera de enseñar medicina es haciendo buena medicina”.

Preocupado permanente por conseguir la formación no sólo de “buenos médicos sino, de

<sup>1</sup> Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

## Carlos Bernedo Gutiérrez

lo que no es lo mismo, médicos buenos” es decir, dotados de la sensibilidad y la ética para ejercer con altruismo, ética y bondad. Postuló que junto con las ciencias y tecnologías debería estimularse en los educandos la vocación por las artes, en especial hacia la literatura. Aquí quiero mencionar algunas de sus frases extraídas de sus lecturas o de su propia cosecha con las que fundamentaba su propuesta:

*“la ciencia sin ética es ciega como la ética sin ciencia es vacía”*

*“hay dos cosas infinitas: el universo y la estupidez humana”*

*“no hay currículo malo cuando el alumno es bueno”*

*“aprende a conocer al paciente así como has aprendido sobre su enfermedad”*

*“la integridad es más importante que cualquier otro atributo en la vida.....al final primero somos seres humanos y después profesionales o científicos”*

Y aquella otra tomada del Lancet, con la que quizás se describía a sí mismo:

*“El médico torna a escribir poesía porque le da lo que la ciencia no puede brindarle: primariamente un medio terapéutico para escapar de los traumas que le causa el ejercicio de la medicina y una forma de alcanzar la paz espiritual”.*

Más tarde, con ocasión de compartir cargos de responsabilidad en el Comité Ejecutivo del V Seminario Curricular o en la Oficina de Acreditación de la Facultad de Medicina, supe de su gran devoción por la Educación Médica, habiéndome honrado con un don inapreciable: el de su amistad y lealtad incondicional. Allí compartimos esfuerzos y entusiasmo por la “Transformación Académica de la Facultad” y también el desencanto de comprobar cuán difícil es hacer compatible lo que la razón y la ciencia educativa aconsejan, con los intereses de las personas.

Fue enemigo implacable de aquel gusano que carcome el ejercicio profesional en muchos de sus niveles “La Deshumanización de la Medicina”; lector apasionado de Iván Ilich y de su obra “La Némesis Médica”, en la que el autor asume una desafiante posición de crítica

al fenómeno por el cual la profesión médica habría secuestrado, en su provecho, a los enfermos y sus prácticas curativas ancestrales, situación que desemboca en una “medicalización de la vida” con una verdadera idolatría por el “medicamento” recurso cuyo uso y abuso se ha hecho indispensable para paliar cualquier dolencia o mero “discomfort”, con la complacencia de los “médicos recetadores”.

Finalmente, su producción literaria es brillante, poniendo en práctica su pensamiento de lo indispensable que es el arte para modelar el alma humana, David, tuvo en la poesía la oportunidad de dialogar con sus musas, de compartir bajo la égida de Apolo, con Erato y Asclepios, honrando así su ideal de unir la poesía a la medicina.

En una de sus publicaciones Literarias incluye el Poema que denomina “Meditación” y que en algunas de sus estrofas quizás premonitoriamente dice:

*“En alas del silencio..... exhumo mi pasado  
y encuentro sólo huellas de cosas esfumadas  
Amores fulgurantes que el tiempo ha marchitado  
amigos que se fueron con las almas trisadas.  
Ilusiones perdidas.....existencias falaces.....  
un apóstol vendido.....Once Judas dorados....  
una cruz pisoteada por taimados rapaces  
y una virtud que rueda porque nadie la ha amado”*

Víctor David, médico, maestro, académico, artista, y gran amigo..... ¡descansa en paz!, pero si esto no fuera posible, porque la paz no va con tu genio, organiza entonces con los dioses del Olimpo y los poetas de todos los tiempos, las olimpiadas literarias más grandiosas que pueda imaginarse, junta a todos los talentos, para que con el tuyo formen un coro de armonías que duren para siempre.

¡HASTA SIEMPRE DAVID!

Arequipa, 23 de Marzo del 2015

# Mitocondria y endotelio: importancia en la enfermedad cardiovascular

Adán Bahamondes Palacios<sup>1</sup>

## Resumen

Luego de hacer una breve reseña histórico-evolutiva; revisamos aspectos claves de la función mitocondrial en relación al endotelio. El contenido mitocondrial en el endotelio, es relativamente escaso, la localización subcelular en relación al núcleo, a los elementos del citoesqueleto y al retículo endoplásmico es importante para la señalización de las especies reactivas del oxígeno (ROS) y el calcio. En relación a la biogénesis, el coactivador 1- $\alpha$  de PPAR $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ), es la que comanda gran parte de las funciones frente al estrés oxidativo aumentando la expresión de enzimas antioxidantes y las proteínas no acopladas (UCPs). Los mecanismos de control de calidad mitocondrial incluyen la dinámica mitocondrial y la autofagia/mitofagia para mantener la angiogénesis normal y adecuada vasodilatación dependiente del endotelio. Los ROS mitocondriales son importantes para la señalización, en las respuestas fisiológicas a nutrientes, hipoxia, shear-stress (tensión tangencial de la sangre sobre la pared vascular interna) etcétera. Varias enzimas antioxidantes, UCPs y otros mecanismos en las mitocondrias, actúan coordinadamente para modular y direccionar las señales de los ROS. Las mitocondrias interactúan con el retículo endoplásmico para regular el metabolismo del calcio y su señalización intracelular, lo cual es importante

## Abstract

Shortly afterwards I have made a brief historical and evolutionary review; I checked out some important aspects of the mitochondrial function relating to the endothelium. Mitochondrial content in endothelial cell is relatively low, the subcellular localization relative to the nucleus, cytoskeleton elements, and the endoplasmic reticulum (ER), is significant for ROS and calcium signaling. About the biogenesis, PGC-1 $\alpha$ , orchestrates cellular response to oxidative stress, increasing the expression of the antioxidant enzymes, and the UCPs. The ways of mitochondrial quality control includes, mitochondrial dynamics and the autophagy/mitophagy to keep the angiogenic controlled and an adequate vasodilation endothelium-dependent. Mitochondrial ROS are important to the signaling in the physiological response on nutrients, hypoxia, shear stress, etc. Many antioxidant enzymes, UCPs, and other mechanisms in the mitochondria interact to modulate and direct ROS signaling. Mitochondrial interact with the ER to regulate intracellular calcium metabolism and signaling which is important for the endothelial function like: activation of eNOS, motility, barrier function, immune function, inflammation, and the angiogenic. The excessive of ROS

---

1. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú

Correspondencia 

Adán Bahamondes Palacios  
bapaa@hotmail.com Cel. 959696616



# Adán Bahamondes Palacios

para las funciones endoteliales como: activación de la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS), motilidad, función de barrera, inmunitaria, inflamatoria y de angiogénesis. El exceso de ROS contribuye a causar daño endotelial, y es factor de diversas enfermedades cardiovasculares, entre ellas aterosclerosis. Se ve el rol importante que juega la mitocondria en la formación del grupo heme y la función de éste en la eNOS. El valor mitocondrial en el endotelio y su relación con las enfermedades cardiovasculares, se está recién evaluando, va de estudios en cultivo de células endoteliales a ensayos en modelos animales y aún son pocas las publicaciones que sustenten evidencias favorables en humanos.

### PALABRAS CLAVE:

Mitocondria, endotelio, enfermedad cardiovascular.

damages the endothelium and it also causes various vascular diseases for example the atherosclerosis. So we can see how the mitochondrial works out in the formation of the heme group and its integration with the eNOS. The mitochondrial importance in the endothelium and its connection with the vascular diseases have been evaluated recently, and research goes through endothelial cell develop and the testing in animal models but there is not evidence that support favorable in humans yet.

### KEYWORDS:

Mitochondria, endothelium, cardiovascular disease.

## GENERALIDADES

El endotelio es una estructura muy extensa, comparable en superficie a seis “canchas de tenis”. La mitocondria por otro lado, es una estructura sub-celular, considerada por algunos biólogos como la “reliquia de la evolución de las bacterias aeróbicas, que invadió a la célula pro-eucariota (o fue fagocitada por ésta) hace aproximadamente 1.4 billones de años” (teoría endosimbiótica, no 100 %

aceptada). Este fenómeno lo han catalogado, como la “alianza biológica” más grande en la evolución de la vida (al menos tal como la conocemos); la bacteria aeróbica lo hizo por comodidad y la célula pro-eucariota (o eucariota) por conveniencia, pero ambas conservan su “ancestral bandera” - su propio ADN - <sup>1,2</sup>. La descendencia mitocondrial de la célula eucariota es sólo materna, con excepción hasta donde se conoce, de los mejillones, que es biparental <sup>3</sup> (Fig. 1).

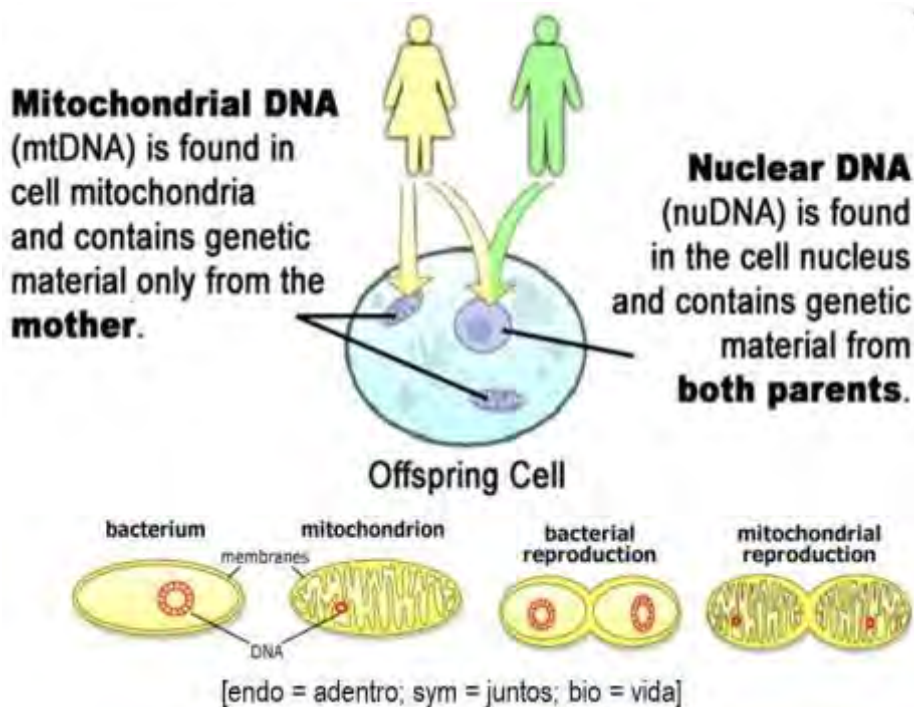


Figura 1: Descendencia mitocondrial materna.

La glicólisis es una vía metabólica conservada (filogenéticamente distante), no necesita oxígeno, se realiza en el citoplasma celular, por una serie de reacciones enzimáticas, y genera como balance neto 6 ATP /hexosa y dos moléculas de piruvato<sup>4</sup>. Esta es la manera como la célula endotelial genera su energía<sup>5</sup>. Las dos moléculas de piruvato, en el común de las células aeróbicas, continuarán su metabolismo mitocondrial, como ya conocemos, hasta formar 30 moléculas más de ATP. Esta gran diferencia en la producción de energía, la hace la mitocondria, considerando que además genera energía de otros sustratos como amino ácidos y ácidos grasos; por ejemplo, de una molécula de ácido palmítico produce 129 moléculas de ATP.

A través de los miles de millones de años, la mitocondria ha tenido una constante interrelación evolutiva con el núcleo celular y fue dejando de producir gran parte de sus propias proteínas, hasta llegar a ser lo que es actualmente. El genoma mitocondrial en el ser humano está formado por 1200 a 1500 proteínas, de las cuales solo 37 son sintetizadas por el ADN mitocondrial (13 para la fosforilación oxidativa, 2 para el RNA mitocondrial y 22 para el RNA de transferencia) el resto de proteínas de la maquinaria mitocondrial son importadas del núcleo y ensambladas por la mitocondria para formar su estructura funcional<sup>6</sup> (Fig. 2).

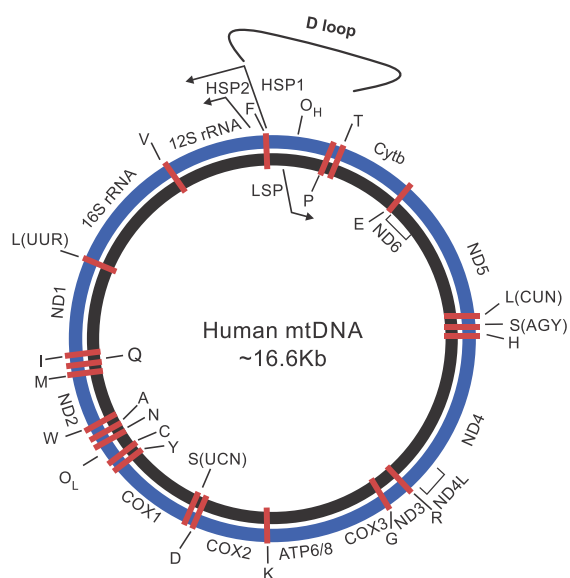


Figura 2: Representación esquemática del genoma mitocondrial humano.

## PRINCIPALES FUNCIONES DE LA MITOCONDRIA

Interviene en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas; generando energía cinética bajo la forma de ATP y calórica a través de las UCP, (UnCoupling Protein). Es la principal fuente productora ROS, (Reactive Oxygen Species) y moléculas antioxidantes o reguladoras de ROS como: manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), glutatión peroxidasa (GPX), glutatión (GSSG oxidado - GSH reducido). Interviene en la producción de colesterol, esteroides, nucleótidos y la molécula heme, ésta última fundamental en la propia cadena transportadora de electrones y como sabemos pieza vital en la hemoglobina<sup>7</sup>; como vemos hasta este momento, la mitocondria asume dos grandes roles en la evolución de la vida en la tierra, mejora la producción energética y permite la respiración en una atmósfera rica en oxígeno. Regula el metabolismo de iones a nivel celular, como el calcio<sup>8, 9</sup>. Detecta el estado de estrés celular. Genera vías de señalización intra e intercelular a través de ROS, calcio ( $Ca^{2+}$ ), calcineurina, y otros<sup>10-12</sup>.

Interviene en la regulación de la apoptosis, necroptosis y muerte celular<sup>13-15</sup>. Y finalmente en interacción con el núcleo interviene en la biogénesis, fusión, fisión y autofagia /mitofagia mitocondriales<sup>16-22</sup>.

## CONTENIDO Y LOCALIZACIÓN SUB-CELULAR DE LAS MITOCONDRIAS EN ENDOTELIO

No ha sido fácil determinar el contenido mitocondrial en las diferentes células, tejidos y órganos, pero se ha concluido que es muy variable, según la actividad que realicen; en los cardiomiocitos el 32%, en los hepatocitos el 20% y en los miocitos el 6% de su volumen es ocupado por las mitocondrias. En el caso del músculo aumentan con el ejercicio, o con el mayor uso, aunque el aumento es en el tamaño de las mitocondrias más que en el número. La falta de actividad y el sobrepeso las disminuye notablemente. Específicamente

## Adán Bahamondes Palacios

en el endotelio, la concentración de mitocondrias es baja, del total del volumen celular 2 a 6 % le corresponde a la mitocondria; en el endotelio de la barrera hematoencefálica, el porcentaje de mitocondrias varía entre 8 a 11 % (por la mayor actividad metabólica). También la distribución subcelular parece variar; se les encuentra acumuladas en forma perinuclear, en el caso de los capilares pulmonares, se explica que sería, para una mayor facilidad de cómo los ROS mitocondriales activan genes nucleares sensibles a hipoxia. En el endotelio de la arteriola del miocardio humano, las mitocondrias están ancladas al citoesqueleto de actina; bajo la acción de “shear-stress”, liberan ROS, generando óxido nítrico (NO), que termina produciendo vasodilatación<sup>23, 24, 27</sup>.

## BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL Y ENDOTELIO

Biogénesis es la formación de nuevas mitocondrias, es un proceso complejo, no bien conocido, involucra la replicación del ADN mitocondrial, y para ello la expresión de genes nucleares y mitocondriales. La biogénesis mitocondrial se inicia por señales fisiológicas (frío, restricción calórica, ejercicio), factores patológicos (hipoxia, enfermedades), o procesos degenerativos. Las señales iniciadoras, son diversas, dependiendo del proceso inicial, en términos generales podemos mencionar: respuesta simpática, aumento de ROS, SIRTUINAS, aumento de  $Ca^{2+}$ , aumento de la eNOS y varias quinasas; que de una u otra manera aumentan la expresión y activan a miembros de la familia PGC-1 $\alpha$ <sup>25 - 29</sup>. La PGC-1 $\alpha$  a nivel nuclear co-activará a factores de respiración nuclear (NRF-1, NRF-2,) [Nuclear Respiratory Factor] y otros como PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) y ERR (Estrogen Related Receptor). El NRF-1, inducirá genes de transcripción mitocondrial (tfam, tfb1m, tfb2m y polrmt), que permitirán la importación y producción de nuevas proteínas, tanto para la replicación del ADN

mitocondrial como para la fosforilación oxidativa<sup>16</sup> (Fig.3).

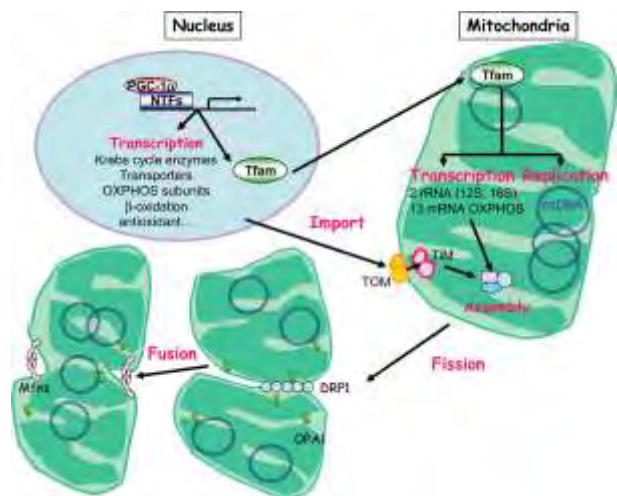


Figura 3: Representación esquemática de la biogénesis mitocondrial.

La PGC-1 $\alpha$ , en el endotelio vascular, regula la expresión del factor-1 de crecimiento endotelial vascular, y también dirige la defensa contra el estrés oxidativo, induciendo la expresión a nivel de la mitocondria de MnSOD, tioredoxina, y UCP-2, y en el citoplasma aumento de catalasas con lo que disminuye la concentración de ROS intracelular, mejorando la biodisponibilidad de NO<sup>30</sup>. Realmente existen pocos estudios clínicos aún, la mayoría de ellos realizados en pacientes con diabetes, aterosclerosis, con obesidad, o alguna enfermedad degenerativa como Parkinson. La expresión de genes PGC-1 $\alpha$ , y la masa mitocondrial se encontraron disminuidos en el músculo esquelético de pacientes con diabetes; específicamente en células endoteliales, se observó disminución de las mitocondrias en pacientes con hipertensión pulmonar, y lo mismo se halló en células endoteliales en arteriolas aisladas de tejido celular subcutáneo de pacientes con diabetes mellitus. Hay referencias de estudios epidemiológicos mostrando polimorfismo de PGC-1 $\alpha$  y enfermedad cardiovascular<sup>24</sup>.



## DINÁMICA MITOCONDRIAL Y ENDOTELIO

Las mitocondrias son altamente dinámicas, están en ciclos constantes de fusión y fisión en todas las células; esto les permite renovarse, ya que por su continuo trabajo, acumulan muchos desechos. Situaciones como isquemia /reperfusión, aumento intracelular de: glucosa, ácidos grasos libres, ROS,  $Ca^{2+}$ , proteína de quinasa C (PKC), disminución de ATP, y otros; en conjunto llamados “estresores mitocondriales”, activan mecanismos moleculares, que inician cambios mitocondriales. Esto ha llevado a conocer mejor, lo relacionado a autofagia, apoptosis, metabolismo y muerte celular, desarrollo y envejecimiento. Los mecanismos moleculares se descubrieron entre los años 1997 a 2005 en levaduras y la mosca de la fruta (drosophila). Subsecuentes estudios llevaron a identificar los genes ortólogos en mamíferos (genes que en otras especies realizan la misma función). La fusión mitocondrial es realizada por las proteínas llamadas metafusinas 1/2 (MFN1 y MFN2), localizadas en la membrana externa mitocondrial (MEM) y la OPA 1 (Optic Atrophy factor 1), factor 1 de atrofia óptica, localizada en la membrana interna mitocondrial (MIM), son GTPasas, hidrolizan la GTP, ello permite unir dos mitocondrias vecinas con marcadores predeterminados para este fenómeno, permitiendo compartir su ADN, proteínas y metabolitos, las metafusinas se encargan de realizar los cambios en la MEM y la OPA 1 se ocupa de mantener las características de la MIM. Para que se inicie la fisión, primero se inhiben las proteínas inductoras de la fusión, luego la proteína relacionada a la dinamina (Drp 1) que normalmente está en el citosol, se transloca a la MEM donde interactúa, con una serie de otras proteínas de fisión: factor 1 de fisión humano (fis 1), factor de fisión mitocondrial (MFF), proteínas de 49 y 51 KDa de fisión mitocondrial (MiD49 y MiD51). Se ha reportado que la proteína PUMA (P53 Upregulated Modulator of Apoptosis), sería la encargada de reclutar a la Drp 1. Una vez posicionada en la MEM, la Drp 1 se oligomeriza, formando una estructura helicoidal, a manera de cizalla, circundando

a la mitocondria hidrolizando la GTP y formando dos nuevas mitocondrias hijas. La Drp 1 retoma su forma monomérica y retorna hacia el citoplasma<sup>30-34</sup> (Fig. 4).

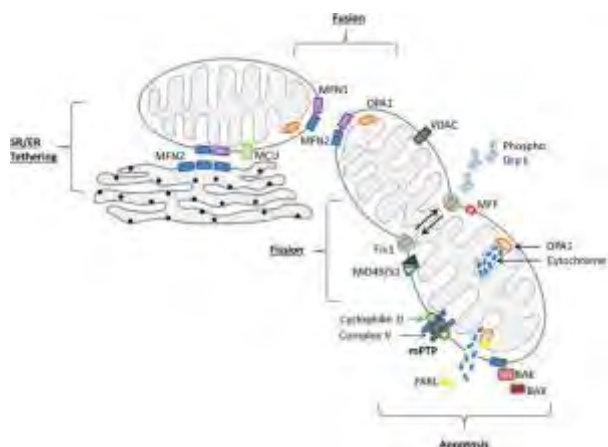


Figura 4: Proteínas de fusión y fisión mitocondrial.

Los estudios sugieren que la dinámica mitocondrial es importante para la función endotelial, ya que al silenciar la MFN1 se redujo tanto la respuesta angiogénica al factor de crecimiento endotelial vascular, (VEGF) como la activación, de la eNOS, dependiente de Akt. Redes mitocondriales se observan en células endoteliales en condiciones fisiológicas; pero se ven fragmentadas después de ser expuestas a: peróxido de hidrógeno, altas concentraciones de glucosa e injuria por isquemia/reperfusión<sup>35</sup> (Fig. 5).

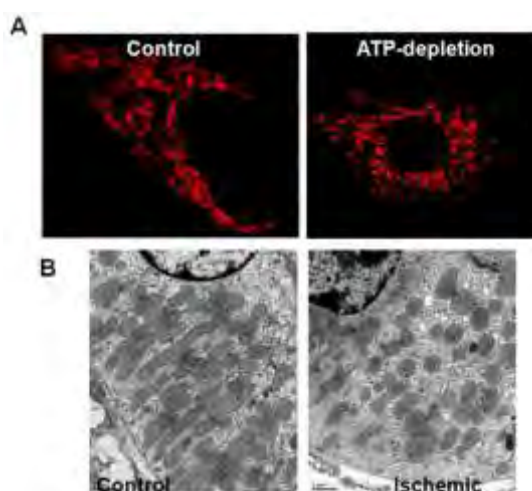


Figura 5: (A) Un cultivo de células tubulares renales (control), muestran una morfología filamentososa de la mitocondria, la cual se fragmenta luego de la depleción de ATP. (B) Imágenes de microscopía electrónica mostrando mitocondrias elongadas en una célula tubular proximal en tejido renal y mitocondrias fragmentadas en células tubulares sometidas a isquemia.



## Adán Bahamondes Palacios

En diabetes mellitus experimental, la expresión endotelial, de Drp1 y Fis 1 se encontraron aumentadas, y la expresión de Opa 1 estuvo deprimida; pero silenciando Fis 1 o Drp1, aún bajo condiciones de glucosa alta, se mantiene la actividad de eNOS y la biodisponibilidad de NO, como indicación de salud endotelial<sup>36</sup>. Hay algunas evidencias de que la dinámica mitocondrial está alterada en el endotelio de pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Un estudio mostró fragmentación mitocondrial y aumento de FIS1 en endotelio recién aislado de paciente con diabetes mellitus<sup>37,38</sup>. También se ha encontrado relación entre el polimorfismo de los genes OPA 1 y mitofusina 2, con hipertensión arterial<sup>39</sup>. Aunque aún, son pocos los estudios clínicos, sugieren una relación entre dinámica mitocondrial y enfermedad cardiovascular.

### AUTOFAGIA Y MITOFAGIA EN LA CÉLULA ENDOTELIAL

La autofagia es un proceso catabólico, que lo realiza los lisosomas/vacuolas; (que destruye proteínas y orgánulos celulares “marcados”, no específico) o específico si destruye alguna estructura en especial, ribosomas (ribofagia) o mitocondrias (mitofagia). Inducido por múltiples factores de estrés celular: hipoxia, inanición, aumento de ROS, infecciones, déficit de factores de crecimiento, daño inmunológico, daño del ADN<sup>40</sup>. Hace 50 años, C de Duve acuñó el término de “autofagia” para describir lo que en líneas anteriores se ha referido. Desde entonces hubo como un vacío en el conocimiento molecular de este proceso, hasta que a partir de los años 1990, se hizo los primeros avances, al descubrir la autofagia viendo levaduras en inanición mediante observación microscópica. Llevando luego a descubrirse los genes relacionados con la autofagia ATG (Autophagy-Related Gene). ATG homólogos después fueron observados en varios organismos demostrando que este proceso era un fenómeno ancestralmente conservado de

las células eucariotas<sup>43</sup>. Los mecanismos moleculares de la autofagia, aún no están bien definidos. Tiene diversas vías de inicio, dependiendo del tipo de célula tejido u órgano, y para su ejecución, intervienen múltiples grupos de quinasas de proteínas, pro-autofagia, que activan vías de autofagia / mitofagia. Tenemos el complejo de quinasas ULK1/ 2 (UNC-51-like kinase 1) y (UNC viene de “the mammalian uncoordinated-51 like protein kinase). ATG12- ATG3. ULK1-ATG13-ATG101. ATG5-ATG7-MAP1/ LC3 (Microtubule-Associated Protein / Light Chain 3). La vía ULK1, activada por AMPK, que a su vez activan cascadas de quinasas inhibitoras de la ruta de blanco para la rapamicina en mamíferos (mTOR), que se funda en el complejo macromolecular mTORC1, inicia la activación del autofagosoma a través de los ATG mencionados<sup>2,21</sup>. La autofagia en otras circunstancias, puede ser iniciada por ATG5/ATG7 que se relacionan con proteínas de las cadenas ligeras 3 (LC 3) asociadas a microtúbulos; también hay una autofagia independiente de ATG5/ATG7, no asociada a LC3; sin embargo en ambos casos interviene la proteína beclina 1<sup>42,73</sup>; la disminución de la beclina puede favorecer la autofagia, hecho que se ha observado en estados de inflamación, asociados a aumento de NF- $\kappa$ B, de TNF $\alpha$ , por aumento de ROS e inanición, en algunos tipos de células. La beclina puede ser fosforilada por la kinasa de proteína asociada a la muerte DAPK (death-associated protein kinase), y más aún, es fosforilada, precisamente en thr (treonina), 119 en el dominio BH3, ese punto le sirve para unirse al complejo Bcl-2/BCL-X L (anti-apoptótico y anti-autofagia), por eso se estimula la autofagia. Una vía importante de autofagia está dada por Parkin/PINK. La mayoría de estudios sobre mitofagia en células de mamíferos se ha centrado en la quinasa de proteína (putativa) inducida por PTEN, llamada PINK [PTEN= Phosphatase and TENSin fosfatasa dual para proteínas y lípidos]. PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1). La Parkina es una ligasa E3 de ubiquitina. (Ambas PINK y Parkina son responsables de la enfermedad de

Parkinson familiar y se asocian a mitofagia). PINK se expresa en el citoplasma y constantemente se transloca hacia la MIM, donde rápidamente es destruida por la proteasa romboidea de la MIM, llamada PARL (Presenilin-Associated Rhomboid-Like protein). Pero cuando la mitocondria pierde su potencial crítico de membrana ( $\Delta\Psi_m$ ), (disfunción mitocondrial), que puede deberse como ya se mencionó, a infecciones, tóxicos, exceso de ROS, senescencia, etc., la PINK sigue llegando a la MEM pero no transloca la membrana y se acumula en ella; permitiendo a la parkina asociarse a la PINK y disparar la ubiquitinización de varias proteínas en la MEM como: factores reguladores del ensamblaje mitocondrial (MARF), mitofusinas 1/2, proteínas del canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC 1), estas proteínas serán luego capturadas por la proteína P62, un sustrato de autofagia, secuestrando a la mitocondria “herida de muerte” hacia el autofagosoma<sup>40</sup> (Fig. 6).

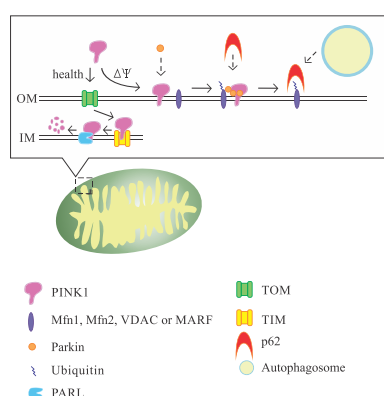


Figura 6: Mecanismos de mitofagia.

Un gran número de trabajos sugieren que una alteración en la autofagia/mitofagia contribuye a la patogenia de diversas enfermedades. La desregulación de la autofagia se ha relacionado con diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión arterial y reducción en la expectativa de vida<sup>24</sup>. La autofagia parece ser una respuesta adaptativa del endotelio, y la intervención para promoverla mejora la función vascular. Pocos estudios en humanos tratan sobre autofagia, en relación a enfermedad cardiovascular. La

expresión de marcadores de autofagia como beclina-1, At g 5, Lc3-II, están altos en pacientes con miocardiopatía dilatada, y se reducen, mejorando el rendimiento cardiaco<sup>44</sup>. Un estudio muestra que la expresión de la proteína P 62 fue mayor y la beclina-1, fue menor, en las células endoteliales del grupo de personas mayores sanas y que la expresión disminuida de beclina-1 correlaciona con una alteración en la vasodilatación del antebrazo dependiente del endotelio<sup>45</sup>. (Estos son experimentos usando equipo muy sofisticado, para determinar la acción de una sustancia en un sector determinado del cuerpo, generalmente antebrazo).

## ROS MITOCONDRIALES EN LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

A los ROS siempre se los ha considerado, moléculas agresivas y dañinas para la salud; pero ahora se sabe que en un primer momento y en concentraciones bajas, juegan un rol importante, como moléculas de señalización en la fisiología celular normal. Sin embargo, en situaciones de mayor producción, es cuando se toman, partícipes en el daño celular, y son responsables de disfunción endotelial y contribuyen en el desarrollo del daño vascular en diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión arterial, enfermedades degenerativas y cáncer<sup>24, 46</sup>. Trataremos de desarrollar estos aspectos con más detalle. En la mitocondria los ROS se producen en cinco sitios.

- 1.- En la cadena transportadora de electrones, que, además es el lugar de mayor producción de ROS a todo nivel.
- 2.- Por la NADPH oxidasa [llamada también NOX (por NADP Oxidasa)] son varias, localizada en la MEM.
- 3.- Por la MAO, localizada también en la MEM, genera ROS, al procesar las catecolaminas
- 4.- Por la P66Shc, localizada en la matriz mitocondrial y citosol, que es una proteína intercaladora de señales, para acoplamiento proteico.

## Adán Bahamondes Palacios

5.- Por la acción del canal de potasio dependiente de ATP mitocondrial (mitoKATP) localizado en la MIM. Como sabemos en el endotelio se produce el NO, por efecto de la enzima eNOS; para elaborar el NO intervienen: La nicotinamina adenina dinucleótido fosfato (NADPH), flavina mononucleótido (FMN), flavina adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (BH4), oxígeno y L-arginina. Circunstancias en las cuales, disminuye la BH4, (síntesis deficiente, disminución de su afinidad hacia la eNOS, o mayor catabolismo), llevan a lo que se conoce como desacoplamiento de la eNOS, situación en la que el oxígeno en vez de la L-arginina recibe un electrón, generando superóxido. Desde luego que existen otras vías productoras de ROS, a nivel celular en general y vascular en particular: Enzimas de la vía citocromo p450, la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, NAD(P) oxidasa y xantino oxidasa<sup>47, 50, 51</sup>. Los ROS intervienen en la vasodilatación inducida por shear-stress (presión sanguínea tangencial sobre la pared de los vasos); los ROS estimulan el factor inducido por hipoxia, que tiene varias acciones en el endotelio. Niveles bajos de ROS, inducen la expresión del factor nuclear 2, relacionado al factor eritroide 2 (Nrf 2), [factor inductor de enzimas citoprotectoras], si los niveles de ROS son moderadamente elevados, induce cambios en el fenotipo endotelial, empezando a producir factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), proteína C reactiva (La proteína C reactiva se considera que no solo es marcadora de inflamación, sino que es además pro inflamatoria) y disminuye la producción de NO. Si los niveles de ROS, son demasiado altos, se despiertan señales de autofagia/apoptosis<sup>24,48,52</sup>. Experimentalmente estas alteraciones se previenen, disminuyendo el potencial de membrana de la mitocondria ( $\Delta\Psi_m$ ), por ejemplo sobre expresando UCP1. Es de resaltar que a los ROS derivados de P66Shc, se les ha implicado en el daño endotelial inducido por cifras elevadas de glucosa en sangre. Ratones nulos para P66Shc, vueltos diabéticos con estreptozotocina, resultan protegidos para desarrollar disfunción endotelial y expresan aumento de la eNOS y la heme-oxigenasa 1, como indicación de

salud endotelial. En diabetes mellitus, la P66Shc, esta epigenéticamente controlada y a través de los años ocasiona cambios permanentes en el endotelio (y otros tejidos), y aunque las cifras de glucosa a la larga puedan ser controladas adecuadamente, el daño ocasionado ya no se puede recuperar<sup>54</sup>. Las modificaciones inducidas por los ROS, en los componentes mitocondriales, incluido el ADN mitocondrial, empeoran con la mayor producción de ROS, creándose círculos viciosos, ya que esto lleva a mayor daño de la cadena transportadora de electrones, menor fosforilación oxidativa y menor producción de moléculas antioxidantes; que sumados a todos los factores de riesgo (genéticos, dieta inadecuada, falta de ejercicio, dislipidemia, hiperglucemia, cigarro, envejecimiento), llevan a mayor daño del tejido vascular. Se ha encontrado asociación, entre mayor daño mitocondrial y grado de aterosclerosis, tanto en modelos experimentales como en humanos<sup>24, 55</sup>. El acúmulo de las proteínas dañadas mitocondriales, y citosólicas, según los estadios de las enfermedades, en un principio, serán reparadas, por los mecanismos de, fusión, fisión, autofagia/mitofagia y biogénesis, pero llega un momento que ni estos controles de "calidad celular" pueden superar la magnitud del daño, produciéndose de todas maneras las severas enfermedades cardiovasculares (Fig. 7).

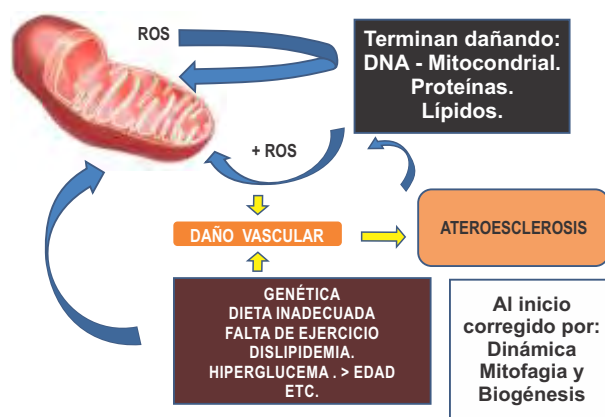


Figura 7: Exceso de ROS producido por las mitocondrias endoteliales: círculos viciosos y daño. Adán Bahamondes

Actualmente existen métodos (no en nuestro medio), para medir la injuria mitocondrial en enfermedades humanas, se determina el daño en las mitocondrias de los leucocitos. Hay pocos estudios en humanos, que impliquen a los ROS; en caso de pacientes con diabetes mellitus, se estudió los leucocitos, y se aisló arteriolas de tejido subcutáneo, encontrándose marcada producción de ROS por las mitocondrias e hiperpolarización de las mismas. Además en las arterias recién aisladas de pacientes con diabetes, se pudo corregir, la defectuosa vasodilatación dependiente del endotelio, colocando directamente un antioxidante dirigido a la mitocondria, o disminuyendo el potencial de membrana<sup>56</sup>. Por otro lado también se ha determinado que la hipoglucemia altera el potencial de membrana mitocondrial, y aumenta la producción de ROS, explicando así, porque este grupo de pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones<sup>57</sup>. Estudios genéticos de polimorfismo están encontrando relación entre proteínas y ROS mitocondriales con hipertensión arterial, sin que ello sea aún determinante.

## MITOCONDRIA, ENZIMAS ANTIOXIDANTES Y ENDOTELIO

Las mitocondrias están expuestas a una gran carga de ROS, producto de su propio trabajo, y la MnSOD, localizada en la matriz mitocondrial, es la primera encargada de catalizar la conversión de anión superóxido ( $O^{\cdot-}$ ), a peróxido de hidrógeno ( $H^2O^2$ ), consistente con este rol protector de la MnSOD sobre el endotelio, ratones MnSOD<sup>+/-</sup>, presentan deficiente vasodilatación dependiente del endotelio; ratones con apolipoproteína E<sup>-/-</sup> y MnSOD<sup>+/-</sup>, tempranamente presentan daño del ADNmit, y aterosclerosis acelerada; comparada, con otro grupo de ratones apolipoproteína E<sup>-/-</sup> y MnSOD<sup>+/+</sup>. Dejando ver que si bien es cierto la apolipoproteína E es importante en la depuración de las lipoproteínas de la circulación, más trascendente es disminuir el superóxido<sup>24</sup>. A nivel mitocondrial además modulan Los niveles de  $H^2O^2$  el sistema formado por el

glutión (GSH) y la tiorredoxina 2 (Trx)<sup>58</sup>.

En el citoplasma endotelial existe la SOD, tiorredoxinas, glutión y catalasas (éstas localizadas en los peroxisomas); hay también SOD extracelulares. En modelos experimentales se ha demostrado que al reducir la expresión, de las enzimas antioxidantes mitocondriales, se induce daño a la propia mitocondria, aparecen disfunción y cambios aterogénicos endoteliales; con la sobre expresión de enzimas, en cambio se logra efectos protectores sobre los vasos<sup>24</sup>.

## Mitocondrias, proteínas no acopladas (UCP), óxido nítrico (NO) y endotelio.

1. Durante el transporte de electrones por la cadena transportadora de electrones en la MIM, los protones van siendo bombeados, en contra de su gradiente electroquímica hacia el espacio intermembrana eso hace que el potencial de membrana de la MEM, suba cada vez más, esa fuerza a la vez que activa a la ATPasa, también activa a las UCPs, éstas, introducen los protones a la matriz mitocondrial, donde son neutralizados produciendo calor<sup>59</sup>; reduciendo de ese modo el potencial de membrana, y desde luego también disminuye la producción de ATP, aunque se sigue consumiendo oxígeno, por eso se dice que surge un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, es decir, para un determinado consumo de oxígeno, proporcionalmente, en ese momento que actúa la UCP, se está produciendo menos ATP. Este es un mecanismo de control del  $\Delta\Psi_m$ , presente en todas las células eucariotas, aunque con variables evolutivas adaptativas, persiguen el mismo fin, que es conservar dentro de los límites normales y funcionales para la mitocondria el  $\Delta\Psi$ , que permita sobrevivir a la célula<sup>60</sup>. Hasta el presente se han identificado cinco tipos de UCPs. La UCP 4 y UCP 5, están concentradas en el cerebro; la UCP 1 se encuentra básicamente en el tejido graso pardo, su rol se centra en la termogénesis. La UCP 2 está presente en todos los tejidos y en las células endoteliales; la UCP 3



básicamente en el sistema esquelético<sup>61</sup>; la UCP2 y UCP3, son las que más contribuyen a la regulación del potencial de membrana a nivel mitocondrial. Estudios experimentales han confirmado, la importancia de las UCPs, en las células endoteliales, ya que cuando se disminuyó su expresión, aumentó el potencial de membrana y la producción de ROS; a la inversa cuando se sobreexpresó las UCPs en las células en cultivo, disminuyó la producción de ROS y la actividad inflamatoria. También mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en aorta aislada de rata. La expresión de las UCPs aumenta en presencia de ROS, exceso de nutrientes, y otras formas de estrés celular y estaría modulada por la acción de AMPK y la PGC-1 $\alpha$ <sup>24</sup>. Estudios in vivo con ratones nulos para UCP 2, han mostrado aumento de aterosclerosis, ataques de “stroke” (apoplejía) isquémico, e impedimento de la vasodilatación dependiente del endotelio. Hay algunas evidencias epidemiológicas, indicando que las UCPs, estarían relacionadas a enfermedades cardiovasculares en humanos<sup>24</sup>.

2. Acciones del óxido nítrico (NO) sobre la mitocondria.- El NO inhibe al complejo IV (citocromo C oxidasa) de la cadena oxidativa, esto permite una mejor señalización por ROS; pero si el glutatión reducido (GSH), disminuye en la célula endotelial por efecto del estrés oxidativo, en este escenario el NO inhibe al complejo I (NADH deshidrogenasa) de la cadena oxidativa, de esa manera disminuye la producción de ROS mitocondrial; pero si los niveles de NO aumentan notablemente, como por ejemplo, en caso de un proceso inflamatorio agudo, pueden llegar a agotarse las reservas de mitocondrias endoteliales. Frente a una menor formación de NO endotelial, por ejemplo en el caso de un desacoplamiento de la eNOS, la producción de ROS por las mitocondrias aumenta<sup>62</sup>; el H<sup>2</sup>O<sup>2</sup>, reacciona con el NO, formando peroxinitrito (ONOO-), esto ocasiona no solo mayor reducción de NO sino que además el peroxinitrito, activa la

acción del complejo I y III, produciendo mayor cantidad de ROS, el ONOO- es capaz a su vez de inhibir la MnSOD, y se van creando círculos viciosos, que empeoran el daño mitocondrial, celular y orgánico<sup>24</sup>.

CONTINUARÁ...

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Timmis J., Ayliffe M., Huang C. and Martin W. Endosymbiotic gene transfer: organelle genomes forge eukaryotic chromosomes. *Nature Rev Genet* 2004; 5: 123-35.
2. Green D., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondria and the Autophagy–Inflammation–Cell Death Axis in Organismal Aging. *Science* 2011; 333:1109- 13.
3. Passamonti M., Ricci A., Milani L. and Ghiselli F. Mitochondrial genomes and Doubly Uniparental Inheritance: new insights from *Musculista senhousia* sex-linked mitochondrial DNAs (Bivalvia Mytilidae). *BMC Genomics* 2011; 12:442-60.
4. Van Holde M. Bioquímica, Editorial Mc Graw Hill – Interamericana 1999. Nelson y Cox, Lehninger. Principios de Bioquímica. Editorial Omega 2005.5. Culic O., Gruwel M., Schrader J. Energy turnover of vascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1997; 273: 205-13.
6. Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1410: 103- 23.
7. Zorov D., Krasnikov B., Kuzminova A., Vysokikh M. and Zorova L. Mitochondria Revisited. *Alternative Functions of Mitochondria. Biosci Rep* 1997; 17: 507-20.
8. Szabadkai G., and Duchon M. Mitochondria: The Hub of cellular Ca<sup>2+</sup> Signaling. *Physiology* 2008; 23: 84-94.
9. Tang X., Luo Y., Chen H. and Liu D. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front physiol* 2014; 5: 175- 88.
10. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 2011; 194: 7–15.
11. Le Bras M., Clément M., Pervaiz S. and Brenner C. Reactive oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol* 2005; 20: 205-20.
12. Whelan S. and Zuckerbraun B. Mitochondrial Signaling: Forwards, Backwards, and In Between. *Oxi Med Cell Longev* 2013; 2013: 1-10.
13. Linkermann A., and Green D. Necroptosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 455-65.
14. Kung G., Konstantinidis K., Kitsis R. Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart. *Circ Res* 2011; 108:1017-36.
15. Rojas M., Salmen S., Berrueta L. Muerte celular programada: I. Activación y mecanismos de regulación. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa*. 2009; 4: 92-106.
16. Ventura-Clapier R., Garnier A., and Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1 $\alpha$ . *Cardiovasc Res* 2008; 79: 208–17.
17. Scarpulla R., Vega R., and Kelly D. Transcriptional

- integration of mitochondrial biogenesis. *TEM* 2012;23:459-466.
18. Hock M. and Kralli A. Transcriptional Control of Mitochondrial Biogenesis and Function. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 177-203.
  19. Weinberg J. Mitochondrial Biogenesis in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 431–36.
  20. Zhang J. Autophagy and mitophagy in cellular damage control. *Redox Biology* 2013; 1: 19–23.
  21. Choi A., Ryter S., and Levine B. Autophagy in Human Health and Disease. *N Engl J Med.* 2013; 368: 651-62.
  22. Larsen S., Nielsen J., Hansen C., Nielsen L, Wibrand F., Stride N., et al. Biomarkers of mitochondrial content in skeletal muscle of healthy young human subjects. *J Physiol.* 2012; 590:3349–60.
  23. Moyes C. Controlling muscle mitochondrial content. *J Exp Biol* 2003; 206: 4385- 91.
  24. Kluge M., Fetterman J., Vita J. Mitochondria and Endothelial Function. *Circ Res.* 2013; 112:1171-88.
  25. Scarpulla R. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiol Rev.* 2008; 88: 611–38.
  26. Hawley J. and Morton J. Ramping up the signal: Promoting endurance training adaptation in skeletal muscle by nutritional manipulation. *P Aust Physiol Soc* 2013; 44:109-15.
  27. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev.* 2013; 27: 2072- 85.
  28. Klingenspor M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Exp Physiol* 2003; 88: 141–8.
  29. Nisoli E., Clementi E, Carruba M., Moncada S. Defective Mitochondrial Biogenesis. *Circ Res* 2007; 100:795-806.
  30. Van der Blik A. Fussy mitochondria fuse in response to stress. *EMBO Journal.* 2009; 28: 1533–34.
  31. Wang W., Wang Y., Long J., Wang J., Haudek S., Overbeek P., et al. Mitochondrial Fission Triggered by Hyperglycemia Is Mediated by ROCK1 Activation in Podocytes and Endothelial Cells. *Cell Metabolism* 2012; 15: 186–200.
  32. Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L and Dong Z. Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2013; 83: 568–81.
  33. Liesa M., Palacin M., and Zorzano A. Mitochondrial Dynamics in Mammalian Health and Disease. *Physiol Rev* 2009; 89: 799–845.
  34. Supale S., Li N., Brun T., and Maechler P. Mitochondrial dysfunction in pancreatic  $\beta$  cells. *TEM* 2012; 23: 477- 87.
  35. Ong SB., and Hausenloy D. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 16–29.
  36. Lugus JJ, Ngoh GA, Bachschmid MM, Walsh K. Mitofusins are required for angiogenic function and modulate different signaling pathways in cultured endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51: 885–93.
  37. Hall A., Burke N., Dongworth R. and Hausenloy D. Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2014; 171:1890–1906.
  38. Shenouda S., Widlansky M., Chen K., Xu G. Altered Mitochondrial Dynamics Contributes to Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Circulation* 2011; 124: 444- 53.
  39. Jin HS., Sober S., Hong KW., Org E., Kim BY., Laan M., et al. Age-Dependent Association of the Polymorphisms in the Mitochondria-Shaping Gene, OPA1, With Blood Pressure and Hypertension in Korean Population. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1127-35.
  40. Hirota Y., Kang D., and Kanki T. The Physiological Role of Mitophagy: New Insights into Phosphorylation Events. *Int J Cell Biol* 2012; 2012:1-8.
  41. Chen Y. and Klionsky D. The regulation of autophagy – unanswered questions. *J Cell Sci* 2011: 124, 161-70.
  42. Kang R., Zeh H., Lotze M, and Tang D. The Beclin 1 network regulates autophagy and Apoptosis. *Cell Death Differ* 2011; 18: 571–80.
  43. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24: 9- 23.44. Kassiotis C., Ballal K., Wellnitz K., Vela D., Gong M., Salazar R., et al. Markers of Autophagy Are Downregulated in Failing Human Heart After Mechanical Unloading. *Circulation* 2009; 120: 191–97.
  45. La Rocca T., Henson G., Thorburn A., Sindler A., Pierce G., and Seals D. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *J Physiol* 2012; 590: 3305 – 16.
  46. Freed J., Gutterman D. Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Vascular Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 673 - 75.
  47. Bolisetty S. and Jaimes E. Mitochondria and Reactive Oxygen Species: Physiology and Pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 6306 - 44.
  48. Broadhead M., Kharbanda R., Peters M., MacAllister M. K/ATP Channel Activation Induces Ischemic Preconditioning of the Endothelium in Humans In Vivo. *Circulation* 2004; 110: 2077 - 82.
  49. Loukogeorgakis S., Williams R., Panagiotidou A., Kolvekar S. Transient Limb Ischemia Induces Remote Preconditioning and Remote Postconditioning in Humans by a KATP Channel-Dependent Mechanism. *Circulation* 2007; 116: 1386 - 95.
  50. Liu Y. Endothelial cytoskeletal elements are critical for flow-mediated dilation in human coronary arterioles. *Med Biol Eng Comput.* 2008; 46: 469 – 78.
  51. Verhaar M., Westerweel P., van Zonneveld A., Rabelink T. Free radical production by dysfunctional eNOS. *Heart* 2004; 90: 494 – 95.
  52. Yu E., Mercer J., and Bennett M. Mitochondria in vascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 111: 1-10.
  53. Ingle P., Patel P. C-reactive protein in various disease condition – an overview. *Asian J Pharm Clin Res* 2011; 4: 1-13.
  54. Paneni F., Mocharla P., Akhmedov A., Costantino S., et al. Gene Silencing of the Mitochondrial Adaptor p66Shc Suppresses Vascular Hyperglycemic Memory in Diabetes. *Circ Res.* 2012; 111: 278 - 89.
  55. Ballinger S., Patterson C., Knight-Lozano C., Burow D., McIntyre K., Runge N., et al. Mitochondrial Integrity and Function in Atherogenesis. *Circulation* 2002; 106: 544 - 49.
  56. Kizhakekuttu T., Wang J., Dharmashankar K., Ying R., Gutterman D., Vita J., et al. Adverse Alterations in Mitochondrial Function Contribute to Type 2 Diabetes Mellitus-Related Endothelial Dysfunction in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2531-39.
  57. Wang J., Alexanian A., Ying R., Kizhakekuttu T., Dharmashankar K, et al. Acute Exposure to Low

- Glucose Rapidly Induces Endothelial Dysfunction and Mitochondrial Oxidative Stress: Role for AMP Kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 712–720.
58. Aon M., Stanley B., Sivakumaran V., Kembro J., O'Rourke B., Paolocci N., et al. Glutathione/thioredoxin systems modulate mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission: An experimental-computational study. *J Gen Physiol* 2012; 139: 479–91.59. Robbins D. and Zhao Y. New Aspects of Mitochondrial Uncoupling Proteins and Their Roles in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 5285–93.
  60. Liu J., Li J., Li W., and Wang C. The Role of Uncoupling Proteins in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 1-7.
  61. Luévano-Martinez L. Uncoupling proteins (UCP) in unicellular eukaryotes: true UCPs or UCP1-like acting proteins? *FEBS letters* 2012; 586: 1073–78.
  62. Madigan M. and Zuckerbraun B. Therapeutic potential of the nitrite-generated NO pathway in vascular dysfunction. *Front Immunol* 2013; 4: 1-9.
  63. Shiri Hai O., Gregory T., Yu C., Orkin S. and Weiss M. ABC-me: a novel mitochondrial transporter induced by GATA-1 during erythroid differentiation. *EMBO J* 2000; 19: 2492–2502.
  64. Bayeva M., Khechaduri A., Wu R., Burke M, Wasserstrom J., Singh N., et al. ATP-Binding Cassette B10 Regulates Early Steps of Heme Synthesis. *Circ Res* 2013; 113: 279–87.
  65. Beglova E., Moore C., Roy S., Liesa M., Shirihai O. Effect of High Glucose on Expression of a Novel Mitochondrial Transport Protein ABC-me in Rat Retinal Endothelial Cells. *ARVO 2010 Abstract Search & Itinerary Builder.*
  66. Ryter S., Alam J., and Choi A. Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications. *Physiol Rev* 2006; 86: 583-650.
  67. Han J., Zhong C., and Zhang D. Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nature Immunol* 2011; 12:1143-49.
  68. Trudeau K., Muto T., and Roy S. Downregulation of Mitochondrial Connexin 43 by HighGlucose Triggers Mitochondrial Shape Change and Cytochrome c Release in Retinal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 6675–81.
  69. Wohlgemuth S., Lees H., Marzetti E., Manini T., Aranda J, Daniels M., et al. An Exploratory Analysis of the Effects of a Weight Loss plus Exercise Program on Cellular Quality Control Mechanisms in Older Overweight Women. *Rejuvenation Res* 2011; 14: 315–24.
  70. Cao J., Meng S., Chang E., Beckwith-Fickas K., Xiong L., Cole R., et al. Low concentrations of metformin suppress glucose production in hepatocytes through AMPK. *J Biol Chem* published online June 13, 2014.
  71. Guarente L. Sirtuins, Aging, and Medicine. *N Engl J Med* 2011; 364: 2235–44.
  72. Shimizu S., Yoshida T., Tsujioka M. and Satoko Arakawa. Autophagic Cell Death and Cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3145–53.

# Efecto del Peróxido de Hidrógeno al 1% sobre la Cicatrización en piel de Ratas Wistar

Effect of 1% Hydrogen Peroxide on Wistar Rats skin Healing

Edwin Flavio Merma Zuniga<sup>1</sup>

## Resumen

Este estudio fue realizado para evaluar el efecto terapéutico del peróxido de hidrógeno tópico al 1% en el proceso de cicatrización de heridas en piel de ratas wistar para dilucidar su acción in vivo a nivel macroscópico e histológico. Después de producir heridas en la piel de las ratas de 4 x 3 mm, se examinó el efecto del uso tópico de solución de peróxido de hidrógeno al 1 % 0,1 ml c/ 8h (grupo experimental) en comparación con agua (grupo placebo) y sin tratamiento (grupo control). Luego de hechas las heridas, el grupo de H2O2 1% tuvo área de herida residual significativamente más pequeña que el grupo placebo y control día 6 (P<0,001), día 8 (P<0,001), día 10 (P<0,001) y su evolución macroscópica fue significativamente más favorable. Se usó tinción Hematoxilina-Eosina para evaluar la densidad de queratinocitos (proliferación) que fue significativamente mayor en el grupo de H2O2 1% en el día 10 (p<0,003), también se midió la fuerza que resiste el área de cicatriz antes de romperse sin diferencias significativas entre los grupos en el día 10 (F 0,48 para valor crítico F de 3,29). Se concluye que la aplicación tópica de solución de H2O2 al 1% favorece la curación de heridas agudas en piel de ratas wistar

## Abstract

This study was undertaken to evaluate the therapeutic effects of topical Hydrogen Peroxide 1% solution, on acute cutaneous wound healing in a Wistar rats model. After creating full-thickness 4x3 mm skin wounds, we examined the wound healing effect of topically applied H2O2 1% (H2O2 group), as compared to the pure water (placebo group) and non-treatment (control group). The H2O2 group of Wistar rats had a significantly smaller wound size and a residual wound area than the placebo and control group, on days 6 (P<0,05) , 8 (P<0,001), 10 (P<0,001) after wound surgery. hematoxylin-eosin staining revealed an increased proliferation of Keratinocytes (by cell density) in the H2O2 group than that in the other groups on day 10 (p<0,003). We also measured the force that resists the scar area before breaking, within significant difference on day 10 (F 0,48; F critical value 3,29) . In conclusion, topical application of H2O2 1% solution enhanced acute cutaneous wound repair in Wistar rats in association with the increased keratinocytes proliferation and migration.

1. Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa. Perú. Tesis para optar grado de Médico Cirujano 2012

Correspondencia 

car\_terrán@hotmail.com Cel. 997912969



asociado al incremento de migración y proliferación de queratinocitos.

**PALABRAS CLAVE:**

Queratinocitos, Peróxido hidrogeno 1%, cicatrización.

**KEYWORDS:**

Keratinocytes; hydrogen Peroxide 1%; Wound Healing.

## INTRODUCCIÓN

El cierre de heridas cutáneas implica complejos mecanismos tisulares como hemostasia, inflamación, reepitelización, formación de tejido de granulación, y remodelación al final<sup>1-4</sup>. Estos eventos requieren coordinación de varios tipos celulares y proteínas de matriz extracelular que controlan los distintos estadios del proceso de reparación<sup>1,4</sup>. Las diluciones de Peróxido de Hidrógeno hasta al 6% están generalmente reconocidas como seguras por las principales agencias sanitarias del mundo para su uso y ha sido utilizado como agente antiséptico y antibacteriano<sup>5-9</sup>. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> obtenido por primera vez en 1818, actualmente usado como antiséptico tópico al 3% en los establecimientos del MINSA y ESSALUD<sup>10</sup>, siendo uno de los más usados para limpieza de heridas, prevención de infección, hemostasis, y remover tejido necrótico<sup>11</sup> por su efervescencia que provee el efecto removedor<sup>12</sup> además incrementa el flujo sanguíneo en áreas isquémicas<sup>5</sup> y no retarda la reepitelización<sup>6</sup>. En nuestro medio no existe registro de uso de peróxido a bajas concentraciones, tampoco descripciones de seguimiento histológico seriado del efecto de uso tópico de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1%, ni la concentración a la cual tenga un efecto óptimo que beneficie la cicatrización

conservando su poder antiséptico, pues parece tener efecto positivo como estimulación de factor de crecimiento de endotelio vascular, inducción de proliferación de fibroblastos y colágeno pero efectos negativos como citotoxicidad, inhibición de la migración de queratinocitos alteración de remodelado de queloide y apoptosis dependiendo de la concentración<sup>11</sup>, también tendría impacto en la aceleración y mejor curación de heridas operatorias por diferentes causas, o distintas lesiones en las que para su manejo se requiera mejorar la capacidad corporal y de la piel para su regeneración y curación, con el presente trabajo se pretende demostrar la utilidad tópica de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 1% en el proceso de cicatrización y así modificar la forma y concentración que se usa actualmente siendo de bajo costo respecto a otros productos que se usan con el mismo fin. El presente trabajo pretende demostrar si la aplicación tópica de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 1% favorece el proceso de cicatrización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental.

Material. Se usaron 30 ratas singénicas Wistar hembras de 200-300g de peso, edad similar (6-8 meses), sanas, luego fueron

puestas en jaulas individuales bajo las mismas condiciones ambientales y recibieron el mismo tipo de alimentación con agua a libre demanda.

## TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO

**Heridas:** Previa antisepsia del área con yodopovidona al 10% en un área de 4x3 mm de 3mm de profundidad aproximadamente, con bisturí estéril se procedió a realizar las heridas. Se usó 30 ratas divididas en dos grupos de 15, en el primer grupo en cada rata se hizo 3 heridas (herida control, placebo y experimental) para el seguimiento macroscópico y medición de la resistencia de la cicatriz. El segundo grupo se subdividió en tres grupos de 5 ratas (control, placebo y experimental), a cada rata se le realizó 5 heridas para las biopsias; haciendo un total de 120 heridas. Al grupo control no se le aplicó ningún tratamiento y al grupo placebo se le aplicó agua pura.

**Aplicación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 1%:** La solución al 1 % fue preparada por dilución 13, agregando 2 volúmenes de agua pura a una solución base al 3% (0,88molar), justo antes de cada aplicación, concentración cercana a 293 miliMolar (1%), dicha solución se aplicó con un gotero (aproximadamente 0,1ml) iniciando a las 4 horas de realizada la herida y cada 8 horas durante 10 días.

**Evaluación macroscópica:** se realizó diariamente con registro fotográfico perpendicular a 10 cm de distancia de la herida con una cámara digital (Casio exilim ex-z37, Casio computer Inc., china), la evaluación de las variables macroscópicas : edema, sensibilidad al contacto, descarga, granulación y reepitelización usando un sistema score de 0-4 (subjetivo: 0-ausente, 1-leve, 2-moderado,3- evidente, 4-excesivo) y se realizó a 10 aumentos son software CanvasTM12(ACDSEE inc, Miami, FL ,USA), además se midió del área de la herida usando el mismo software y así la velocidad de cierre por día (mm/día) para determinar la velocidad de migración de queratinocitos.

**Biopsia y procesamiento de la muestra:** a los días 2, 4, 6, 8, 10; se realizó una biopsia de la herida completa rodeada por piel sana, de todo el espesor de epidermis y dermis por debajo de la herida. El material biopsiado se conservó en formol 10%, luego se realizaron los cortes histológicos de 5 micras de espesor según técnica habitual con parafina, la tinción de las láminas obtenidas fue Hematoxilina-Eosina.

**Evaluación microscópica:** se realizó usando un microscopio digital Motic BA 200, la captura de imágenes con software Motic Image Plus 2,0, a 100X para el conteo de densidad de queratinocitos, neutrófilos por área en micras 2, y a 40X para angiogénesis, recolectándose estos datos en fichas, del conteo de 10 campos de las láminas por cada grupo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado en variables cuantitativas usando ANOVA (Análisis de Varianza) seguido de tukey-kramers, kruskal-wallis; test de comparación múltiple; tests de varianza con corrección de bonferroni, y para variables cualitativas el chi cuadrado con software SPSS v 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)

## DISCUSIÓN

Macroscópicamente se encontró diferencias significativas en los aspectos evaluados como edema con diferencia evidente en día 10 (figura 1), también se notó diferencias significativas en el tejido de granulación día 6,8 y 10 (figura 1), las heridas del grupo experimental están totalmente reepitelizadas al 10° día (figura 1); en cuanto a la sensibilidad a estímulo doloroso y presencia de descarga no se encontró diferencias significativas entre los grupos. Estos hallazgos en conjunto muestran que las heridas del grupo experimental (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 1%) tienen significativamente mejor evolución macroscópica y son resultados similares a usar crema de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1% dos veces al día, la

# Edwin Flavio Merma Zuniga

**Tabla 1**

Evaluación macroscópica de la velocidad de migración de queratinocitos, a través de la medición del la reducción del área de la herida en los grupos: Control, Placebo y Experimental (días 1, 2, 4, 6, 8 y 10).

Día	Área	Control	Placebo	Experimental	ANOVA(valor P)
1	$\bar{x} \pm S$ de herida (mm <sup>2</sup> )	6,01 ±2,41	5,96 ±6,06	5,73 ±2,71	F= 0,0937 ( 0.911)
	Residual %	100%	100%	100%	
2	$\bar{x} \pm S$ de herida (mm <sup>2</sup> )	4,90 ±3,20	3,33 ±4,31	2,79 ±3,67	F= 4,87 (0,013)
	Residual %	81,53 %	55,87 %	48,69 %	
4	$\bar{x} \pm S$ de herida (mm <sup>2</sup> )	4,01 ±3,01	2,35 ±3,83	1,24 ±0,90	F=11,32 (0,014)
	Residual %	66,72 %	39,42 %	21,64 %	
6	$\bar{x} \pm S$ de herida (mm <sup>2</sup> )	2,59 ±1,30	1,13 ±0,66	0,53 ±0,20	F=23,52 (<0,001)
	Residual %	43,09 %	18,95 %	9,24 %	
8	$\bar{x} \pm S$ de herida (mm <sup>2</sup> )	1,61 ±1,21	0,80 ±0,46	0,25 ±0,02	F=12,52 (<0,001)
	Residual %	26,78 %	13,42 %	4,36 %	
10	$\bar{x} \pm S$ de herida (mm <sup>2</sup> )	0,62 ±0,33	0,23 ±0,03	0,03 ±0,00	F=11,52 (P<0,001)
	Residual %	10,31 %	3,85 %	0,52 %	

Nota: se midieron 15 heridas por grupo.

**Tabla 2**

Evaluación microscópica de densidad celular de queratinocitos por cada 1000 micras cuadradas en grupo Control, Placebo y Experimental (días 6,8 y 10).

Día Grupo	6		8		10	
	Promedio*	Varianza	Promedio*	Varianza	Promedio*	Varianza
CONTROL (C)	1,278	0,12	2,60	1,36	1,56	0,164
PLACEBO (P)	1,153	0,02	1,32	0,29	1,43	0,076
EXPERIMENTAL (E)	2,402	0,73	2,14	0,44	2,36	0,407

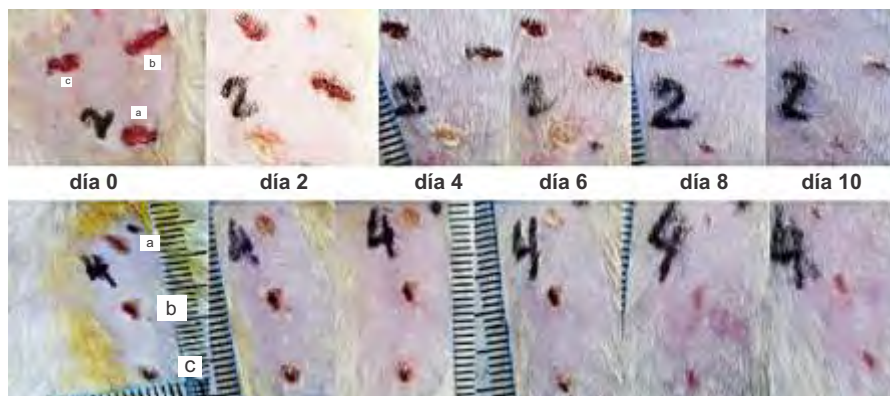
\*Promedio en células/1000<sup>2</sup>.

Diferencia E/C: P < 0,007      P = 1      P = 0,003  
 Diferencia E/P: P < 0,001      P = 0,2      P = 0,001

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas los días 6, 8 y 10 en el análisis con ANOVA F=13,17 y valor crítico de F=3,44. Con índice de confianza de 95%, en la comparación múltiple de Bonferroni y tukey se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimental/control y entre experimental/placebo.

**Figura 1**

Evaluación macroscópica del Edema, sensibilidad, tejido de granulación, reepielización, y descarga en los grupos: Control, Placebo y Experimental (Ratas 2 y 4).



Herida con tratamiento experimental (a), control (b) y placebo (c).

El edema en el grupo experimental fue menor con diferencia estadísticamente significativa el día 10 ( $X^2 = 21,8$   $p < 0,01$ ), hubo mayor tejido de granulación en herida experimental estadísticamente significativa desde el día 6 ( $X^2 = 14,6$   $P = 0,006$ ), la reepitelización fue más evidente en el grupo experimental y estadísticamente significativa desde el día 6 ( $X^2 = 16,57$   $P < 0,001$ ).

Es importante considerar que tener 3 heridas de similares características con distinto tratamiento en un mismo espécimen vuelve constantes variables tan importantes como estado nutricional, inmunológico y genético.

misma que también redujo la colonización bacteriana en úlceras de 6 cm de diámetro<sup>14</sup>. En el presente trabajo no se presentaron infecciones de las heridas en ningún grupo, esto probablemente debido al tamaño reducido de las heridas 4 por 3 mm; por lo tanto no se hubiese podido evaluar el efecto antiséptico del  $H_2O_2$  1%. Las heridas tratadas con Peróxido de Hidrogeno 1% tópico cada 8 horas, curan significativamente más rápido que las tratadas con agua y las que no tuvieron tratamiento (tabla 1). Este resultado es similar al encontrado por Tóth y cols<sup>14</sup> con la aplicación de crema de  $H_2O_2$  1%. En varios estudios se ha demostrado que el peróxido endógeno participa en vías de señalización para la expresión de factores de crecimiento<sup>15-18</sup> a nivel de MEK, ERK1 y 2 con lo cual activa la vía MAPK aumentando la expresión de dichos factores de crecimiento, estas vías también pueden ser activadas por  $H_2O_2$  exógeno; por fosforilación a nivel de ERK-2 para la proliferación normalmente activada por KGF y p38 MAPK para la migración normalmente activada por HGF<sup>16-20</sup>; aplicado tópicamente, el  $H_2O_2$  puede mantener estas vías activadas hasta por 8 horas<sup>15</sup>, el uso tópico in vitro de  $H_2O_2$  a bajas concentraciones entre 20 y 60 microMolar favorece la proliferación de células epiteliales, su migración y adhesión in vivo a 400 microMolar favorece la curación de heridas de córnea<sup>19</sup>. Nosotros usamos una concentración mil veces mayor (293 miliMolar) pero la aplicamos sobre un epitelio estratificado queratinizado y un área de herida cubierto por una costra donde el efecto de barrera y la presencia de enzimas como la catalasa y superóxido dismutasa disminuyen considerablemente su concentración como lo reportan Valko y cols<sup>18</sup>. También se debe tener en cuenta que

no buscamos sólo el efecto que activa vías de proliferación celular; sino, el de mantener sus propiedades antisépticas. La densidad de queratinocitos fue significativamente mayor en el grupo tratado con  $H_2O_2$  al 1% (tabla 2) que indicaría que existe mayor proliferación de queratinocitos probablemente por la vía anteriormente descrita<sup>19,22,34,35</sup>.

La velocidad de migración de queratinocitos teóricamente sería mayor en las heridas tratadas con  $H_2O_2$  al 1%, considerando que el cierre de estas heridas es significativamente más rápido (tabla 1); sin embargo, consideramos que la mejor manera de evaluar la migración sería en cultivo celular monocapa, tal como hicieron Pan y cols.<sup>19</sup>, para demostrar que el  $H_2O_2$  al 20 micromolar mejora la migración de queratinocitos. Además debemos tener en cuenta que el cierre de las heridas no sólo depende de la migración; sino también de la proliferación de los queratinocitos.

Finalmente el tratamiento de las heridas ha variado a lo largo de la historia desde el uso de polvo de rosas, distinto tipo de hierbas, soluciones tópicas simples como alcohol, alcohol yodado,  $H_2O_2$  al 3%, y actualmente los vendajes de heridas de tipo no adherente, absorbente, oclusivo, oclusivo biológico, cremas, aceites, soluciones con antibacterianos, enzimas y lo último en tratamientos con factores de crecimiento de aplicación tópica como el KGF-2, PDGF, uso de adenovirus como vectores para insertar genes de VEGF-C, oxígeno hiperbárico y presión negativa<sup>1</sup>. La variedad de tratamientos actuales es amplia y de uso específico; el presente trabajo demuestra un uso más adecuado de  $H_2O_2$ , compuesto conocido desde 1818 y que sólo hace 10 o



## Edwin Flavio Merma Zuniga

15 años se viene investigando como mediador en la activación de vías de proliferación, migración celular entre otros; cuando es aplicado a baja concentración. A la fecha existen múltiples estudios in vitro y algunos in vivo donde se ha demostrado dicho efecto, los resultados hallados en este trabajo concuerdan con ellos.

### CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que la aplicación tópica de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en solución al 1% favorece la curación de heridas agudas en piel de ratas a través del incremento de migración y proliferación de queratinocitos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Sabiston T., Textbook of Surgery ,19th ed , Philadelphia, PA ,USA - 2012 - Saunders, An Imprint of Elsevier
- 2) Cummings F., Otolaryngology Head & Neck Surgery, 5th ed.; Philadelphia, PA ,USA, 2010 - Mosby, An Imprint of Elsevier.
- 3) Singer A., Cutaneous Wound Healing, new England journal of medicine September 2, 1999, pag 738, ©1999, Massachusetts Medical Society
- 4) Robbins and Cotran , Pathologic Basis of Disease ,Professional, Edition 8th ed, Philadelphia, PA, USA,, -2009 - Saunders, An Imprint of Elsevier.
- 5) Tur E, Bolton L, Constantine BE. Topical hydrogen peroxide treatment of ischemic ulcers in the guinea pig: Blood recruitment in multiple skin sites. JAAD 1995;33(2:1):217-21
- 6) Lineaweaver W, Howard R, Soucy D, et al. Topical antimicrobial toxicity. Arch Surg 1985;120(3):267-70
- 7) U.S. Food and Drug administration, department of health & Human services,2012, disponible en : www.fda.org
- 8) Perry, D.M.; McGrouther, DA.; Bayat, A. Current Tools for Noninvasive Objective Assessment of Skin Scars. Plastic & Reconstructive Surgery. 126(3):912-923,September 2011
- 9) Gruber RP, Vistnes L, Pardoe R. The effect of commonly used antiseptics on wound healing. Plast Reconstr Surg 1975;55(4):472-6
- 10) Barrientos Tejada y cols(Comité de Bioseguridad INS), Bioseguridad En Laboratorios De Ensayo Biomedicos Y Clinicos,Ed 18,Biblioteca Nacional del Peru, Lima-Peru, 2005, www.ins.gob.pe
- 11) Wasserbauer S , Hydrogen peroxide and wound healing: a theoretical and practical review for hair transplant surgeons. - Dermatology Surgery -01-JUN-2008; 34(6): 745.
- 12) Rodeheaver GT. Wound cleansing, wound irrigation, wound disinfection. In: Krasner D, Kane D. Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals, Second Edition. Wayne, PA: Health Management Publications, Inc., 1997:97-108.
- 13) E. Trabal, Estabilidad y descomposición de las disoluciones de peróxido de hidrógeno, Instituto de Investigación Textil, universidad politécnica , 1974, España[http://www.upc.edu/unitat/fitxa\\_unitat.php?id\\_unitat=150&lang=esp](http://www.upc.edu/unitat/fitxa_unitat.php?id_unitat=150&lang=esp)
- 14) Tóth T, Broström H, Båverud V, Emanuelson U, Bagge E, Karlsson T, Bergvall K., Evaluation of LHP® (1% hydrogen peroxide) cream versus petrolatum and untreated controls in open wounds in healthy horses: a randomized, blinded control study.Acta Veterinaria Scandinavica. 2011 Jun 30;53:45
- 15) Loo AE, Ho R, Halliwell B. Mechanism of hydrogen peroxide-induced keratinocyte migration in a scratch-wound model 2011 Aug 15;51(4):884-92. Epub 2011 Jun 12.
- 16) Schreml S, Landthaler M, Schäferling M, Babilas P, A new star on the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> horizon of wound healing Experimental Dermatology. 2011 Mar;20(3):229-31. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01195.x
- 17) Thannickal V. and Barry L.; Reactive oxygen species in cell signaling , Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279:L1005-L1028, 2000, Boston, Massachusetts 02111 USA
- 18) Valko M. et al; Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease; IJBCB, 0.1016/j.biocel.2006.07.001, © 2006 Elsevier.
- 19) Pan Q, Qiu WY, Huo YN, Yao YF, Lou MF, Low levels of hydrogen peroxide stimulate corneal epithelial cell adhesion, migration, and wound healing. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2011 Mar 25;52(3):1723-34. Print 2011 Mar.
- 20) Guru-Dutt Sharma, p38 and ERK1/2 Coordinate Cellular Migration and Proliferation in Epithelial Wound Healing, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY; Vol. 278, No. 24, Issue of June 13, pp. 21989–21997, 2003, U.S.A

# Efecto del ácido acetilsalicílico y paracetamol sobre la hidrofobicidad del moco gástrico de ratas evaluado a través del valor de su constante dieléctrica.

Effect of aspirin and paracetamol on the hydrophobicity of gastric mucus rats evaluated through its dielectric constant value.

Guillermo Ángel Herrera-Chávez<sup>1</sup>, Fernando Allende-Apaza<sup>1</sup>,  
Víctor Raúl Aguilar-Apaza<sup>1</sup>, Vanessa Arcana-Catachura<sup>1</sup>, Edson Carhuapoma-Loza<sup>1</sup>,  
Óscar Moreno-Loaiza<sup>1</sup>, Azael Paz-Aliaga<sup>1</sup>

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el efecto del de Ácido Acetilsalicílico (AAS) y paracetamol en la hidrofobicidad de la mucosa gástrica. **Material y métodos:** se utilizaron 21 ratas wistar, las cuales fueron puestas en ayuno antes de los experimentos. Se dividió en tres grupos que recibieron 2ml de diferentes tratamientos: grupo control (ClNa 0,9%), grupo AAS (8,5 mg/kg), y grupo paracetamol (18 mg/kg). Los animales fueron sacrificados después de recibir el tratamiento y se procedió a separar el moco gástrico para calcular su constante dieléctrica. Utilizamos la prueba ANOVA para comparar los grupos. **Resultados:** Las constantes dieléctricas de las mucosas ( $K:10-4 \pm EE$ ) fueron de:  $1236,88 \pm 44,94$ ;  $928,87 \pm 101,43$  y  $1088,79 \pm 106,28$ , para los grupos control, AAS y paracetamol respectivamente. La prueba ANOVA demostró diferencia significativa entre el grupo AAS versus el control ( $P < 0,05$ ). **Conclusión:** el AAS disminuye la hidrofobicidad del moco gástrico de ratas, en mayor medida que el paracetamol.

### PALABRAS CLAVE:

Moco gástrico, hidrofobicidad, ácido acetyl salicílico, paracetamol.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the effect of acetylsalicylic acid (ASA) and paracetamol in the hydrophobicity of the gastric mucosa. **Methods:** 21 Wistar rats were used, which were put in fasting before the experiments. They were divided into three groups receiving different treatments 2ml: control group (0,9% NaCl), ASA group (8,5 mg / kg) and paracetamol group (18 mg / kg). The animals were killed after receiving treatment and the gastric mucus was separated to calculate its dielectric constant. ANOVA test was used to compare the groups.

**Results:** The dielectric constants of the mucous membranes ( $K \cdot 10^{-4} \pm SE$ ) were:  $1236,88 \pm 44,94$ ;  $928,87 \pm 101,43$  and  $1088,79 \pm 106,28$ , for control, AAS and paracetamol groups respectively. The ANOVA test showed significant difference between ASA group versus the control ( $P < 0, 05$ ). **Conclusion:** The administration of aspirin in rats decreases the hydrophobicity of the gastric mucus more than paracetamol.

### KEYWORDS:

Rancidity.

1. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

Correspondencia 

Oscar Moreno-Loaiza  
oscarm15@hotmail.com Teléfono: 054-222686

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente la mitad de los pacientes que consumen crónicamente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tienen erosiones gástricas y la mitad de ellos llegan a úlcera gástrica<sup>1</sup>. El consumo de los AINEs está asociado con un elevado riesgo de morbi-mortalidad por hemorragia digestiva alta (HDA). En Lima se reportó un 49% de gastropatía inducida por AINES; de los cuales, el 52% presentaron HDA.

Los AINEs causan injuria gástrica tanto por factores locales como sistémicos que alteran las propiedades de la mucosa gástrica, y en especial, del moco gástrico .

El moco gástrico se distribuye en dos capas: una superficial y otra profunda. La capa profunda sólo se puede separar mediante medios químicos, y es la más importante en la protección gástrica. Ésta capa está formada por glicoproteínas, mucinas, lípidos y agua. Uno de los lípidos principales, es el fosfolípido fosfatidil colina; el cual, al poseer una porción hidrófoba, protege a la mucosa gástrica de la retrodifusión del ácido clorhídrico (HCl). Diversos autores han planteado que el ácido acetilsalicílico y los ácidos biliares disminuyen la hidrofobicidad de la mucosa gástrica. Dicha disminución, concuerda con el daño producido por AAS y HCl.

El método más utilizado para evaluar la hidrofobicidad del moco gástrico fue el propuesto por Hills BA et al. basado en medir el ángulo de contacto entre una gota de agua y la superficie mucosa. Sin embargo, este método realiza la evaluación sobre la capa más superficial del moco gástrico, siendo este de menor importancia para la protección de la mucosa. Por ello Paz-Aliaga A et al. propusieron que la medida de la capacitancia de un condensador de placas, empleando como dieléctrico la capa profunda del moco gástrico, puede ser usada como índice de la hidrofobicidad en base al cálculo de su constante dieléctrica.

La capacitancia se define como la capacidad de un condensador para mantener almacenada una carga eléctrica entre sus placas. La capacitancia de un condensador de placas depende de tres factores: el área de sus placas, la distancia entre estas y la constante dieléctrica del material que se ubique entre ellas (dieléctrico). Entendiéndose por constante dieléctrica a la capacidad de mantener separadas la carga eléctrica de cada placa. Así, un dieléctrico menos aislante, permite el paso de mayor cantidad de electrones de una placa a otra (lo que induce la descarga del condensador) presentando en consecuencia una constante dieléctrica menor. En cambio, un dieléctrico aislante será menos permisivo al paso de los electrones presentando una constante dieléctrica mayor.

Basada en este principio, Chara B. (2009) demostró el incremento de la hidrofobicidad del moco gástrico a mayores concentraciones de fosfatidil colina, un constituyente del moco gástrico, con el correspondiente incremento de su constante dieléctrica. Observando igualmente que el área de mucosa gástrica lesionada con HCl, era inversamente proporcional al valor de la constante dieléctrica del moco.

Dado que no se conoce cómo Paracetamol y AAS alteran el valor de la constante dieléctrica del moco gástrico, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento con AAS y paracetamol sobre la hidrofobicidad del moco gástrico, evaluado a través de este nuevo método.

## MATERIAL Y MÉTODOS

1. Animales de experimentación y tratamiento.

Se utilizaron estómagos de 21 ratas de la especie *Rattus norvegicus* variedad albina wistar, de 3 a 4 meses de edad, criadas en el bioterio del Centro de Investigación y Desarrollo Científico (CIDEC) de la Facultad de Medicina de la Universidad

Nacional San Agustín. Se usaron jaulas con cama de viruta, agua y alimento *ad libitum* y ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Su alimentación se basó en NICOVITA® para mantenimiento. Las ratas fueron puestas en ayuno 24 horas antes de ser estudiadas. Se distribuyó a los animales de forma aleatoria en 3 grupos según el tipo de tratamiento, el cual fue aplicado sólo una vez para evaluar el efecto agudo de estos fármacos: Control, recibió un placebo NaCl al 0,9%. El segundo grupo recibió ácido acetilsalicílico (8,5 mg/Kg) y el tercero, paracetamol (18 mg/Kg). Las dosis aplicadas corresponden a las dosis antiinflamatorias para ratas de dichos fármacos. Se administró las sustancias mediante una sonda vía orogástrica disueltas en 2 ml de solución fisiológica (NaCl 0,9%).

## 2. Obtención del moco gástrico

Los animales fueron sacrificados dos horas después de administrado el tratamiento mediante contusión cervical y se procedió a extraer los estómagos, los cuales fueron sumergidos en solución Krebs-Hensleit (KH) compuesta por (mM): NaCl 115; KCl 4,6; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2; SO<sub>4</sub>Mg 1,2; CaCl<sub>2</sub> 2,5; NaHCO<sub>3</sub> 25; Glucosa 11. Siguiendo el método de Corne, cada estómago fue procesado individualmente; se realizó un corte a nivel de la curvatura mayor y se limpiaron los detritus y restos alimenticios con un chorro fino de solución KH. Posteriormente se cortó la porción glandular del estómago en círculos de aproximadamente 2 cm de diámetro, los cuales fueron puestos en un tubo de ensayo al que se agregó 5 ml de MgCl 0,5 M. Se dejaron los tubos durante 3 horas con agitación intermitente, luego se extrajeron los pedazos de mucosa gástrica de los tubos. Se procedió a agregar 2 ml de Éter dietílico y se centrifugó a 3000 rpm durante 30 minutos. Se descartó el sobrenadante y el precipitado fue reconstituido con 2 ml de etanol 70%.

## 3. Medición de la Hidrofobicidad y Cálculo de la Constante Dieléctrica

Medimos la capacitancia de un condensador construido con dos placas de acero, de 10 cm<sup>2</sup> de área, con una separación de 0,1 cm. El dieléctrico fue 1 ml de moco gástrico resuspendido en etanol 70%. Para medir la capacitancia se utilizó un multímetro PRASEK PR-71b con conexión a computadora y su respectivo software. La capacitancia se midió como microfaradios (µF). Registramos los datos durante 10 minutos y se tomó el valor más estable en el tiempo de medición de la capacitancia. Para calcular la constante dieléctrica se reemplazó en la fórmula:

$$K = \frac{C \cdot d}{A \cdot \epsilon_0}$$

Donde K es la constante dieléctrica. C es la capacitancia. D es la distancia entre las placas. A es el área de las placas, y E<sub>0</sub> es la constante dieléctrica del vacío 8,85 pF/m.

Para facilitar la lectura de los gráficos, los valores se expresan como  $K \cdot 10^{-4}$

## 4. Análisis Estadístico

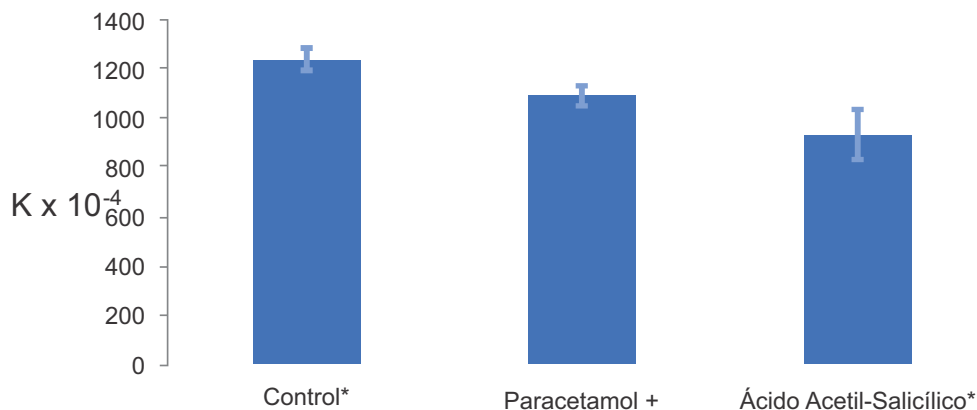
Los resultados se analizaron con el programa SPSS v. 15,0. Los datos son expresados como Media ± Error estándar. Una vez realizada la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov y comprobada la homocedasticidad de los datos (test de Levene), se procedió a utilizar la prueba ANOVA y el post-test de comparaciones múltiples de Bonferroni. Se tomó como significativo el valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La constante dieléctrica de las mucosas fue ( $K \times 10^{-4}$ ): 1236,88 ± 44,94; 928,87 ± 101,43 y 1088,79 ± 106,28, para los grupos control, tratamiento con AAS y Paracetamol respectivamente. La prueba ANOVA demostró diferencia significativa entre los grupos estudiados ( $p < 0,05$ ).



Figura 1. Constante dieléctrica (K) del moco gástrico de rata.



\* Diferencia estadística significativa entre los grupos Control y AAS.  $p < 0,05$  (Bonferroni)

+No se encontró diferencia estadística entre el grupo tratado con Paracetamol y el Control o el grupo AAS.  $p > 0,05$  (Bonferroni)

## DISCUSIÓN

En la figura 1 observamos que el valor de la constante dieléctrica del moco gástrico varía significativamente entre el grupo control y el grupo tratado con AAS. Así mismo, observamos que no existió diferencia significativa entre el grupo tratado con paracetamol y los grupos control y AAS. Estos resultados nos indican que existe disminución de la hidrofobicidad del moco gástrico en el grupo tratado con AAS; sin embargo, esta disminución en la hidrofobicidad no llega a ser significativa en el grupo tratado con paracetamol. La ausencia de diferencia significativa entre paracetamol y los otros grupos, podría ser interpretada como una leve disminución de hidrofobicidad, la cual no llega a ser marcada como en el caso de AAS.

Hills et al. describieron una reducción de la hidrofobicidad en mucosas gástricas tratadas con AAS<sup>6</sup>. Esto se debe a que la COX-1 es la isoforma de ciclooxigenasa más importante en la regulación del espesor y concentración de fosfolípidos y glicoproteínas del moco gástrico<sup>15, 16</sup>. La inhibición de esta enzima disminuye los niveles de prostaglandinas, en especial, de prostaglandina E, que se encarga de regular el flujo sanguíneo, espesor e

hidrofobicidad de la mucosa gástrica<sup>5,7,17</sup>.

Galunska et al. describieron que el paracetamol tiene un rol protector contra la lesión de la mucosa gástrica en ratas<sup>18</sup>.

Ésta protección no está asociada a incrementos del flujo sanguíneo o mayor producción de prostaglandinas por la mucosa<sup>19</sup>. La figura 1 muestra que el paracetamol disminuye en poca cantidad los valores de hidrofobicidad. Esto indica que el mecanismo por el cual el paracetamol ejercería la protección gástrica descrita por Galunska et al. es independiente además de la calidad del moco gástrico; siendo necesario profundizar estudios al respecto.

Los resultados encontrados en el presente estudio, con el método de Paz-Aliaga A. et al. concuerdan con lo expuesto por otros autores. Esto demuestra la necesidad de mejorar la hidrofobicidad del moco gástrico en pacientes que reciben AINEs. Al respecto se han ideado diversas estrategias, como la adición a los AINEs de moléculas donadoras de óxido nítrico<sup>20</sup>, o la asociación de AAS con fosfolípidos como fosfatidilcolina<sup>21</sup>.

Una limitación de este estudio, es que no se

determinó la cantidad total de moco en cada muestra. Debido a que la constante dieléctrica varía de acuerdo a la cantidad y calidad del dieléctrico (en este caso moco gástrico), resaltamos la importancia de ajustar la cantidad de moco para cada muestra en estudios posteriores, a fin de evaluar únicamente la hidrofobicidad de este.

En conclusión el AAS disminuye la hidrofobicidad del moco gástrico de ratas, en mayor medida que el paracetamol.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAINE, L., Approaches to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in the High-Risk Patient. *GASTROENTEROLOGY*, 2001. 120: p. 594-606.
2. Wolfe, M.M., D.R. Lichtenstein, and G. Singh, Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med*, 1999. 340: p. 1888-1899.
3. Laytén, G.S., et al., Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. *Rev. gastroenterol. Perú*, 2006. 26(1): p. 13-20.
4. Phillipson, M., et al., The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxtamucosal pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002. 282(2): p. g211-g219.
5. Phillipson, M., et al., The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *AJP - GI*, 2008. 295(4): p. G806-G812.
6. Hills, B.A., B.D. Butler, and L.M. Lichtenberger, Gastric mucosal barrier: hydrophobic lining to the lumen of the stomach. *Am J Physiol.*, 1983. 244(5): p. g561-8.
7. Lichtenberger, L., J. Romero, and E. Dial, Surface phospholipids in gastric injury and protection when a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (Coxib) is used in combination with aspirin. *British Journal of Pharmacology*, 2007. 150: p. 913-919.
8. Nardone, G., et al., Phospholipid composition of human gastric mucosa: a study of endoscopic biopsy specimens. *Gut*, 1993. 34: p. 456-460.
9. Wallace, J.L., Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? *Physiol rev*, 2008. 88(4): p. 1547-1565.
10. Barrada, C.L.C., Determinación de la hidrofobicidad del moco producido por la mucosa gástrica de ratas, mediante el cálculo de su constante dieléctrica. 2008, Universidad Nacional San Agustín: Arequipa, Peru.
11. Paz-Aliaga, A., J.M. Tejada, and J.C. Noguera, Incremento de la calidad del moco producido por la mucosa gástrica, debido a la acción del rocoto arequipeño (*Capsium pubescens*) en un modelo de úlcera experimental en ratas, como alternativa en la prevención de la gastritis crónica. *Diagnóstico*, 2003. 42(3).
12. Serway, R.A. and J.W. Jewett, *Physics for scientists and engineers*. Vol. 6. 2003: Brooks Cole. 795-894.
13. Spector, W.S., *Handbook of biological data*. 1 ed, ed. D.o.B.a.A.T.N.a.o.S.T.n.r. council. Vol. 1. 1956, Ohio.
14. Corne, S., S. Morrissey, and R. Woods, Proceedings: A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol.*, 1974. 242(2): p. 116P-117-P.
15. Akiba, Y., et al., Dynamic regulation of mucus gel thickness in rat duodenum. *AJP - GI*, 2000. 279(2): p. g437-g447.
16. Baumgartner, H.K., et al., Cyclooxygenase 1 is required for pH control at the mouse gastric surface. *Gut*, 2004. 53: p. 1751-1757.
17. McQUEEN, S., et al., Gastric and duodenal surface mucus gel thickness in rat: effects of prostaglandins and damaging agents. *AJP - GI*, 1983. 245(3): p. G388-G393.
18. GALUNSKA, B., et al., EFFECTS OF PARACETAMOL AND PROPACETAMOL ON GASTRIC MUCOSAL DAMAGE AND GASTRIC LIPID PEROXIDATION CAUSED BY ACETYLSALICYLIC ACID (ASA) IN RATS. *Pharmacological Research*, 2002. 46(2): p. 141-148.
19. Ota, S., et al., Cytoprotective effect of acetaminophen against taurocholate-induced damage to rat gastric monolayer cultures. *Digestive Diseases and Sciences*, 1988. 33(8): p. 938-944.
20. Holm, L., M. Phillipson, and M.A. Perry, NO-flurbiprofen maintains duodenal blood flow, enhances mucus secretion contributing to lower mucosal injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002. 288(5): p. g1090-g1097.
21. Cryer, B., et al., Low-Dose Aspirin-Induced Ulceration Is Attenuated by Aspirin – Phosphatidylcholine: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*, 2010. 106(2): p. 272-7.



# Quistes del Seno Renal: Reporte de un Caso

Renal Sinus Cyst:  
Case Report

Adán Bahamondes Palacios<sup>1</sup>, Eduardo Corso del Carpio<sup>1</sup>

## Resumen

Paciente mujer de 67 años, consulta porque en una ecografía le han detectado "hidronefrosis" bilateral. Se pide una nueva ecografía, cuyo informe menciona ectasia bilateral, una siguiente ecografía, (con el mismo especialista), esta vez informa la presencia de "quistes renales". Ante la falta de definición clínica se solicita TAC, y se hace el diagnóstico finalmente de Quistes del Seno Renal. En base a ello se realiza una somera revisión del tema.

**PALABRAS CLAVE:**

Quiste renal, hidronefrosis.

## Abstract

A 67 year old woman came to the private practice with a kidney ultrasound that showed bilateral hydronephrosis. A new ultrasound was asked and this time the radiologist concluded that it was a case of bilateral ectasia. A next ultrasound was made by the same physician this time was informed as renal cyst. As the diagnosis could not be defined, the patient underwent renal CT and finally made the diagnosis of Renal Sinus Cyst. Based on that we make a case review.

**KEYWORDS:**

Renal cyst, hydronephrosis.

---

1. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú

Correspondencia 

Adán Bahamondes Palacios  
bapaa@hotmail.com Cel. 959696616



## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 67 años de edad, profesión enfermera, que acude a la consulta, 25 octubre del 2011, manifestando que cree estar delicada de salud, porque en una ecografía, le han encontrado hidronefrosis bilateral. Síntoma actual.- Ninguno.

## HISTORIA ANTERIOR

Sufre de infección urinaria, que se repite 2 a 3 veces al año, rara vez fiebre baja, nunca hematuria macroscópica, la controlan regularmente en el seguro social.

## ANTECEDENTES PERSONALES

Operada de amígdalas a los 18 años. Hijos tres, dos mujeres, un varón. Menopausia a 48 años. Madre de 94 años viva, padre falleció a los 84 años de cáncer de pulmón. Un hermano, dos hermanas, todos han tenido cálculos renales; una hermana tiene quistes en hígado, (ecográficamente de carácter benigno).

Paciente de contextura algo robusta, con acúmulos de tejido adiposo en varias zonas del cuerpo (sub-maleolares, huecos poplíteos, brazos). Cabeza, cuello, tórax, abdomen y extremidades sin particularidades, no edemas, neurológico negativo. Presión arterial 130/85, pulso 80 x min., regular, talla 160 m, peso 66 kg.

Trae a consulta los siguientes análisis: Hb 14 gr %, leucocitos 5,700 mm, (fórmula normal); creatinina 0,79 mg/dl, ácido úrico 4,5 mg/dl, proteínas totales 7,3 gr/dl, albúminas 5,3 y globulinas 2,24 gr/dl, Ca 9,04 mg /dl; proteinuria de 24 hs 116 mg, volumen de orina 2,900 ml; orina pH 5, densidad 1010, leucocitos 1-2 /c; urocultivo negativo; colesterol 217 mg/dl, cHDL 61mg/dl, cLDL 136 mg/dl, triglicéridos 102 mg/dl, glucosa 78 mg /dl. Se repitió examen completo de orina, varias veces, siendo normales; último urocultivo 24 agosto 2012 negativo. Revisando datos tiene ecografía abdominal desde el 2007 y 2009 con informe de ectasia renal bilateral y quistes hepáticos.

En la Imagen 1 se aprecia la hidronefrosis

bilateral que fue el motivo de consulta.



Figura 1: Ecografía renal bilateral (26 de julio 2011).

Frente a esta primera ecografía se solicitó una segunda ecografía, el 28 de octubre del 2011, donde también se informa de ectasia bilateral renal, (Imagen 2) y los exámenes como se indica en la historia no mostraban nada de riesgo, se programó estudios, de BK en orina, y otros y la paciente seguía en observación.



Figura 2 a y b: Ecografía renal bilateral mostrando ectasia (28 de octubre 2011)

Se solicita una nueva ecografía el 3 de mayo de 2012 (Imagen 3) cuyo informe fue de “quistes renales”.



Figura 3 a y b: Ecografía renal bilateral con ectasia bilateral. (03 mayo 2012)

Ante esta nueva situación, no bien definida, desde el punto de vista clínico, se decide solicitar tomografía helicoidal multicorte con reconstrucción de aparato urinario. (Imagen 4)

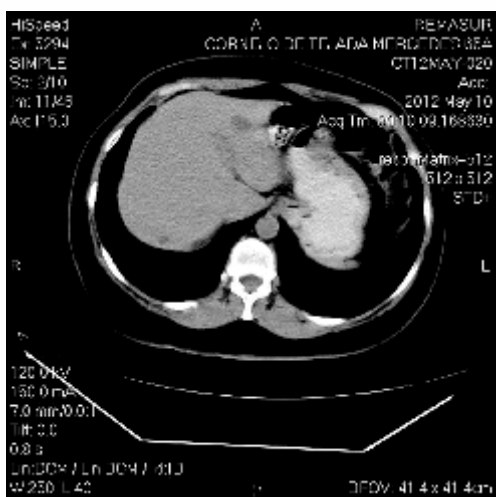


Figura 4 a y b: Tomografía helicoidal multicorte mostrando quistes hepáticos (a), microquistes renales y ectasia renal bilateral (b). (10 mayo 2012)

El informe dice: hígado con quistes, algunos microquistes renales y ectasia renal bilateral.

### DISCUSIÓN Y REVISIÓN SOMERA DE TEMA

Varias patologías pueden presentarse en el seno renal, originadas por los constituyentes propios del seno renal (pelvis renal, cálices mayores y menores, ramas principales de las arterias y venas, linfáticos, nervios, tejido conjuntivo y tejido adiposo); o ser invadido por patología del parénquima renal circundante, o por lesiones retro-peritoneales adyacentes. La lipomatosis y los quistes primarios son las lesiones relativamente más comunes de esta región y su diferenciación con otras patologías es de sumo interés clínico <sup>1,2,6</sup>.



La lipomatosis del seno renal es rara, en un estudio de 3,500 urografías excretoras, se detectaron 0,66% de casos de lipomatosis. Esta entidad, se debe a la proliferación exuberante del tejido adiposo en la zona del seno renal, dando efecto de “masa”, entre el sistema colector intra-renal, pero rara vez ocasiona daño obstructivo. La grasa del seno renal se ha visto, que aumenta con sobrepeso, con la edad, uso de corticoides y con atrofia renal <sup>2,3</sup>; ecográficamente no es fácil diferenciarla de los quistes del seno renal y a veces se confunde con ectasia de la pelvis/cáliz <sup>1,2,6</sup>; de ahí la acuciosidad que se debe poner en determinar si las dilataciones

que se observan en el seno renal se comunican unas con otras, en cuyo caso sería ectasia de lo contrario probablemente sean quistes. La tomografía renal es determinante en este sentido, porque además define la densidad de dichas estructuras.

Los quistes del seno renal, no son muy comunes, se les detecta en necropsias entre 1,28 a 1,5 %<sup>2</sup>, y en una Editorial que revisa un artículo donde se tomó TAC, a 1948 potenciales donantes de riñón, (después de excluir a 8 pacientes con riñón poliquístico), mencionan en forma general que se detectó quistes para-pélvicos en 2,8 %<sup>4</sup>. En una revisión extensa sobre patología de quistes renales, solo se les menciona, pero no se discute detalladamente sobre ellos<sup>7</sup>. Existen 2 formas de quistes del seno renal.

A.- Los pequeños, múltiples, confluentes, llamados peri-pélvicos, se consideran de origen linfático, debe hacerse diagnóstico diferencial con lipomatosis, y como dijimos, ambos pueden confundirse con hidronefrosis en ecografía y en fases nefrográficas de estudios contrastados. Los quistes del seno renal no ameritan un control continuo, por ser de evolución benigna, pero hay que conocerlos y hacer el diagnóstico correcto.

B.- El otro tipo de quiste del seno renal, más



Figura 5: Urográfico excretor que muestra elongación de cálices y compresión de la pelvis renal derecha, quiste que protruye en el seno renal y quiste renal cortical. Fuente: Sung Eun Rha et al. *The Renal Sinus: Pathologic Spectrum and Multimodality Imaging Approach*. Radio Graphics 2004 ; 24 : S 117-S 131

bien se refiere a quistes únicos grandes, para-pélvicos, y son mal llamados quistes del seno, porque no tienen origen en las estructuras de dicha zona, sino que nacen en el parénquima renal y se proyectan al seno renal; suelen causar hipertensión, hematuria, e hidronefrosis [por compresión de vasos adyacentes o sistema colector]<sup>2</sup>. (Figuras 5 y 6).



Figura 6: Tomografía Axial computarizada con contraste muestra quiste único bien definido que protruye dentro del seno renal (flecha), y tiene la misma apariencia que el pequeño quiste renal cortical (cabeza de flecha). Fuente: Sung Eun Rha et al. *The Renal Sinus: Pathologic Spectrum and Multimodality Imaging Approach*. Radio Graphics 2004 ; 24 : S 117-S 131

Las lesiones renales vasculares como aneurismas de arteria renal, o fístulas arterio-venosas, pueden observarse en el seno renal, la naturaleza vascular, es aclarada por ultrasonografía doppler, angiografía o RM<sup>2</sup>. Aunque la mayoría de tumores del seno renal son carcinomas transicionales de la pelvis o carcinoma de células escamosas; también tumores del parénquima renal, como carcinoma de células renales, o el nefroma quístico multilocular benigno pueden crecer hacia el seno renal<sup>2,5,7</sup>.

Observar la grasa del seno renal es importante, ya que permite detectar pequeños tumores localizados en esa área, en ese sentido la tomografía multicorte y RM, con imagen coronal posibilitan una mejor evaluación del seno renal<sup>2</sup>. (Figuras 7 y 8)



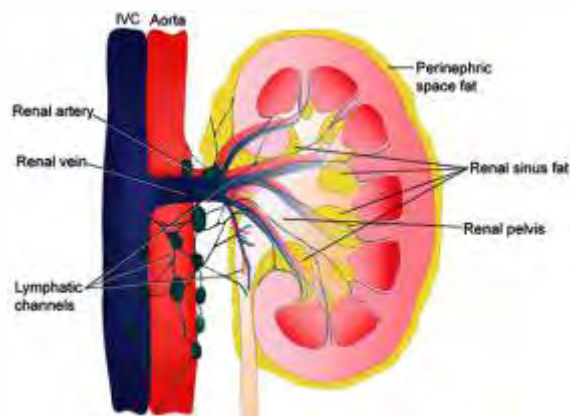


Figura 7: Diagrama que muestra la anatomía normal y los constituyentes mayores del seno renal. Note que la grasa es el mayor componente del seno renal. IVC= vena cava inferior. Fuente: Sung Eun Rha et al. *The Renal Sinus: Pathologic Spectrum and Multimodality Imaging Approach*. *Radio Graphics* 2004; 24: S 117-S 131.

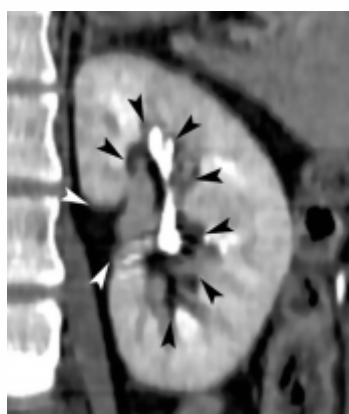


Figura 8: Tomografía normal de la anatomía del seno renal (cabezas de flecha). Fuente: Sung Eun Rha et al. *The Renal Sinus: Pathologic Spectrum and Multimodality Imaging Approach*. *Radio Graphics* 2004; 24: S 117-S 131.

Se revisó detenidamente el CD de la TAC, del caso clínico motivo y se sacó las siguientes conclusiones:

1) En ningún momento la sustancia de contraste llenó las zonas “bultosas” (que en las fases nefrográficas se tomaron como dilataciones), 2) se midió las unidades Hounsfield (UH) de esas formaciones y son en el lado derecho -14 y 14; Lado Izq. -1,6, 5,12, y -0,42 que corresponden a densidad líquida. 3) las formaciones “bultosas” son

ovaladas y dirigidas hacia al hilio renal. 4) la sustancia de contraste pasa entre las dilataciones<sup>1</sup>. (Figura 9)



Figura 9 a y b: Tomografías mostrando los criterios diagnósticos de quiste de seno renal. (10 mayo 2012)

Frente a estas imágenes se debe considerar también la posibilidad de lipomatosis del seno renal, la que se descarta al medir la densidad, ya que la grasa tiene densidades que varían, entre -30 a -80 UH. En cambio los quistes del seno renal están entre -20 a +20 UH.

Con los 4 criterios tomográficos mencionados se llega a la conclusión de que la paciente es portadora de quistes del seno renal. Que como hemos visto son lesiones poco comunes, y es la primera vez que en la ciudad de Arequipa se está reportando un caso de este tipo, como dijimos son de evolución generalmente



benigna, como lo demuestra el presente caso, si consideramos, que por revisión de historia ya se informa de ectasia bilateral desde el 2007, y la paciente tiene actualmente 67 años, sin manifestaciones clínicas importantes, como lo mencionan la bibliografía referida. El conocer esta entidad, no es por el riesgo que ella implica en sí misma, sino para saber que no existe otro problema de fondo, sin que por ello dejemos de hacer el diagnóstico diferencial.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nahm A-M., and Ritz E. The renal Sinus Cyst the great imitator. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 913-914.
2. Rha S., et al. The Renal Sinus: Pathologic Spectrum and Multimodality Imaging Approach. *Radio Graphics* 2004; 24: S 117-S 131.
3. Kocaoglu M. et al. Replacement Lipomatosis: CT and MR findings of a rare renal mass. *The British Journal of Radiology* 2007; 80: e287-e289.
4. Grantham J. Editorial; Solitary Renal Cyst: Worth a Second Look? *Am J Kidney Dis.* 2012; 59 (5):593-594.
5. Freire M., and Remer E. Clinical and Radiologic Features of Cystic Renal Masses, 2009; *AJR* (192): 1367-1372.
6. Tarzamni M., Sobhani N., Nezami N., Ghiasi F. Bilateral parapelvic cystic that mimic hydronephrosis in two imaging modalities: A case report. *Cases Journal* 2008; 1: 161-163.
7. Comité para la Clasificación, Nomenclatura y Terminología, de la Academia Americana de Pediatría, Sección Urología. *Urología Práctica*; 2011. Patología Quística Renal.

# Breve ensayo de los aspectos más importantes de la Ciencia Contemporánea

Short Essay About More Important Sight Of  
The Contemporary Science

José Luis Picoaga Chávez <sup>1</sup>

## CARACTERIZACIÓN SUMARIA DE LA CIENCIA ACTUAL.

La palabra ciencia tiene en la actualidad dos usos diferentes: por un lado se refiere a un cuerpo de conocimientos; y, por otro, a un conjunto de reglas por las que puede obtenerse ese conocimiento. Sucintamente podemos enumerar las características de la ciencia, como un cuerpo de conocimientos, de la siguiente manera:

- Es creciente, lo que determina el progreso de la ciencia.

- Es metodológico o metódico, porque tiene un modo o procedimiento para adquirir con orden los conocimientos.

- Es sistemático, porque tiene ordenamientos lógicos; es una

composición.

- Es verdadero, porque tiene correspondencia con un hecho (verdad por correspondencia) o porque tiene relación de compatibilidad o consistencia con otra u otras proposiciones (verdad por coherencia).

- Es demostrable, porque asevera que algo es verdad a partir de los conocimientos iniciales o primigenios o de proposiciones ya conocidas o demostradas. Tal aseveración puede a su vez verificarse mediante pruebas empíricas.

- Es corregible o falible, en el sentido de que todo conocimiento es modificable o perfectible; no hay conocimiento infalible o incorregible.

---

1. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

Correspondencia 

José Luis Picoaga Chávez  
jlpicoaga01@hotmail.com Teléfono: 054-429537 Celular: 95 9385273

## José Luis Picoaga Chávez

- Es de interés social, porque resulta ser una creación social y de valor para la sociedad en la cual opere.

- Es una creación o logro cultural, que se entiende como un conjunto de invenciones específicas del hombre y porque está dotado de un poder de producción que transforma tanto al propio hombre como a su entorno.

Por otro lado, si nos atenemos a las reglas por las cuales se obtienen nuevos conocimientos, la ciencia se caracteriza por:

- Identificar un problema, considerado como una dificultad experimentada por el investigador, una contradicción teórica o práctica en el campo científico, una necesidad en el campo factual o formal o bien una mera curiosidad.

- Realizar observaciones, es decir, obtener datos relativos al problema no sólo empíricos sino los que otros han experimentado, es decir obtener una observación documentada. Se trata de considerar, atenta y profundamente, un hecho o problema para captarlo en todos sus caracteres.

- Formular hipótesis, dando una respuesta tentativa o conjetural a un problema. La hipótesis es el supuesto o conjunto de supuestos que la confirmación científica debe afirmar o negar. Se dice que la hipótesis debe ser un enunciado:

· Simple, dado que se basa en escasas variables elaboradas como suposiciones.

· Precisa, pues ha de señalar sus variables para demostrar solo una cosa.

· Clara, de manera que sea reproducible, comprensible y asociada a sus conceptos adherentes.

- Efectuar el contraste, verificación o confirmación que se puede realizar de modo experimental o formal.

- Plantear proposiciones generales que si tienen máxima generalidad pueden alcanzar la categoría de leyes y eventualmente hasta teorías, entendidas éstas como un sistema de leyes afines, correlacionadas, ordenadas, demostradas y jerarquizadas. Proposición podríamos considerarla como el enunciado de una verdad demostrada o que se trata de demostrar (y en Lógica es el contenido de un juicio); mientras que una ley es una proposición capaz de previsión respecto a fenómenos verificables, lo que le permite atender contingencias y anticiparse o conjeturar lo que ha de suceder.

- Construir modelos, los que se conceptúan como propuestas o ideaciones científicas, altamente elaboradas y creativas que representan conceptualmente a un determinado fenómeno u objeto u orden de objetos. En unos casos se fabrican, porque no hay manera de desarrollar una teoría acerca de la realidad en estudio y en otros, puede servir para graficar una teoría.

También es posible definir la ciencia actual como una reunión de conocimientos del mundo real, comprobados mediante la observación, críticamente examinados y sistemáticamente clasificados de acuerdo a principios generales y propios de esa ciencia. De modo que, si manejamos esta nueva concepción de ciencia, este conjunto de conocimientos:

- Tiene capacidad de proveer explicación de acontecimientos pasados y de hacer predicción de eventos futuros y cuanto mayor sea el número de acontecimientos pre-establecidos, leyes y elementos de raciocinio en los que se basa, mayor será su racionalidad y el respaldo que obtenga.

- Impulsa la investigación científica porque permite nuevos descubrimientos.

- Proporciona conceptos que dan sentido de comprensión a las causas de los eventos que ocurren en el mundo y ayuda a comunicarla a los demás.

- Es universal, porque es independiente del espacio y del tiempo en que fue obtenido o aplicado.

- Es inteligible, porque puede ser incorporado en la mente de los practicantes calificados a través de una presentación explicativa; es por lo tanto, sensible, trascendental y manejado por la razón.

- Tiene relevancia empírica, porque existe correspondencia entre sus teorías e implicancias prácticas. Sus proposiciones dependen de la evidencia de los sentidos.

- Es objetivo, porque existe especial énfasis en aquellos aspectos y cosas del mundo que pueden ser comprobados por todos los observadores; y así intenta obtener el máximo consenso. De ahí el particular interés en las propiedades cuantitativas, las propiedades que pueden medirse; si esas medidas se obtienen por aparatos, entonces el consenso será máximo.

- Usa de diferentes tipos de observación dependiendo de la disciplina en cuestión, pero en todas ellas la metodología fundamental es la misma.

- Emplea el método científico para que el proceso mental de elaboración de las ideas interaccione con el proceso físico de compararlas. Las ideas ocurren por formación académica o por experiencia. Consciente o inconscientemente, el científico examina las premisas y comprueba los argumentos. Las nuevas hipótesis las compara contra las observaciones disponibles y contra las recogidas. Así surge una observación controlada que es el experimento, manipulado y entendido; si esto no es posible, se harán mediciones y ordenaciones de variables importantes para establecer contrastes, relaciones y sistemas, claros y simples.

- Debe justificarse, comprobarse o contrastarse; no deben ser pues dogmas o meras opiniones sino conocimientos comprobables de manera independiente.

- Sigue un camino de progreso inevitable.

Si tomamos en cuenta las características de la ciencia, en el siglo que acaba de fenecer, como un quehacer humano, como un producto cultural y como un logro social, entonces tenemos los siguientes atributos:

- La ciencia ha llevado a la absorción de lo humano en el desarrollo de la técnica y el científico ya no es un sabio, aislado y respetable, sino forma parte de un equipo con un plan de trabajo integrado.

- La ciencia no es pura especulación sino un saber y un quehacer concreto; ya no es concupiscencia, virtud, esclarecimiento o equilibrio de la mente; está más bien entremezclada con la industria y la tecnología, al grado que la ciencia es dinero y poder y sin poder ni dinero no hay ciencia.

- La ciencia lleva a una obligada especialización; cada investigador se consagra a una tarea limitada y se hace independiente de las distintas ramas del saber; el especialista se convierte en técnico. La técnica de hoy es de sensibilidad aguda y de cerebro poderoso.

- La ciencia permite descubrimientos tan rápidos que todo envejece velozmente; la movilidad que se conocía en el renacimiento es hoy, vértigo. El ritmo competitivo es inagotable y la técnica crea y satisface necesidades incesantemente.

- La ciencia actual ha dado paso al investigador que busca de modo eficiente el máximo de aplicabilidad; el científico es ahora el inventor. El proceso de la invención es el proceso del progreso y ambos llevan el mismo ritmo de desarrollo.

- La ciencia del presente está produciendo un extraño sentimiento de confusión y estimula a la fantasía dando pábulo a las más aventuradas suposiciones, rozando los límites de lo real y lo insospechado (ciencia-ficción).

- La ciencia empuja a una ambición cada

## José Luis Picoaga Chávez

vez mayor, el objetivo es remoto, lo cual tiene riesgos pero es un estímulo para la inteligencia. Debemos prever muchas cosas y la vida actual se ha convertido en una era de previsión eficaz.

Pero en términos generales, hoy puede decirse que la ciencia aspira a formular, matemáticamente, las leyes del comportamiento de los fenómenos. Estas proposiciones tienen como elementos comunes: la predicción (sea completa o estadística), la descripción de series de fenómenos (definición o representación de algo, explicando sus partes, cualidades o circunstancias) y la comprobación (observación y experimentación). El ideal a que aspira toda ciencia es a la formalización (que es un procedimiento por el cual el lenguaje científico se convierte en fórmulas que se justifican unas a otras según su estructura y no por su contenido). De modo que una ciencia formalizada se convierte en un cálculo (conjunto de procedimientos matemáticos que permite operar con números y resolver problemas relacionados con esas operaciones) con enormes e impredecibles ventajas.

### CONCLUSIONES

- La ciencia contemporánea es un cuerpo de conocimientos y un conjunto de reglas por las que se obtiene esos conocimientos.

- Como cuerpo de conocimientos la ciencia es creciente, metodológico, sistemático, verdadero, demostrable, corregible/falible, de interés social y un logro cultural.

- Como conjunto de reglas la ciencia identifica un problema, realiza observaciones, formula hipótesis (simples, precisas y claras), efectúa contrastación formal o experimental, plantea proposiciones generales (y leyes y teorías) y construye modelos elaborados y creativos.

- La ciencia también puede considerarse como un conjunto de conocimientos

obtenidos y comprobados por la observación, críticamente examinados y sistemáticamente clasificados.

- Si es así, la ciencia se caracteriza por proveer explicación de acontecimientos pasados y predicción de eventos futuros, ser universal, tener relevancia empírica, ser inteligible y objetiva, utilizar el método científico y tener un camino de progreso inevitable

- La ciencia es un quehacer humano, un producto cultural y un logro social.

- De ser así, la ciencia absorbe lo humano e integra al científico a un equipo de trabajo social, es saber y quehacer concretos, lleva a necesaria especialización, permite descubrimientos muy rápidos en esencia vertiginosos, conduce al máximo de aplicabilidad, empuja a una ambición cada vez mayor y aspira a formular con matemáticas las leyes del comportamiento de los fenómenos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apuntes del curso: Historia y Filosofía de la Ciencia. Profesor Edgar Guzmán Jorquera. Programa de Doctorado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, año 2,000.
2. Bakker, G, Clark, L: La Explicación. Una introducción a la Filosofía de la Ciencia, México, Fondo de Cultura Económica, 1994.
3. Bunge, M: Vigencia de la Filosofía. Lima. Universidad Inca Garcilaso de la Vega, 1999.
4. Bunge, M: Pseudo-ciencia e Ideología. Madrid. Alianza Editorial, 1985.
5. Curd, M, Cover, JA: Philosophy of Science. The central issues. New York. Norton Company, 1998
6. García-Font, J: Historia de la Ciencia. Barcelona. Ediciones Danae, 1978.
7. Hegember, L: Introducción a la Filosofía de la Ciencia. Barcelona. Editorial Herder, 1979.
8. Hull, WH: Historia y Filosofía de la Ciencia. Barcelona. Ediciones Ariel, 1961
9. Mosterín, J: Conceptos y Teorías en la Ciencia. Madrid. Alianza Editorial, 1984.
10. Richard, S: Filosofía y Sociología de la Ciencia. México. Siglo XXI Editores, 1987
11. Salvat Diccionario Enciclopédico. Barcelona. Salvat Editores S.A., 1985
12. Sarton, G: Historia de la Ciencia. Buenos Aires. Editorial Eudeba, 1965
13. Seiffert, H: Introducción a la teoría de la Ciencia. Barcelona. Editorial Herder, 1977
14. Serrano JA: Filosofía de la Ciencia. México. Editorial Trillas, 1992



Carlos Cuya Mamani<sup>1</sup>

Además de las actividades fisiológicas, el organismo humano manifiesta otras actividades que se denominan mentales. Estas son, las actividades intelectuales, morales o éticas, estéticas y religiosas<sup>1</sup>. En realidad, esta división es artificial, puesto que son la expresión del ser humano como una integridad. El sentido artístico existe desde tiempos inmemoriales, y no es patrimonio solamente de las personas normales, puesto que se evidencia en algunas personas con patologías como el autismo y retraso mental, así como en la estética del arte marginal<sup>2</sup>. Esta denominación considera al tipo de arte

producido por seres humanos ajenos al arte profesional, pero que poseen un mérito artístico; muchos de ellos son pacientes psiquiátricos.

Pero para hablar de arte, es preciso referirse a la estética. La palabra estética proviene de la voz griega *aistesis*, que significa sentimiento. En esencia la estética es la ciencia de lo bello, y comprende dos problemas fundamentales; por un lado, el problema de lo bello, y por otro, el problema del arte. El problema de lo bello, comprende tres aspectos importantes: el aspecto objetivo o material, que provoca en quien la

---

<sup>1</sup> Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

Correspondencia 

Carlos Cuya Mamani  
carlosyovanicuya@yahoo.com.mx Cel.: 959681249

contempla, una sensación de agrado y placer, es decir una emoción estética y que implica un gozo de los sentidos así como de la inteligencia; un aspecto subjetivo, representado por el individuo que lo percibe; y el deleite, que produce en este mismo individuo y que lo llevan a dar un juicio de valor. Respecto al problema del arte, este estudia la concreción o realización que el ser humano hace de lo bello. El arte, es pues, un quehacer del hombre, una obra, una tarea realizada, un afán de dar vida al valor de la belleza. Esto se comprende estudiando la etimología de la palabra arte, que viene del verbo griego *arv*, el cual se traduce como yo dispongo. La emoción estética puede darse cuando contemplamos muchos aspectos de la naturaleza, pero sólo se relaciona al arte cuando es creada por el genio humano. El arte ha estado presente desde los albores de la humanidad y no se le puede separar de las actividades que realiza el hombre, pues en su naturaleza está implícita la búsqueda del bien, la verdad y la belleza<sup>3</sup>.

El cerebro del humano es la estructura más compleja del mundo viviente. Es todavía un órgano misterioso, aunque ya podemos decir, que las últimas estructuras en evolucionar, los lóbulos frontales, son verdaderamente, las que permitieron desarrollar nuestra civilización<sup>4</sup>. Su estudio está siendo posible gracias al desarrollo de varias ciencias, como la biología molecular, las ciencias cognitivas, la ingeniería genética y la física. Esta última, ha dado un aporte incomparable al estudio del cerebro, mediante el perfeccionamiento de los métodos de formación de imágenes, que han permitido relacionar los estados mentales y los estados físicos del cerebro<sup>5</sup>. La tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear funcional (RMNF) y la tomografía de emisión de positrones (TEP) entre otros, han transformado el conocimiento del cerebro<sup>6</sup>. Estas disciplinas han permitido finalmente la aparición de un nuevo campo de investigación: la neurociencia. Pero todavía, esta nueva ciencia, tiene un gran reto, el cual es unir las ciencias biológicas,

las ciencias humanas y sociales y crear finalmente la ciencia del hombre vislumbrada por Alexis Carrel en su libro: *La Incógnita del Hombre*<sup>1</sup>.

Los aportes actuales de la neurociencia muestran que toda manifestación cultural, como el arte, produce representaciones mentales que tiene a su vez expresión en el cableado neuronal del cerebro, en particular cuando se trata de una interacción con el mundo exterior. Esto nos lleva a pensar que la actividad estética que se manifiesta tanto en la creación de una obra de arte (por el artista) como en la contemplación de la belleza de una obra de arte (por el observador), tienen un sustrato neurobiológico.

En esencia, el arte se centra en la búsqueda de una “comunicación intersubjetiva” que comprende emociones y motivaciones, en armonía con el razonamiento. Además, es esencial para el refuerzo de los vínculos sociales entre los seres humanos, debido a que los modos de comunicación intersubjetiva son universales. La actividad artística está asociada a un mayor desarrollo de la organización cerebral, expresada en la expansión de la corteza cerebral, especialmente en las cortezas de asociación prefrontal, parietotemporal y cingular, en íntima conexión con el sistema límbico.

El cerebro de los homínidos alcanzó su tamaño actual, y quizá también su capacidad intelectual, hace aproximadamente doscientos cincuenta mil años. Pero muchos atributos propiamente humanos aparecieron mucho después, inclusive las actividades artísticas. ¿Cómo lo hicieron? es la gran interrogante. ¿A qué se debió la súbita explosión (“el gran salto”) en arte rupestre, tecnología sofisticada, vestido, etc. Para comprender ello, es importante señalar dos hechos: en primer lugar que el cerebro/mente evolucionó y en segundo lugar, a consecuencia de ello, la conciencia fue creada por la actividad electroquímica en las “redes neuronales”

del cerebro<sup>7</sup>.

Un momento clave en la evolución de la mente y la posibilidad de que el ser humano pudo desarrollar el arte fue la aparición del pensamiento metafórico, simbólico o abstracto<sup>8</sup>. Mithen propone cuatro procesos cognitivos y físicos: 1. Realización de imágenes visuales, 2. Clasificación de imágenes en clases, 3. Comunicación deliberada y 4. Atribución de significado a las imágenes. Las tres primeras capacidades se encuentran en primates no humanos. La cuarta es la capacidad clave, y Mithen sostiene que se encuentra sólo en homínidos. De esta manera, el arte resultó posible como progreso evolutivo cuando los seres humanos desarrollaron la capacidad de pensamiento abstracto. De esta manera surgió el lenguaje, construido a partir de palabras y símbolos arbitrarios. Al lenguaje le siguieron el arte visual, la música, la danza y las ceremonias y rituales de la religión<sup>9</sup>. Los primeros datos claros con que contamos del nacimiento de una sensibilidad simbólica entre los grupos de *Homo sapiens* proceden del África o de su entorno cercano.

Otro aporte para comprender el desarrollo del lenguaje y luego de otras capacidades humanas, como el arte, es el descubrimiento reciente de las neuronas espejo. El conocimiento de estas neuronas nos permite comprender muchos aspectos enigmáticos de la mente humana: el aprendizaje por imitación, la empatía de “leer mentes”, e incluso la evolución del lenguaje. El aumento resultante en la capacidad para imitar y aprender (y también enseñar) explicaría la explosión de cambios culturales (“el gran salto adelante”) en la evolución humana<sup>10</sup>. Esto dio lugar, luego, a la interacción de cerebro y cultura, con el consiguiente desarrollo de la civilización. El corolario final de lo dicho sería que la creación artística está basada en nuestra biología. Nuestro cerebro nos permite la simulación, mediado por un cambio en la conectividad, que nos ha

llevado a separar lo real y lo imaginario. Esta capacidad única nos ha hecho muy flexibles y adaptables a diferentes realidades, rompiendo los rígidos patrones de conducta a los que otros animales están sujetos. Los lóbulos frontales dotan al organismo de la capacidad de crear modelos neuronales o sea representaciones internas, así como de manipularlas y recombinarlas.

CONTINUARÁ...

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrel A. La incógnita del hombre. El hombre ese desconocido. Editorial Iberia S.A. Barcelona 1967.
2. Armstrong T. El poder de la neurodiversidad. Editorial Paidós Barcelona 2012.
3. Alvear C. Introducción a la Historia del Arte. Editorial Limusa México 2004.
4. Goldberg E. El cerebro ejecutivo. Los lóbulos frontales y mente civilizada. Editorial Crítica Barcelona 2004.
5. Changeux JP. Sobre lo verdadero, lo bello y el bien. Un nuevo enfoque neuronal. Editorial Katz Buenos Aires 2010.
6. Gonzáles AJ. Breve historia del cerebro. Editorial Crítica Barcelona 2012.
7. Lewis-Williams D. La mente en la caverna. La conciencia y los orígenes del arte. Editorial Akal Madrid 2005.
8. Tattersall I. Los señores de la tierra. La búsqueda de nuestros orígenes humanos. Editorial Pasado & Presente Barcelona 2012.
9. Wilson E. La conquista social de la tierra. ¿De dónde venimos? ¿Qué somos? ¿A dónde vamos? Editorial Debate Barcelona 2012.
10. Ramachandran VS. Neuronas espejo y aprendizaje por imitación como fuerza propulsora del “Gran salto adelante” en la evolución humana. En: Brockman J (ed) Mente. Editorial Crítica Barcelona 2012.
11. Kandel E. La era del inconsciente. La exploración del inconsciente en el arte, la mente y el cerebro. Editorial Paidós Barcelona 2013.
12. Gazzaniga M. ¿Qué nos hace humanos? La explicación científica de nuestra singularidad como especie. Editorial Paidós Barcelona 2012.
13. Ramachandran VS. Lo que el cerebro nos dice. Los misterios de la mente humana al descubierto. Editorial Paidós Barcelona 2012.
14. Silverthorn D. Fisiología Humana. Un enfoque integrado. Editorial Panamericana 2010.
15. Damasio A. Y el cerebro creo al hombre. ¿Cómo pudo el cerebro generar emociones, sentimientos, ideas y el yo? Editorial Destino Barcelona 2012.



# INSTRUCCIONES PARA AUTORES

El Acta Médica de la UNSA, es el medio de difusión oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín Arequipa, Perú, cuya finalidad es difundir los trabajos de investigación realizados por los docentes y alumnos de pregrado y postgrado así como médicos de otras instituciones y profesiones afines.

Los trabajos enviados al Acta Médica de la UNSA tendrán una antigüedad no mayor de cinco años y deben seguir las siguientes normas de presentación:

- Tratar temas relacionados al área de la medicina y otras profesiones de la salud.
- Ser originales e inéditos.
- Pertenecer a una de las siguientes categorías:
  - Editorial
  - Trabajos originales
  - Tema de revisión.
  - Reporte de casos.
  - Salud pública.
  - Comunicaciones breves
  - Artículos especiales: Consensos y/o Controversias.
  - Galería Fotográfica.
  - Ensayos literarios relacionados con la medicina
  - Cartas al Editor
- Estar acompañado de una carta de presentación firmada por el investigador principal, dirigida al Presidente del Comité Editor del Acta Médica de la UNSA solicitando la evaluación del artículo para su publicación, incluyendo el título del trabajo, el nombre completo de los autores, el tipo de trabajo, la certificación que el trabajo es original, que no ha sido publicado en otra revista y no ha sido presentado para ser evaluada su publicación en otra revista.
- Adjuntar declaración jurada firmada por todos los autores (según formato establecido), en la que declaran que el artículo presentado es propiedad de los autores e inédito y que no ha sido publicado, ni difundido, ni presentado para publicación a otra revista y que no existe conflicto de interés, cediendo los derechos de autor al Acta Médica de la UNSA una vez que el manuscrito sea aceptado para su publicación.
- Estar redactado en español e impreso en papel bond A4, en una sola cara a doble espacio, con márgenes de 3 cm, con fuente Arial, tamaño 11.
- Cada sección del manuscrito empezará en página aparte y las hojas numeradas en forma consecutiva.
- El texto de la primera página debe ser presentado en el siguiente orden:
  - Título del trabajo en español e inglés, con los nombres completos del autor (es) (apellido paterno, materno y nombre). Su filiación institucional (es), ciudad y país. La filiación se hará colocando números arábigos y en superíndice, coincidiendo con el orden que debe figurar al pie de la primera página separada del texto por una línea horizontal.
  - Los nombres de los autores deberán estar separados entre sí por una coma y se debe colocar un punto al final del último autor.
  - Nombre de la institución (es) en la(s) que se realizó el trabajo.
  - Nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor responsable de la correspondencia (al final del artículo).
- El título del trabajo debe ser claro, preciso y consistente con el objetivo del estudio.



- Resumen en español e inglés (con palabras clave / key words).
- Las tablas y figuras no deben estar insertadas dentro del artículo, deben colocarse al final del texto en página aparte con el título correspondiente y en el orden de aparición según los llamados respectivos. Se consideran figuras a los dibujos, mapas, fotografías o gráficos ordenados con números arábigos. En el caso de que sean fotografías convencionales o dibujos, en la parte posterior de cada una se deberá anotar su número ubicándolo arriba y a la derecha, así como el autor y el título del artículo. Las leyendas de cada figura van en la parte inferior, y en las tablas en la parte superior. Las leyendas de microfotografías deberán indicar también el aumento óptico y el método de coloración. Los mapas también deben tener una escala.
- El Comité Editor de la revista se reserva el derecho a limitar el número de ilustraciones. Los costos de impresión de las figuras o tablas excedentes al límite especificado por sección; serán asumidos por el autor.
- Las referencias bibliográficas serán únicamente las que han sido citadas en el texto, se ordenarán correlativamente según su aparición y se redactarán siguiendo las recomendaciones actualizadas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE-Vancouver): [es.slideshare.net/.../normas-vancouver](http://es.slideshare.net/.../normas-vancouver).
- Los agradecimientos a personas o instituciones que en alguna forma hayan colaborado en la elaboración de su trabajo, aparecerán antes de las referencias bibliográficas.
- Se entregarán tres originales impresos y la versión del texto en formato electrónico grabado en un CD, en el programa Word para Windows y los gráficos en MS-Excel, las imágenes y mapas deben ser grabados en formato TIFF o JPG a una resolución mayor de 300 pixeles. Se debe adjuntar las fotografías de revelado convencional y original con la mejor resolución.
- Conservar copias de todo lo enviado.

## **ESTRUCTURA DEL ACTA MÉDICA DE LA UNSA**

### **Editorial**

El editorial será redactado por el señor Decano de la Facultad de Medicina, o quien él designe. La extensión total del manuscrito no debe superar las dos páginas en una sola cara a doble espacio. El editorial es la opinión de un experto sobre un tema pertinente y relevante y no lleva referencias bibliográficas.

### **Trabajos Originales**

En los que se trata de encontrar una respuesta a una o varias interrogantes. Deben ser redactados de acuerdo a los siguientes ítems:

- Título en castellano e inglés
- Resumen
- Abstract
- Introducción
- Material y método
- Resultados
- Discusión
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas

La extensión del manuscrito, incluyendo las referencias bibliográficas, no será mayor de 10 páginas escritas en una sola cara a doble espacio.

El resumen y el abstract se presentan en hoja aparte, con una extensión máxima de 250 palabras en un solo párrafo y a continuación agregar de 3 a 6 palabras clave que ayuden a clasificar el artículo.

Se aceptará un máximo de diez (10) figuras o tablas por artículo. Los gastos de impresión de las figuras y tablas serán por cuenta del Acta Médica de la UNSA siempre que no excedan de 10 en

total. Los llamados hacia las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis en el orden de aparición de la sección respectiva. Las Referencias Bibliográficas permitidas es de 30.

**Es indispensable para aquellos casos de trabajos experimentales en seres humanos, adjuntar un informe del respectivo Comité de Ética Institucional donde acredite el cumplimiento de las normas correspondientes; si la institución no cuenta con un comité de ética, el proyecto podrá ser revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNSA, caso contrario no procederá su publicación.**

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deberán ser identificables o de lo contrario, habrá que anexar un permiso por escrito para poder usarlas. (Véase Protección de los Derechos del Paciente a la Privacidad).

### **Temas de Revisión**

Serán redactados por invitación del Comité editorial del Acta Médica de la UNSA o por iniciativa de un experto.

Constará de resumen, contenido y referencias bibliográficas.

El Comité Editor de la revista se reserva el derecho de limitar la extensión del tema de revisión así como el número de referencias bibliográficas, tomando en cuenta su importancia y el número de ítems desarrollados en su contenido.

### **Reporte de Casos**

Deben ser redactados en el siguiente orden:

- Título en castellano e inglés
- Resumen
- Abstract
- Introducción
- Descripción
- Discusión
- Referencias bibliográficas.

La extensión del trabajo, incluyendo las referencias bibliográficas, no será mayor de seis (6) páginas.

El resumen y el abstract se presentarán en hoja aparte con una extensión máxima de 150 palabras, incluyendo el título en inglés y a continuación del resumen debe agregar tres palabras clave.

Se aceptarán como máximo seis (6) tablas o figuras. Las tablas o figuras no deben estar insertadas dentro del artículo, deben colocarse al final del texto, en página aparte con el título correspondiente y en el orden de aparición de los llamados respectivos. Los llamados hacia las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis en el orden de aparición de la sección respectiva. El máximo de referencias bibliográficas permitidas es de 15.

### **Salud Pública**

Los artículos de Salud Pública abordan críticamente la problemática sanitaria actual con enfoque poblacional incluyendo modelos de atención, reforma sanitaria, etc.

La estructura será:

- Introducción
- Descripción
- Discusión
- Referencias bibliográficas

### **Comunicaciones Breves**

Son productos preliminares de investigaciones en curso o informes de eventos sanitarios que por su importancia merecen ser difundidos. Tiene la siguiente estructura:

- Resumen con palabras clave

- Introducción
- El estudio (resultados preliminares o hallazgos)
- Discusión
- Referencias bibliográficas.

### **Artículos especiales: Consensos y/o Controversias**

En esta sección se incluirán temas de consenso y/o controversia. Los temas especiales serán solicitados por invitación del Comité Editor o por iniciativa de un experto.

### **Galería Fotográfica**

Son fotos de interés sobre un tema de salud o de docencia en particular, acompañado de un breve resumen del tema y una explicación del origen de las ilustraciones presentadas. Además las fotos deberán acompañarse de una leyenda explicativa.

### **Cartas al Editor**

Son aportes que complementan o discuten artículos publicados en los dos últimos números de la revista, como comentarios sobre problemas de ética o educación médica. La política editorial de la revista permite que los autores aludidos puedan responder.

Los artículos deben entregarse a la dirección postal de la revista.

## **AGRADECIMIENTO POR LA COLABORACIÓN EN LA CORRECCIÓN DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS EN EL VOLUMEN I N°3**

1. Dr. Walter Medina Rueda (N° 3)
2. Dra. Luz Mujica Calderón (N° 3)
3. Dra. Margot Rivera Portugal (N° 3)
4. Dra. Luz Rodrigo (N° 3)
5. Dr. Jorge Lazo del Carpio (N° 3)
6. Dra. Mercedes Neves Murillo (N° 3)
7. Dr. Oscar Barreda Tamayo (N° 3)



