

BOLETÍN  
DE LA

ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA

ACADEMIA  
NACIONAL  
DE  
MEDICINA

VOL. 99 - AÑO 2021  
ISSN 2683-9806



**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

**BUENOS AIRES**

Fundada el 17 de abril de 1822

Presidente Honorario Perpetuo

**BERNARDINO RIVADAVIA**

**AUTORIDADES**

Presidente

Dr. Juan Antonio M. Mazzei

Vicepresidente

Dr. Miguel L. Podestá

Secretario General

Dr. Jorge D. Lemus

Secretario de Actas

Dr. Alberto Riva

Posse

Tesorero

Dr. Edgardo Young

Protesorero

Dr. Alejandro De Nicola



**BOLETÍN**

**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE  
BUENOS AIRES**

Fundado en el año 1823

Director: Dr. Jorge D. Lemus

**COMISIÓN DE PUBLICACIONES**

Presidente: Dr. Román L. Rostagno  
Secretario: Dr. Miguel L. Podestá  
Vocales: Dr. Vicente Diamante  
Dr. Marcelo V. Elizari  
Dr. Jorge D. Lemus  
Dr. Manuel L. Martí  
Dr. Juan A.M. Mazzei  
Dr. Oscar Morelli  
Dr. Jorge A. Neira  
Dr. Alberto Riva Posse



Volumen 99

2021

República Argentina

La Honorable Academia no se responsabiliza  
por los conceptos vertidos por los autores en los  
trabajos presentados.

Av. Las Heras 3092- (C1425ASU)- Buenos Aires.  
ISSN2683-9806

[publicaciones2@anm.edu.ar](mailto:publicaciones2@anm.edu.ar)

**ÍNDICE****ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

Autoridades.....	1
Comisión de Publicaciones.....	2

**NECROLÓGICA**

Acad. Académico Emérito Dr. Oscar Héctor Morelli.....	7
---	---

**INCORPORACIONES**

**INCORPORACIÓN DEL DR. OSCAR ADELMO BOTTASSO COMO MIEMBRO  
CORRESPONDIENTE NACIONAL  
A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA  
18 de marzo de 2021**

Palabras de apertura del Acto por el Sr. Presidente de la Academia, Acad. Antonio R. De Los Santos.....	10
Discurso del recipiendario Acad. Oscar Bottasso.....	11
El impacto de la respuesta inflamatoria crónica, Oscar Bottasso Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER, UNR-CONICET).....	12

**INCORPORACIÓN DEL ACADÉMICO TITULAR  
DR. RAÚL PEDRO VALDEZ  
Sitial N° 1 “Francisco Javier Muñiz”  
1 de julio de 2021**

Palabras de apertura del acto por el Sr. Presidente de la Academia, Acad. Antonio R. de los Santos.....	25
Discurso de recepción por el Acad. Juan Antonio Mazzei.....	25
Discurso del recipiendario Acad. Raúl Pedro Valdez.....	31

**PREMIOS OTORGADOS POR  
LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA  
AÑO 2020**

Premio “Bernardino Rivadavia” La terapia endócrina con mifepristona potencia la inmunidad antitumoral en el cáncer de mama Ana Sahores, Tomás Dalotto-Moreno, Gonzalo R. Sequeira, Ramiro M. Perrotta, Gabriela Pataccini, Silvia I. Vanzulli, María L. Polo, Mariana Salatino.....	37
---	----

Premio “Adolfo H. Aztiria” Asociación entre ausentismo a consultas ambulatorias de pacientes adultos y consultas a emergencias, internación y mortalidad en un sistema de salud prepago. Hospital Italiano de Buenos Aires Diego Hernán Giunta, Marina Alonso Serena, María Leticia Peroni, Diego Sánchez Thomas, Fernando Binder, Fernán González Bernaldo de Quirós.....	37
---	----

Premio "Dr. Marcelino Herrera Vegas"	
Transferencia linfático venosa inguinal cruzada en síndromes angiodisplásicos con sobrecrecimiento y equivalentes iatropatológicos en pediatría	
Papendieck CM, Amore MA, Barbosa ML, Martínez Allende R, Braun D, Gomez MM.....	37
Premio "Mariano Castex"	
Compromiso de la sustancia blanca como factor de riesgo en el desarrollo de epilepsia en adultos mayores	
Bein N., López G., Piedrabuena A., Seminara E., Garino E., Teves Echazú MF., García MC., Consalvo D.....	38
Premio Carlos E. Ottolenghi	
Síndrome compartimental en los miembros inferiores en relación con los traumatismos	
Carlos F. Sancineto, Jorge D. Barla, Danilo E. Taype Zamboni y Guido S. Carabelli.....	38
Premio "José M. Jorge"	
Cirugía endoscópica endonasal de los adenomas hipofisarios. Técnica quirúrgica y resultados en una serie de 171 cirugías	
Guevara Méndez Martín, Melgarejo Ana Belén, Tubert Gloria, Figurelli Silvina, Driollet Laspiur Santiago, Castillo Thea Víctor, Gardella Javier, Ratinoff Adrián.....	39
Premio Lucio V. López	
Perfil pro-inflamatorio en pacientes con depresión y conducta suicida y cómo la ketamina promueve macrófagos anti-inflamatorios M2	
Wanda Nowak; Leandro Nicolás Grendas: Ángeles Romina Arena; Demián Emanuel Rodante; María Pilar Aoki; Federico Manuel Daray; Eugenio Antonio Carrera Silva, Andrea Emilse Errasti.....	39
Premio "Osvaldo L. Bottaro"	
Señalización wnt/ $\beta$ -catenina en tumores resistentes de la hipófisis. Mecanismos moleculares en el rescate con temozolomida	
Dra. Demarchi, Gianina, Lic. Valla, Sofía A, Lic. Perrone, Sofía, Dra. Alaniz, Laura, Dr. Cervio, Andrés, Dr. Sevlever, Gustavo, Dra. Berner, Silvia, Dra. Cristina, Carolina.....	40
Premio "Elsa Arini de Masnatta"	
Enfermedad de von Willebrand tipos 2A y 2M: parámetros fenotípicos asociados	
Adriana Inés Woods PhD, Juvenal Paiva MS, Débora Marina Primrose PhD, María Lucila Romero MD, Alicia Noemí Blanco PhD, Analía Sánchez-Luceros MD, PhD.....	40
Premio "Adolfo Noceti – Atilio Tiscornia"	
La hiperosmolaridad lagrimal transitoria altera la homeostasis neuro inmune de la superficie ocular y facilita el establecimiento del ojo seco	
Jeremías Galletti.....	41
Premio "Rafael A. Bullrich"	
La mutación de galectina 3 altera la infiltración de macrófagos, la reparación y el remodelamiento post infarto de miocardio	
Pablo Cassaglia, Federico Penas, Florencia Fontana Estevez, Celeste Betazza, Verónica Miksztoicz Sofía Noli Truant, Celina Morales, Germán E. González.....	41
Premio "Academia Nacional de Medicina"	
Nefrectomías parciales laparoscópicas en un hospital público: técnica quirúrgica, supervivencia posoperatoria y biomarcadores	
Santinelli Flavio; Baldarena Claudio; Mías Fernando; López Gustavo; Inda Ana; García Marcela; Colaci Pablo.....	41

**TRABAJOS CIENTÍFICOS  
SESIONES PÚBLICAS ORDINARIAS**

Amiloidosis al, una enfermedad subdiagnosticada.  
Revisión y experiencia de la división de oncohematología del IIHEMA  
Disertante: Dra. S. Zabaljauregui.....43

Linfomas cutáneos primarios de células T: estudio de poblaciones linfoides  
acompañantes y de proliferación en correlación con parámetros de progresión  
Metrebian MF, Vallecorsa P, Fridmanis M; Bengió R; Giordano M, Narbaitz M & Vanzulli S.....44

Estudio multicéntrico sobre conductas de la atención médica  
en la miocardiopatía chagásica  
Chuit, R; Antonietti , L; Badino Varela, M; Mordini Isetta, OD; Roca, MA; Alemandri, EC;  
Echegoyen, MC; Pizzi, R; Pizzi, H; Ripoll, C; Abril, M; Diaz, M; Yadon, ZE.....45

## NECROLÓGICA

ACADÉMICO EMÉRITO  
DR. OSCAR HÉCTOR MORELLI



09-09-1924 / 28-07-2021

Lamentamos comunicar el fallecimiento del Sr. Académico Oscar H. Morelli, ocurrido en la madrugada de este 28 de julio.

El Dr. Morelli ocupó el Sitial N° 35, electo el 26-7-1990 e incorporado el 4-10-1990, en la especialidad Nefrología, sucediendo al Acad. Felipe de Elizalde. Y fue nombrado Emérito desde el 26 de marzo de 2015.

A lo largo de cincuenta años de carrera se ha dedicado a las tareas asistenciales de pacientes portadores de patologías clínicas y renales, y se ha visto gratificado con la formación de numerosos discípulos que lo han acompañado.

«Maestro de la Medicina Argentina», Profesor Honorario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Maestro de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador. Creador del primer Servicio exclusivo de Nefrología del país en el Instituto de Cardiología de la Fundación «Hermenegilda Pombo de Rodríguez», junto con los doctores Víctor R. Miatello y Luis I. Moledo, colegas inolvidables con quienes desarrolló numerosos trabajos de investigación.

Profesor Titular de Nefrología y Medio Interno de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador, Cátedra de la que fue organizador. Docente del Curso de Especialización de Nefrología de la Universidad de Buenos Aires.

Miembro Fundador de la Sociedad Argentina de Nefrología y de la Sociedad de Terapia Intensiva.



Participó en la redacción de la Ley de Trasplantes y Ablaciones (Ley 21.541) y fue Miembro Consultor del Incucai.

Presidió el Primer Congreso Argentino de Nefrología, que lanzó al mundo la especialidad.

Premios: «2º Premio Nacional de Ciencias» por el libro «Nefrología», en colaboración; «Víctor R. Miatello», otorgado por primera vez por la Sociedad Argentina de Nefrología, en colaboración.

Libros: «Tratado de Nefrología»; «Manual de Nefrología»; «Shock y Medio Interno»; «Diuresis y diuréticos».

## **INCORPORACIONES**

**INCORPORACIÓN DEL DR. OSCAR ADELMO BOTTASSO  
COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL  
A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

18 de marzo de 2021

**PALABRAS DE APERTURA DEL ACTO  
POR EL SR. PRESIDENTE DE LA ACADEMIA,  
ACADÉMICO ANTONIO R. DE LOS SANTOS**

**DISCURSO DEL RECIPIENDARIO ACAD. OSCAR BOTTASSO  
EL IMPACTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA  
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE ROSARIO**

(IDICER, UNR-CONICET)

PALABRAS DE APERTURA POR EL SR. PRESIDENTE  
DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA,  
ACAD. ANTONIO RAÚL DE LOS SANTOS

Hoy es un día de gran alegría para la Academia Nacional de Medicina. Por decisión unánime del plenario académico, el Dr. Oscar Adelmo Bottasso se va a incorporar como Miembro Correspondiente Nacional.

La incorporación de un nuevo académico es un hecho trascendente, que vivifica nuestra tarea y enriquece la misión de servicio de nuestra casa, que desde su fundación en 1822 según reza su decreto de creación, debe propender al "Arreglo de la Medicina".

Resulta muy simbólico que la incorporación del Dr. Bottasso a la Academia tenga como marco un aula de la Facultad de Ciencias Médicas que resalta el hecho que esta Facultad ha sido su sede de pertenencia permanente, más allá de sus actividades y sus logros en el Universidad Nacional de Rosario, que recibió a Oscar, estudiante de 17 años y le brindó un medio propicio para su crecimiento y desarrollo humano, profesional y científico.

El Dr. Bottasso nació en Villa Amelia, pequeña localidad próxima a Rosario, el 2 de enero de 1953, en el seno de una familia de trabajadores. Él comenta que *si* no hubiera existido una universidad pública no habría podido estudiar. Sus abuelos eran inmigrantes italianos y el nono no podía creer que alguien de su progenie estudiaría en la Universidad. "¿Verdad que vas a ser doctor?" le dijo incrédulo. Estas posibilidades de desarrollo coinciden con la experiencia de muchos grandes de la medicina argentina y deben seguir iluminando nuestro camino futuro.

Se graduó de médico el 13 de diciembre de 1977 (cito el dato exacto porque para los médicos ese día es como una nueva fecha de nacimiento). Cursó la carrera de doctorado y alcanzó el grado de doctor el 4 de abril de 1990, con una tesis calificada sobresaliente titulada "Alteraciones de la respuesta inmune inducida por el *Mycobacterium leprae* en humanos y en la rata". Ya desde los albores de la carrera evidenció su interés por la inflamación y la inmunidad.

Desde entonces desarrolló una profusa actividad docente en pre y posgrado, así como simultáneas tareas de investigación en calidad de investigador principal o director de grupos, con estudios experimentales en animales y en patología humana, principalmente con cuatro enfermedades como modelos de inflamación aguda y crónica: lepra, tuberculosis, Chagas y virus de inmunodeficiencia humana.

**¡La inflamación, siempre la inflamación...!**

En cuanto a la formación de recursos humanos en investigación cabe citar la supervisión de becarios de la Escuela de Medicina del *University College and Middlesex Hospital* de la Universidad de Londres y dirección de numerosos alumnos, tesis y doctorandos en cursos en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario. No voy a citar la cantidad porque la calidad de la tarea docente no puede ser reflejada con un frío número. Creo que es significativo señalar, que en la actualidad dirige a tres tesis en la Facultad de Medicina, lo que refleja su actitud de promoción de la formación de jóvenes profesionales, generosa y sostenida a lo largo de muchos años. Son ellos: ♦ Doctorando Roberto Pardo: Factores pronósticos y características de pacientes con neutropenia y fiebre.

♦ Doctorando Juan C. Pendino: Un análisis de la respuesta inmuno-inflamatoria en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas.

♦ Doctorando Alejandro Costaguta: Morfofuncionalidad tímica y resultados del trasplante hepático en pacientes pediátricos sometidos a diferentes esquemas de inmunosupresión.

**¡La inflamación, siempre la inflamación...!**

*Presentó más de 150 trabajos* publicados en revistas científicas con referato e indexadas, 13 en Argentina y el resto en el exterior, mayoritariamente Europa y EE. UU.

Dada su jerarquía académica el Dr. Oscar Bottasso desempeñó numerosos cargos de gestión tales como investigador principal en CONICET y Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario; Director del Instituto de Inmunología de la Facultad de Ciencias Médicas UNR

1998-2014. Integrante de la Comisión de Postgrado del Doctorado en Ciencias Biomédicas UNR desde su puesta en funcionamiento en 1998, Miembro del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas UNR 1994-2003 - Creación y Dirección del Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario -IDICER una Unidad Ejecutora de doble dependencia UNR-CONICET, 2014- (cargo obtenido por concurso).

El Dr. Bottasso está casado con Amalia, su compañera de vida desde hace casi cuatro décadas; tiene dos hijos, uno ingeniero y otro médico **patólogo** que le han dado 2 nietas.

Hombre de profunda fe cristiana, el Dr. Bottasso encarnó en su vida la frase del famoso catedrático de patología, antropólogo, filósofo, pintor y violinista José de Letamendi, "El médico que sólo sabe medicina; ni medicina sabe". Cultivó la literatura y la música desde el canto gregoriano hasta el minimalismo sacro del estonio Arvo Pärt, pasando por todos los movimientos musicales de occidente, como disciplinas complementarias de su formación humanística.

Creo que esta resumida referencia a los antecedentes del Dr. Bottasso explican la alegría que su incorporación depara a nuestra Academia.

Profesor Dr. Oscar Adelmo Bottasso, en forma simbólica, a la distancia entrego a usted el diploma que lo acredita como Miembro Correspondiente Nacional.

Bienvenido a la Academia Nacional de Medicina.

Escuchamos con sumo interés sus palabras.

#### DISCURSO DEL RECIPIENDARIO ACAD. OSCAR BOTTASSO

En primer lugar, deseo expresar mi gratitud al Sr. presidente Dr. Antonio de los Santos y a los ilustres Académicos, por el honor conferido en formar parte de esta Institución a la que espero contribuir en la medida de todas mis posibilidades, cada vez que me sea requerido. Este país que recibió a tantos inmigrantes esperanzados de construir un futuro mejor desde el trabajo y el esfuerzo constante también hizo posible que sus descendientes tuvieran acceso a una Educación Pública, la cual cambió la perspectiva de las generaciones subsiguientes, entre las cuales me incluyo. La existencia de oportunidades y la aceptación de los desafíos son dos ingredientes claves en el avance de una sociedad.

El Hacedor de todas las cosas ha querido que seamos familia y como tal mi agradecimiento y apego para con los míos, aquellos desde donde uno proviene y ese posterior núcleo de esposa, hijos y nietos, insustituible reducto de los amores más sentidos en esta vida.

El reconocimiento es inmediatamente extensivo a la Universidad Nacional de Rosario, por todo lo que posibilitó hacia mi persona, formación, apoyo, incorporación al claustro docente-investigativo y esa rica interacción con los colegas de la Facultad y los cuerpos colegiados como el Consejo de Investigaciones y la Comisión de Ética, que expandieron mi óptica perceptiva.

Algo que liga a las instituciones académicas, es ese espacio donde cada uno es escuchado en sus argumentos, contribuciones, sugerencias o críticas. Prestar atención a las diferentes concepciones puede llevarnos, incluso, a relativizar nuestra propia visión, que sumado a una medulosa discusión derivará en un progresivo refinamiento de los posicionamientos. A la postre los puntos de partida terminarán siendo distintos a los de llegada, y la adopción de decisiones estará motivada por la fuerza de la mejor fundamentación. Larga vida pues a ese saludable espíritu deliberativo, vital para apartarnos de las encerronas del embelesamiento.

Por fuera de estas cuestiones, igualmente deseo poner de relieve el sostén continuo del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas como así también a la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (luego MINCYT); instituciones que en su conjunto facilitaron el otorgamiento de becas y soporte financiero para funcionamiento y equipamiento. Ello apuntaló el crecimiento y la formación de valiosos recursos humanos, el grueso de ellos incorporados al sistema dentro de nuestra universidad, y otros desarrollando su actividad en el país o el exterior. En un plano igualitario, mi permanente aprecio para todos los colaboradores del Instituto de Inmunología, como así también a los condiscípulos del ámbito científico, con todos ellos he compartido preciados momentos de auténtica camaradería y sentida amistad.

Y para el camino que aún pudiera aguardarme, llevo en mis alforjas aquellas palabras de San Pablo en su carta a Timoteo, "*pelear la buena batalla, concluir la carrera y mantenerme fiel*".

Familiares, cofrades y amigos, quienes desde la presencialidad o virtualidad son parte de esa tribu urbana que nos religa, muchísimas gracias por este acompañamiento, cada uno de ustedes está siempre presente en mis recuerdos, lo cual no es otra cosa que volverlos a pasar por el corazón.

EL IMPACTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA  
OSCAR BOTTASSO  
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE ROSARIO  
(IDICER, UNR-CONICET)

### Resumen

Ante un agente nocivo, el hospedero monta una reacción inflamatoria para contener la agresión y prevenir el daño colateral surgido de una activación a veces excesiva. Ergo, se ponen en juego mecanismos contrarreguladores, como la respuesta neuroendocrina promotora de la síntesis de esteroides suprarrenales. Va de suyo que un evento de estas características requiere de una considerable carga energética, que también debe ser asegurada. Estos procesos adaptativos resultan, sin embargo, perjudiciales, en enfermedades caracterizadas por inflamación crónica, como la tuberculosis (TB) o la Enfermedad de Chagas (EC). La primera de ellas exhibe anomalías inmunoendócrinas tales como niveles elevados de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucina (IL)-10, e IL-6, cantidades reducidas de testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA), con aumentos moderados en las concentraciones de cortisol y hormonas tiroideas; que en su conjunto favorecen una situación catabólica reflejada en el estado de consunción del paciente activo, sumado a la resistencia insulínica como parte de la reasignación de energía promovida por las citocinas inflamatorias. Los pacientes con EC igualmente presentan niveles aumentados para una amplia gama de citocinas proinflamatorias, preferiblemente aquellos con afectación cardíaca, a la par de una desequilibrada relación cortisol/DHEA, y un perfil metabólico compatible con un estado prediabético. Asimismo, los estudios en un modelo de infección experimental con *Trypanosoma cruzi* pusieron en claro que el aumento exacerbado de citocinas proinflamatorias coexistía con una excesiva producción de corticosterona capaz de promover la involución tímica y un profundo desbalance endócrino-metabólico seguido de un desenlace fatal. El hecho de que los procesos orientados a asegurar una defensa exitosa ante una noxa devengan en estados patológicos cuando la misma no es erradicada, indica que los mecanismos evolutivos no necesariamente arriban a la solución más deseable para cada trastorno; pues entra a jugar una “negociación” entre las ventajas y desventajas de las alternativas disponibles a menudo poco beneficiosas.

Palabras clave: Regulación inmunoendócrina, Tuberculosis, Enfermedad de Chagas, Metabolismo

### Abstract

Upon a noxious stimulus, the host mounts an inflammatory reaction to restrain the insult and prevent the collateral damage arising from sometimes excessive activation. As such, several counterregulatory mechanisms are put into play, like the neuroendocrine response promoting the synthesis of adrenal steroids. It goes without saying that an event of these characteristics requires a considerable energy load, to be also ensured. These well-adapted regulatory mechanisms seem to become detrimental, in diseases coexisting with chronic inflammation, as is the case of tuberculosis (TB) or Chagas disease (CD). TB is characterized by immune-endocrine abnormalities reflected in increased levels of IFN- $\gamma$ , IL-10, and IL-6, reduced amounts of testosterone, and dehydroepiandrosterone (DHEA), along with modest increases in the concentrations of cortisol, and thyroid hormones, which as a whole favor a catabolic situation reflected in the wasting state seen in the active patient, in addition to insulin resistance as part of the reassignment of energy promoted by inflammatory cytokines. Patients with CD also present increased levels for a wide range of pro-inflammatory cytokines, preferably those with cardiac involvement, together with an unbalanced cortisol/DHEA ratio, and a metabolic profile resembling a prediabetic state. Likewise, studies in an experimental infection model with *Trypanosoma cruzi* revealed that the exacerbated increase in

proinflammatory cytokines coexisted with an excessive production of corticosterone able to promote an intense thymic involution and a profound endocrine-metabolic imbalance followed by the fatal outcome. The fact that processes aimed at ensuring a successful defense against a noxious agent result in pathological states provided this cannot be eradicated, indicates that evolutionary mechanisms do not necessarily attain the most desirable solution for each disorder, since a trade-off between the advantages and disadvantages from the available alternatives comes into play, which is not always beneficial.

Keywords: Immune-endocrine regulation, Tuberculosis, Chagas Disease, Metabolism

### **La respuesta inflamatoria a grandes rasgos**

La inflamación ha sido definida tradicionalmente como la respuesta del organismo ante el daño tisular derivado de la invasión de microorganismos patógenos, u otros agentes nocivos; y a su vez se la clasifica en aguda o crónica <sup>[1,2]</sup>. Desde el punto de vista histológico, la primera se caracteriza por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo y permeabilidad vascular, con posterior exudación de componentes plasmáticos, y la migración de leucocitos circulantes hacia los tejidos a través del endotelio <sup>[1,2]</sup>. Dicha reacción apunta a controlar la situación en el corto plazo y para el caso de los cuadros infecciosos, el proceso tiene que ver con la conocida respuesta de fase aguda, la cual exhibe una serie de componentes desagregados desde lo inmuno-inflamatorio, metabólico, neuroendócrino y hasta conductual <sup>[3]</sup>.

Cuando la situación no logra resolverse sobreviene la inflamación crónica, la cual sigue concitando la atracción de células inmunes con afectación de tejidos sanos en ese intento de lograr la eliminación de la noxa [1,2]. Los neutrófilos comienzan a ser gradualmente desplazados por macrófagos y linfocitos; en algunos casos con la formación de granulomas o constitución de tejidos linfoides terciarios. Llegado a ese punto, se suceden fenómenos de inflamación activa, destrucción e intentos de reparación tisular, lo que constituye en buena medida la base fisiopatogénica de una variada gama de patologías: en el tapete las infecciosas seguidas de otras como las autoinmunes, alérgicas, físicas (quemaduras o radiaciones), constitutivas por defectos congénitos de la inmunidad innata (autoinflamatorias), las degenerativas ligadas al ageing y viceversa, como así también las metabólicas [4]. Respecto de esta última, nuestros tejidos pueden contener cantidades variables de células alteradas y consecuentemente afectadas en su funcionamiento. Ante la exposición a un agente nocivo, las células experimentan estrés el cual, en caso de volverse relevante, promueve el arribo de células de la inmunidad innata como los macrófagos. Esta situación que no llega a constituir una típica reacción inflamatoria recibe el nombre de parainflamación [5], y estaría gatillada por una especie de funcionamiento tisular inapropiado, ligado a una disponibilidad continua de nutrientes de alto nivel calórico, sedentarismo y exposición a compuestos disruptivos. Un hecho bien imbricado en la correspondencia entre afecciones con un componente metabólico como la obesidad, la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, y las neurodegenerativas, e inflamación crónica solapada, que también se lo designa como "metainflamación" [6,7].

Por fuera de estas consideraciones y desde lo mecanístico el montaje de la reacción está desencadenado a través de la identificación de moléculas exógenas o endógenas por medio de estructuras de reconocimiento de la inmunidad innata presentes en células residentes en los tejidos por ejemplo los macrófagos. En general, se trata de un grupo de receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR) capaces de identificar aquellos presentes en los patógenos (PAMP) o bien en los asociados al daño (DAMP) que hoy se desgranar en una variada gama e inicialmente se los denominó alarminas [4,8-10]. Los PRR pueden estar en la superficie de la membrana, por ejemplo, Toll-Like receptores (TLR) y receptores de lectina de tipo C o dentro del citoplasma, como es el caso de los receptores tipo NOD (nucleotide-binding oligomerization) [8-10]. El reconocimiento de los PAMP y los DAMP es crítico para el montaje de varios tipos de respuestas inmunes innatas, incluida la activación de inflamasomas [11]. En líneas generales esto último gatilla una cascada de respuestas, incluida la liberación de interleucinas como la 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e 18 (IL-18) en paralelo a la inducción de muerte celular inflamatoria (piroptosis) [12]. Como tal, una desregulación en la señalización del inflamasoma puede conducir a un estado mucho más inflamatorio, y la consecuente lesión tisular.

En lo que hace a su rama efectora, la respuesta inflamatoria acarrea la liberación de una gran variedad de mediadores, tales como las quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides, componentes de cascadas proteolíticas, las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, a la par de proteinasa, catepsina G y elastasa, entre los más salientes. Cuando la noxa consigue ser erradicada tiene a lugar la fase de resolución y reparación, en la que participan células fagocíticas productoras de mediadores antiflogísticos como las lipoxinas, las cuales frenan el reclutamiento de neutrófilos y favorecen la llegada de monocitos, para eliminar las células muertas e iniciar la remodelación tisular. En el proceso también intervienen las resolvinas y protectinas, así como el factor transformante de crecimiento beta (TGF-  $\beta$ ) [1,2,4].

Atento a que la generación de una respuesta de estas características requiere de una considerable carga energética, igualmente tiene a lugar una reasignación de nutrientes (glucosa, aminoácidos, y ácidos grasos) para sostener el proceso, lo cual implica una suerte de competencia energética entre el sistema inmune y otros procesos fisiológicos vitales [13-15]. Este mecanismo de reasignación energética se halla presente en animales con enfermedades inflamatorias, como los monos, ratones, ratas y conejos, por lo que habría surgido cuanto menos unos 70 millones de años atrás [16].

El aporte de energía sobre todo cuando se trata de una inflamación sostenida con repercusión sistémica se consigue gracias a la intervención del sistema neuroendócrino, particularmente a través de los distintos ejes con base en el hipotálamo, la pituitaria y la rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA) [16]. En contextos patológicos, esta intrincada relación, deriva sin embargo en una serie de repercusiones, que en función de la relación noxa-hospedero pueden traducirse en alteraciones tales como cambios del peso corporal, resistencia insulínica, dislipidemia, alteraciones hormonales, anemia y hasta pérdida de la masa ósea. Dependiendo de la singularidad de cada paciente y la patología en cuestión, el escenario tendrá pues sus particularidades.

Amén de que esta interconexión entre sistemas entraña cambios a corto y largo plazo a nivel del comportamiento, el aparato cardiovascular, el metabolismo, entre otros; aquí haremos referencia a su impacto sobre la respuesta inmune [17-19]. Un nexo muy relevante entre el sistema neuroendócrino y la inmunidad tiene que ver el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el cual puede ser estimulado por citocinas inflamatorias (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6). En forma sucinta, dichos mediadores promueven la producción de hormona liberadora de corticotrofina en el hipotálamo, con la posterior liberación de adrenocorticotrofina en la hipófisis anterior que a su vez impulsa la secreción de hormonas esteroideas a nivel de la corteza adrenal. Sumado a la secreción de cortisol, también se elevan los niveles séricos de dehidroepiandrosterona (DHEA) [17-19]. Aparte de los conocidos efectos metabólicos, los esteroides adrenales son capaces de modular la reacción defensiva vía de una serie de acciones tanto sobre la respuesta inmunitaria como inflamatoria [20-22].

Más allá de que la participación del SNA también es relevante en patologías con una base fisiopatológica de esta naturaleza [23,24], en nuestro laboratorio hemos estado muy abocados al estudio de la relación inmunoendócrina en dos entidades nosológicas de alto impacto en Salud como son la Tuberculosis (TB) y la Enfermedad de Chagas. Ambas se caracterizan por una reacción inflamatoria persistente, con lo cual era muy factible que existieran desbalances a este nivel.

### **Estudios en pacientes con Tuberculosis**

La TB es un serio problema de salud pública a nivel mundial. Cada año surgen aproximadamente 7 millones de nuevos casos mientras que 1.5 millones de personas fallecen a causa de esta enfermedad, según informes recientes [25]. Si bien la mayoría de estos individuos infectados son portadores latentes del microorganismo, en el 5-10% de ellos ocurre una reactivación o reinfección exógena que lleva al desarrollo de enfermedad secundaria o posprimaria en el adulto [26, 27].

El mecanismo fundamental responsable del control del crecimiento y diseminación del *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es la formación de granulomas, vale decir agregados organizados de células inmunes están compuestos por fagocitos mononucleares, y células efectoras linfoides [28,29]. La resistencia a las micobacterias es conferida por procesos inmunitarios mediados por células T, las llamadas Th1 que producen citocinas como IFN- $\gamma$  conducente al reclutamiento y activación de monocitos/macrófagos [28,30,31]. Además, es



relevante la eliminación de macrófagos infectados por linfocitos citotóxicos a través de los eventos clásicos de células citotóxicas (gránulos que contienen perforina y granzimas) o la inducción de apoptosis a través de la interacción Fas-FasL [32]. Va de suyo que estos mecanismos tan eficientes para el control de la enfermedad también están implicados en la generación del daño tisular patognomónico de esta patología.

Atento a la complejidad de la respuesta del individuo durante la TB, llevamos a cabo un estudio acerca del perfil inmunoendócrino en pacientes varones tuberculosos quienes mostraron niveles elevados de IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6 y hormona del crecimiento, cantidades reducidas de testosterona y DHEA, en paralelo a aumentos moderados en las concentraciones de cortisol, prolactina y hormonas tiroideas sin cambios en el factor de crecimiento similar a la insulina-1 [33]. Teniendo en cuenta los distintos efectos de las hormonas sobre la respuesta inmune [revisado en 31], resultaba claro que el perfil hormonal de estos pacientes era inapropiado tanto para contrarrestar el proceso inflamatorio (el modesto incremento de cortisol no sería suficiente para compensar la notoria caída de DHEA) como el montaje de inmunidad protectora.

Si bien algunos estudios indican que en determinadas condiciones los glucocorticoides (GCs) podrían llegar a tener efectos proinflamatorios, dichas acciones operarían para preparar al sistema inmune a responder al estímulo estresante y subsecuentemente restaurar la homeostasis vía del efecto antiinflamatorio que es la función más destacada y conocida de los GCs [34]. Estos esteroides, interfieren con la expresión de genes para citocinas proinflamatorias, a la vez que inhiben la actividad de células Th1 y facilitan las respuestas Th2 [35,36]. La DHEA, por su parte, frena la secreción de citocinas proinflamatorias, radicales del oxígeno y el consecuente daño tisular, a la par de favorecer las respuestas Th1 [37-39].

Consecuentemente, el aumento de cortisol y el descenso de DHEA podrían estar impidiendo el desarrollo de una respuesta inmune celular eficiente hacia la micobacteria. Esta hipótesis se vio sustentada al comprobarse que los niveles plasmáticos de DHEA se correlacionaban positivamente con los niveles de IFN- $\gamma$  presentes en los sobrenadantes de cultivo de las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes TB estimuladas con Mtb, mientras que la relación cortisol/DHEA se asoció negativamente con la producción in vitro de esta citocina [40].

Al estudiar la respuesta de las células mononucleares periférica de los pacientes ante la estimulación con Mtb, el tratamiento con cortisol, en concentraciones levemente supra fisiológicas, redujo la linfoproliferación y producción de IFN- $\gamma$  sin cambios en la síntesis de IL-10; a la vez que DHEA produjo un descenso significativo en la producción del TGF- $\beta$  [41], una citocina bien conocida por sus efectos inmunosupresores en TB [42].

Por fuera de estos hechos, el perfil laboratorial que exhiben los pacientes también puede favorecer un estado catabólico y de insulino resistencia. En este sentido el aumento de citocinas inflamatorias que se da en TB puede promover un programa de reasignación de compuestos abundantes en energía para sostener la respuesta inmunitaria [43]; como queda ilustrado por el estudio de Philips y col. quienes demostraron la presencia de insulino resistencia en los pacientes con TB de reciente diagnóstico [44]. Un fenómeno que a su vez encaja con la presunción de que los programas de gasto energético impulsados por la inflamación se seleccionaron positivamente para formas agudas y prominentes, pero se tornan perjudiciales en estados en los cuales se cronifica [45], como lo es TB.

Del mismo modo que las citocinas y las hormonas poseen un rol activo en la regulación del metabolismo, la TB constituye un ejemplo muy representativo, si no el más destacado, de caquexia por causa infecciosa. Reforzando la idea de que las alteraciones inmunoendócrinas observadas en estos pacientes podían ser relevantes, en cuanto al estado de consunción, observamos una relación negativa entre los elevados niveles de IL-6 y el descenso en el índice de masa corporal (IMC), trastorno metabólico que a su vez estaba implicado en el deterioro de la respuesta inmune celular específica de los pacientes [46].

La pérdida del apetito y el estado de consunción de los enfermos tuberculosos nos motivó a analizar los niveles de tres hormonas peptídicas involucradas en el control de la ingesta, el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética: ghrelina, adiponectina y leptina; las cuales desempeñan acciones mutuamente antagónicas sobre la ingesta de alimentos en el área hipotalámica [47]. Los pacientes con TB presentaron niveles reducidos de leptina con valores de adiponectina tendientes a incrementarse. En dichos enfermos, las concentraciones de la primera se correlacionaron positivamente con el IMC y disminuyeron con la progresión de la enfermedad,



mientras que los valores de ghrelina aparecieron incrementados en los casos de TB moderada a grave. Hechos que en su conjunto hablan de una disrupción en la actividad complementaria de estos compuestos sobre el balance energético, ya que el patrón circulante es compatible con un efecto orexigénico, no obstante que la enfermedad se caracteriza por una franca anorexia [48].

Como parte de esta comunicación bidireccional inmunoendócrina igualmente pudimos comprobar que los sobrenadantes de cultivo (SN) de las células mononucleares periféricas de los pacientes TB estimuladas con Mtb inhibían la secreción de DHEA por parte de una línea de células adrenales humanas NCI-H295-R [33]. Experimentos subsiguientes, determinaron que el TGF- $\beta$  se halla implicado en tal fenómeno ya que el tratamiento con anticuerpos anti-TGF- $\beta$  abrogaba los efectos inhibitorios de los SN sobre la producción de DHEA por dichas células [49].

Además de las alteraciones en cuanto al eje HPA, estudios posteriores pusieron en evidencia que el eje hipotálamo-pituitario gonadal también se hallaba desregulado en TB, a juzgar por el descenso en los niveles de testosterona en presencia de cantidades elevadas de hormona luteinizante (LH), sugeriendo que la secreción de la primera podía estar afectada por influencias in situ surgidas a raíz del proceso infeccioso, por ejemplo, las mismas citocinas. La disponibilidad de tejido testicular obtenido en necropsias de pacientes fallecidos de TB, sin tocamiento gonadal, permitió identificar una abundante presencia de citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IFN- $\gamma$  en macrófagos intersticiales, células de Sertoli y algunas espermatogonias. Experimentos in vitro con una línea murina de células de Leydig expuesta a citocinas relevantes en la inmunopatología de la TB, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y TGF- $\beta$ , indicaron que el tratamiento con estas tres citocinas resultaba una sustancial reducción en la producción de testosterona [50].

Más allá de estas consideraciones, el patrón de alteraciones observadas en estos pacientes también se entronca con planteos donde las hormonas neuroendocrinas liberadas en respuesta ante el estrés, la inflamación crónica o las infecciones persistentes pueden dar lugar a una inmunosenescencia prematura [51,52]. Al respecto, el perfil de inmunosenescencia registrado en el envejecimiento no patológico es similar al observado en sujetos que experimentan estrés crónico o niveles persistentemente aumentados de GC, como involución tímica, disminución de la exportación tímica de células T vírgenes, aumento de los niveles circulantes de marcadores proinflamatorios y telómeros de menor longitud, que en su conjunto apuntan a un envejecimiento acelerado, digno de ser estudiado en el contexto de la TB [53].

### **Enfermedad de Chagas. Estudios clínicos y experimentales**

La enfermedad de Chagas que además de afectar a los países latinoamericanos exhibe visos de globalización, comprende una fase aguda y otra crónica. La primera varía desde una forma asintomática, en el grueso de los casos, hasta manifestaciones graves como la miocarditis aguda y meningoencefalitis. En general, la etapa aguda es auto resolutive un par de meses después y los individuos ingresan así a la fase crónica. Dentro de este grupo un 25-30 % de las personas infectadas progresan a una enfermedad que afecta mayoritariamente el miocárdico y/o tracto gastrointestinal [54]. En estos casos, la inflamación parece ser un componente sustancial en la generación de patología, sumado a otros factores como la persistencia y virulencia del parásito, tropismo tisular, reacciones autoinmunes y alteraciones endócrino-metabólicas [55-57].

Nuestros estudios en pacientes con enfermedad de Chagas crónica demostraron la presencia de niveles aumentados para una amplia gama de citocinas proinflamatorias, preferiblemente en casos con afectación cardíaca, a la par de una desequilibrada relación cortisol/DHEA, a expensas de una profunda disminución de DHEA, independiente de la edad, con concentraciones prácticamente conservadas de GCs [58,59]. Los pacientes sin patología aparente mostraron niveles más bajos de citocinas proinflamatorias y una relación GC/DHEA más equilibrada [58]. Dicho desbalance cortisol/DHEA no es conveniente para contrarrestar la inflamación y el daño tisular que ello implica [60], más aún si tenemos en cuenta que la administración DHEA ha demostrado ser beneficiosa durante la infección experimental por *T. cruzi* [61,62].

Desde lo más metabólico, los pacientes chagásicos crónicos presentaron mayores niveles de insulina y triglicéridos, un índice HOMA-IR aumentado y concentraciones descendidas de HDL, que en conjunto remedan un estado prediabético [59]; lo cual puede aportar un aditamento para el desarrollo de lesiones cardíacas, dado que las metabolopatías y su correlato de sobrepeso y obesidad coexisten con un estado de inflamación crónica solapada [63,64]. Al estudiar las adipocitocinas, mientras que Barbosa-Ferreira y col. hallaron niveles un tanto reducidos de leptina

en pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca congestiva [64]; en nuestra serie los pacientes revelaron una ligera hiperleptinemia, precisamente en aquellos con cardiopatía [59]. Los distintos modos en cuanto a la clasificación de la enfermedad podrían tener que ver, en parte, con estas discrepancias. Un estudio en individuos con insuficiencia cardíaca crónica no chagásica, mostró niveles aumentados de leptina [66]. Dado que el agrandamiento del corazón es una característica común de la cardiopatía chagásica crónica, el aumento de los niveles de leptina constatado en nuestro estudio quizás tenga una influencia deletérea a este nivel [67]; sin perder de vista que estos niveles incrementados también pueden constituir un correlato adicional del estado inflamatorio de los pacientes, teniendo en cuenta el accionar proinflamatorio de esta adipocitocina [68]. Respecto de adiponectina, a diferencia del estudio de Barbosa-Ferreira y col. donde los pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca avanzada mostraron niveles aumentados de este mediador [64], en nuestro caso no observamos diferencias en cuanto a las concentraciones de esta [59].

En el marco de las interrelaciones inmunoendócrinas, en paralelo llevamos a cabo distintos abordajes experimentales en ratones macho infectados con la cepa Tulahuén de *T. cruzi*. De este modo constatamos que la infección aguda inducía la liberación de importantes cantidades de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , capaces de provocar un marcado aumento en los niveles circulantes de corticosterona [69-71]. Los estudios comparativos entre ratones C57BL/6 (que sucumbían ante la infección) y los BALB/c (mayormente resistentes) indicaron que el distinto desenlace de la enfermedad no estaba relacionado con la carga parasitaria sino el perfil de citocinas y la cinética de activación del eje HPA. Así, los ratones BALB/c presentaron valores basales más altos de corticosterona seguidos de un aumento temprano adicional de los mismos que redundaba en un mejor control de la reacción inflamatoria y desenlace de la infección [70,72]. Dado que IL-1 $\beta$  es la citocina más potente en términos de activación del eje HPA [17], el hecho de que los ratones BALB/c presentaban un aumento precoz y sustancial de IL-1 $\beta$  podía ser indicativo de una actividad más efectiva del HPA [69,70]. La relevancia en cuanto a la jerarquía de una apropiada activación de este proceso, se vio reforzada por experimentos donde la depleción de GCs (adrenalectomía - ADx- y/o administración del antagonista del receptor para GCs -RU486) conducía a un aumento dramático de citocinas proinflamatorias que en el grupo C57BL/6 aceleraba el desenlace fatal mientras que los animales BALB/c ahora todos experimentaban una enfermedad letal [70,71].

Es sabido que los aumentos en los niveles de GCs en relación con diferentes tipos de estrés, o su administración terapéutica, conducen a una involución tímica, habida cuenta de que los timocitos inmaduros son particularmente sensibles a la apoptosis inducida por GCs [17]. Este también fue el caso durante la infección experimental por *T. cruzi*, caracterizada por una atrofia tímica como resultado de una apoptosis masiva de células CD4+ CD8+ doble positivas con una pérdida progresiva de timocitos positivos simples CD4+ y CD8+ y células T reguladoras CD4+ FoxP3+ [70-72]. Por su parte, la ADx y/o la administración de RU486 protegía a los animales de este fenómeno [70,71].

Basados en que la suplementación con leptina a ratones en un entorno inflamatorio contrarrestó la involución tímica [73], posteriormente analizamos si la administración de esta adipocitocina podía aminorar la atrofia tímica presente en los animales infectados. El tratamiento resultó en una involución tímica aún mayor respecto de sus contrapartes no tratadas e infectadas, sugiriendo que la abundante producción de GCs de los ratones infectados anularía los efectos beneficiosos de la leptina sobre el tímico [74].

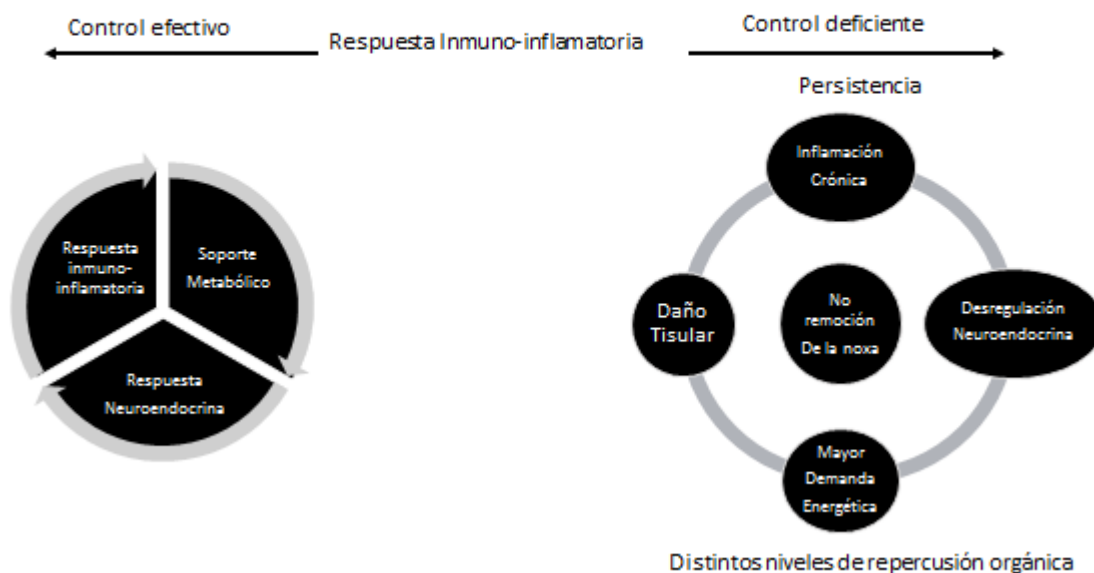
Como una citocina pleiotrópica, si bien el TNF- $\alpha$  es esencial para proteger contra *T. cruzi* vía de una mejor actividad tripanocida de los macrófagos, una producción desregulada del mismo puede ser igualmente perjudicial en la infección por *T. cruzi* [75,76]; sin dejar de lado que también ha sido vinculado a la apoptosis de timocitos corticales [77]. Consecuentemente, llevamos a cabo estudios en ratones C57BL/6 genéticamente deficientes para ambos receptores de TNF- $\alpha$  (TNFR1/2 KO). Dichos animales presentaron una mayor carga parasitaria con concentraciones incluso más altas de IL-1 $\beta$ , al igual que de IL-6 e IFN- $\gamma$ , a la par de una enfermedad mucho más agravada, caquexia, involución tímica y muerte prematura [71]. También se observaron cambios similares, pero menos significativos en ratones C57BL/6 genéticamente deficientes para cada receptor de TNF- $\alpha$ , siendo más pronunciados en ratones TNFR1 KO que TNFR2 KO [71]. Además de la importancia del TNFR1 en el control de la infección por *T. cruzi*, resultaba claro que el compromiso del timo no tenía que ver con esta molécula sino con los GCs [71].

Como fuera expuesto más arriba, el control de un proceso infeccioso implica un elevado gasto energético capaz de provocar una notable reducción del tejido adiposo, con las consiguientes anomalías metabólicas que a su vez pueden incidir negativamente sobre la enfermedad [3]. En consonancia con el estudio inicial de Tanowitz y col. donde un entorno metabólico desfavorable exacerbaba la infección experimental por *T. cruzi* [78], investigaciones posteriores, entre ellas las de nuestro grupo [74,79] evidenciaron la presencia de este tipo de alteraciones durante la infección aguda experimental por *T. cruzi*, por ejemplo, severa hipoglucemia, hipertrigliceridemia, pérdida muy acentuada de tejido adiposo (TA) y peso corporal con disminución del tamaño de los adipocitos y aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$  [74,78-82]. Sumado al hecho que *T. cruzi* infecta el TA al punto de constituir un reservorio de parásitos durante la fase crónica en ratones y humanos [79,83]. Estudios en torno al receptor gamma para los proliferadores de peroxisoma activados (PPAR- $\gamma$ ) que constituye un regulador fundamental de la adipogénesis [84], indicaron que su expresión aparecía disminuida durante la infección aguda severa por *T. cruzi* al igual que las principales enzimas involucradas en la lipólisis y lipogénesis [79,81].

También se constató una reducción en la presencia de leptina y adiponectina, sea en el TA o en circulación [74,78,79]. La adiponectina parece tener una acción sensibilizante a la insulina dado que a bajas concentraciones coexiste con elevados niveles glucémicos [85,86]. Aun así, el hecho de que en nuestro modelo se produzca una disminución de la adiposidad, severa hipoglucemia, en presencia de baja expresión de adiponectina en TA, ilustra la complejidad de las interacciones que subyacen en la patogénesis de la infección. En lo que hace a leptina su descenso con baja ingesta, reducción del peso corporal y aumento del gasto energético, plantea una desregulación del circuito de leptina y su receptor a nivel hipotalámico, durante esta infección aguda experimental [74]. Vale destacar que la administración de leptina en estos ratones incluso empeoró la inflamación y no logró normalizar los parámetros metabólicos [74].

Como una suerte de corolario, la información aportada ilustra a las claras el vínculo entre la alta demanda energética, el aumento exacerbado de citocinas proinflamatorias, y el desbalance de las interacciones immuno-endócrino-metabólicas con la gravedad de esta infección tripanosomíasis experimental. Alteraciones que en buena medida también se dan en el contexto de la enfermedad en el hombre.

Figura 1. La interrelación immuno-endócrina en procesos donde se consigue erradicar la noxa o bien en los cuales su perpetuación impone una desregulación con repercusión tisular y sistémica



### **A modo de conclusión**

Con algunas disputas en torno a su autoría, desde hace mucho tiempo la inflamación sumó una quinta particularidad, *functio laesa*; que a la luz de los conocimientos actuales más bien podríamos redefinirla como pérdida o alteración de la función.

En la prosecución de protegenos contra una noxa, el organismo busca desarrollar una reacción inmuno-inflamatoria acorde, a la par de prevenir el daño colateral debido a una activación excesiva. El hecho de que los procesos orientados a asegurar una defensa exitosa devengan en estados patológicos cuando la causa no es erradicada (ver Figura 1), indica que los mecanismos evolutivos no necesariamente arriban a la solución más deseable para cada trastorno; pues entra a jugar una “negociación” entre las ventajas y desventajas de las alternativas disponibles, a menudo poco beneficiosas.

En esto de perpetuarnos debemos haber sido seleccionados positivamente para aspectos cruciales como defensa contra infecciones agudas, fuerza muscular, metabolismo y reproducción, entre otros. Al prolongarse la expectativa de vida los procesos inflamatorios de menor porte, pero más duraderos tuvieron cabida; para los cuales no contamos con esa suerte de arreglo evolutivo por lo que nuestros mecanismos adaptativos no sintonizan bien [5].

A la par de brindar explicaciones la investigación igualmente propone nuevos interrogantes, también presentes aquí y en varias direcciones. Desde su veta médica querríamos destacar dos aspectos. Por un lado, la posible existencia de un estado de refractariedad al accionar de los GCs, con estudios en curso al respecto, en función de algunas demostraciones previas que apuntan a una menor sensibilidad de las células inmunes a estos esteroides [90]. Por fuera de esto, la respuesta de fase aguda también tiene una repercusión conductual traducida en inactividad, letargo, desinterés por el entorno, reducción de la ingesta, somnolencia, y deterioro cognitivo. En el contexto de que muchos de los efectos conductuales están vinculados a la presencia de citocinas proinflamatorias, se ha comprobado que los trastornos depresivos de relevancia se acompañan concentraciones aumentadas de estos mediadores tanto en sangre periférica y el líquido cefalorraquídeo, así como de las concentraciones sistémicas de proteínas de fase aguda [3,91,92]. Consecuentemente, la inflamación puede formar parte de la red de eventos causales conducentes a este tipo de trastornos, lo cual podría tener relación con la presencia de trastornos depresivos observados en pacientes tuberculosos [revisado en 31], que ameritan estudios más pormenorizados en los distintos escenarios de base inmuno-inflamatoria crónica.

Finalmente, y para cerrar, hasta podríamos visualizar a la inflamación desde una perspectiva sinfónica. Un comienzo muy animado como el Allegro con fuoco de la sinfonía del nuevo mundo, que de llegar a controlar el proceso podríamos musicalizarlo con el Agitato del gran final que Mahler reservara para el Titán, cual suerte de espectacular victoria en su impetuoso frenesí. O del oscuro allegretto compuesto por Beethoven para su séptima, cuando la respuesta termina siendo parte del problema. Tampoco faltarán los desenlaces más sombríos perfectamente estampados en el doliente adagio lamentoso de la patética que acaba esfumándose en un pianissimo, o el final de la novena Mahleriana con su luctuosa coda, donde las cuerdas nos dejan oír un tema cada vez más lánguido hasta expirar.

El objetivo del arte y la ciencia no es otro que la persona humana, ¡cómo no vincularlos entonces!

### **Agradecimientos**

El autor agradece la colaboración con distintos investigadores del Instituto de Inmunología como así también de colegas radicados en otros centros del país y el exterior (todos ellos figuran en las citas bibliográficas correspondientes a los trabajos publicados oportunamente).

### **Referencias**

1. Medzhitov, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 140: 771-6, 2010.
2. Ahmed AU. An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Front Biol* 6: 274-81, 2011.
3. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 29: 247-64, 2009.
4. Hawiger J, Zienkiewicz J. Decoding inflammation, its causes, genomic responses, and emerging countermeasures. *Scand J Immunol* 90: e12812, 2009.

5. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell* 160: 816-27, 2015.
6. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860-7, 2006.
7. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 542: 177-85, 2017.
8. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805-20, 2010.
9. Wang X, Wang Y, Antony V, Sun H, Liang G. Metabolism-Associated Molecular Patterns (MAMPs). *Trends Endocrinol Metab* 31:712-24, 2020.
10. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol* 15: 493-518, 2020.
11. Brewer SM, Brubaker SW, Monack DM. Host inflammasome defense mechanisms and bacterial pathogen evasion strategies. *Curr Op Immunol* 60:63-70, 2019.
12. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* 277: 61-75, 2017.
13. Lochmiller RL, Deerenberg C. Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? *Oikos* 88: 87-98, 2000.
14. Sadd BM, Schmid-Hempel P. Principles of ecological immunology. *Evol Appl* 2: 113-21, 2009.
15. Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 32: 609-634, 2014.
16. Straub RH, Del Rey A, Besedovsky HO. Emerging concepts for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases: neuroendocrine-immune interactions and evolutionary biology. En: Ader R, ed. *Psychoneuroimmunology*. San Diego, CA: Elsevier –Academic Press, 217–32, 2007.
17. Besedovsky H, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and Hypothesis. *Endocr Rev* 17: 64-95, 1996.
18. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6: 318-28, 2006.
19. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol* 10: 1545, 2019.
20. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 17:233-47, 2017.
21. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol* 42: 669-680, 2020.
22. Vermees I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 15: 495-511, 2001.
23. Chu C, Artis D, Chiu IM. Neuro-immune Interactions in the tissues. *Immunity* 52: 464-74, 2020.
24. Talbot S, Foster SL, Woolf CJ. Neuroimmunity: physiology and pathology. *Annu Rev Immunol* 34: 421-47, 2016.
25. Lúies L, du Preez I. The echo of pulmonary tuberculosis: mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. *Clin Microbiol Rev* 33: e00036-20, 2020.
26. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary tuberculosis. *Microbiol Spectr* 5: TNMI7-0032-2016, 2017.
27. Ndlovu H, Marakalala MJ. Granulomas and inflammation: Host-directed therapies for tuberculosis. *Front Immunol* 7: 434, 2016.
28. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 31: 475–527, 2013.
29. Orme IM, Basaraba RJ. The formation of the granuloma in tuberculosis infection. *Semin Immunol* 26: 601-9, 2014.
30. Rook GA, Hernandez-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* 50: 259-284, 1996.
31. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. Adverse neuro-immune-endocrine interactions in patients with active tuberculosis. *Mol Cell Neurosci* 53: 77-85, 2013.
32. Martin CJ, Peters KN, Behar SM. Macrophages clean up: efferocytosis and microbial control. *Curr Op Microbiol* 17: 17-23, 2014.
33. del Rey A, Mahuad C, Bozza V, Bogue C, Farroni M, Bay ML, Bottasso OA, Besedovsky HO. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis. *Brain Behav Immun* 21: 171-9, 2007.



34. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: Anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 22: 20-32, 2015.
35. Hu X, Li WP, Meng C, Ivashkiv LB. Inhibition of IFN- $\gamma$  signaling by glucocorticoids. *J Immunol* 170: 4833-9, 2003.
36. Wieggers GJ, Reul JM. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci* 9: 317-21, 1998.
37. Padgett DA, Loria RM. Endocrine regulation of murine macrophage function: effects of dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenediol. *J Neuroimmunol* 84: 61-8, 1998.
38. Kimura M, Tanaka S, Yamada Y, Kiuchi Y, Yamakawa T, Sekihara H. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology* 139: 3249-53, 1998.
39. Dillon J. Dehydroepiandrosterone, Dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4: 377-85, 2005.
40. Bozza VV, D'Attilio L, Mahuad CV, Giri AA, del Rey A, Besedovsky H, Bottasso O, Bay ML. Altered Cortisol/DHEA ratio in tuberculosis patients and its relationship with abnormalities in the mycobacterial-driven cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol* 66: 97-103, 2007.
41. Mahuad C, Bay ML, Farroni MA, Bozza V, del Rey A, Besedovsky H, Bottasso OA. Cortisol and dehydroepiandrosterone affect the response of peripheral blood mononuclear cells to mycobacterial antigens during tuberculosis. *Scand J Immunol* 60: 639-46, 2004.
42. Toossi Z, Ellner JJ. The role of TGF beta in the pathogenesis of human tuberculosis. *Clin Immunol Immunopathol* 87: 107-14, 1998.
43. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 267: 543-60, 2010.
44. Philips L, Visser J, Nel R, Blaauw D. The association between tuberculosis and the development of insulin resistance in adults with pulmonary tuberculosis in the Western sub-district of the Cape Metropole region, South Africa: a combined cross-sectional, cohort study. *BMC Infect Dis* 17: 570, 2017.
45. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. *FASEB J* 17: 2176-83, 2003.
46. Mahuad C, Bozza V, Pezzotto SM, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A, Bottasso O. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with an immunoendocrine imbalance. *Neuroimmunomodulation* 14: 193-9, 2007.
47. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. The immune-endocrine-metabolic unit during human tuberculosis. *Current Immunol Rev* 6: 314-322, 2010.
48. Santucci N, D'Attilio L, Kovalevski L, Bozza V, Besedovsky H, del Rey A, Bay ML, Bottasso OA. A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 6(10), e26363, 2011.
49. D'Attilio L, Bozza VV, Santucci N, Bongiovanni B, Dídoli G, Radcliffe S, Besedovsky H, del Rey A, Bottasso O, Bay ML. Inhibition of DHEA production by factors released from M. tuberculosis-stimulated peripheral blood mononuclear cells is abrogated by transforming growth factor- $\beta$  neutralization. *Ann NY Acad Sci* 1262: 1-9, 2012.
50. Bini EI, D'Attilio L, Marquina-Castillo B, Mata-Espinosa D, Díaz A, Marquez-Velasco R, Gamboa-Domínguez A, Bay ML, Hernández-Pando R, Bottasso O. The implication of pro-inflammatory cytokines in the impaired production of gonadal androgens by patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* 95: 701-6, 2015.
51. Bauer M, Wieck A, Petersen LE, Baptista TSA. Neuroendocrine and viral correlates of premature immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 1351: 11-21, 2015.
52. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1153: 139-52, 2009.
53. D'Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. Tuberculosis, the disrupted immune-endocrine response and the potential thymic repercussion as a contributing factor to disease pathophysiology. *Front Endocrinol* 9: 214, 2018.

54. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 375: 1388–402, 2010.
55. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *J Am Acad Physician Assist* 31: 30–3, 2018.
56. Poveda C, Fresno M, Gironès N, Martins-Filho OA, Ramírez JD, Santi-Rocca J, Marin-Neto JA, Morillo CA, Rosas F, Guhl F. Cytokine profiling in chagas disease: Towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (A benefit trial sub-study), *PLoS One* 9(3):e91154, 2014.
57. Dutra WO, Menezes CAS, Magalhães LMD, Gollob KJ. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunol* 36: 377-87, 2014.
58. Pérez AR, Silva-Barbosa SD, Berbert LR, Revelli S, Beloscar J, Savino W, Bottasso O. Immunoneuroendocrine alterations in patients with progressive forms of chronic Chagas disease. *J Neuroimmunol* 235: 84-90, 2011.
59. González F, Villar S, D’Attilio L, Leiva R, Marquez J, Lioi S, Beloscar J, Bottasso O, Perez AR. Dysregulated network of immune, endocrine and metabolic markers is associated to more severe human chronic chagas cardiomyopathy, *Neuroimmunomodulation* 25: 119-28, 2018.
60. Chen CCG, Parker CR. Adrenal androgens and the immune system. *Semin Reprod Med* 22: 369-77, 2004.
61. Santos CD, Toldo MPA, Santello FH, Filipin MDV, Brazão V, do Prado Júnior JC. Dehydroepiandrosterone increases resistance to experimental infection by *Trypanosoma cruzi*, *Vet Parasitol* 153: 238-43, 2008.
62. Santos CD, Toldo MPA, Levy AMA, Kawasse LM, Zucoloto S, do Prado JC. Dehydroepiandrosterone affects *Trypanosoma cruzi* tissue parasite burdens in rats. *Acta Trop* 102: 143-50, 2007.
63. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* 71: 298-306, 2012.
64. Barbosa-Ferreira JM, Mady C, Ianni BM, Lopes HF, Ramires FJA, Salemi VMC, Grupi CJ, Hachul DT, Fernandes F. Dysregulation of autonomic nervous system in chagas’ heart disease is associated with altered adipocytokines levels. *PLoS One* 10(7): e0131447, 2015.
65. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, Schoene N, Adams V, Gielen S, Erbs S, Moebius-Winkler S, Schuler G. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 5: 33-40, 2003.
66. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med* 17: 206-11, 2007.
67. Barretto ACP, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, Bellotti G, Pileggi F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas’ disease. *Am Heart J* 111: 307-12, 1986.
68. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 174: 3137-42, 2005.
69. Roggero E, Perez A, Tamae-Kakazu M, Piazzon I, Nepomnaschy I, Wietzerbin J, Serra E, Revelli SS, Bottasso O. Differential susceptibility to acute *Trypanosoma cruzi* infection in BALB/c and C57BL/6 mice is not associated with a distinct parasite load but cytokine abnormalities. *Clin Exp Immunol* 128: 421-8, 2002.
70. Roggero E, Pérez AR, Tamae-Kakazu M, Piazzon I, Nepomnaschy I, Besedovsky HO, Bottasso OA, del Rey A. Endogenous glucocorticoids cause thymus atrophy but are protective during acute *Trypanosoma cruzi* infection. *J Endocrinol* 190: 495-503, 2006.
71. Pérez AR, Roggero E, Nicora A, Palazzi J, Besedovsky HO, del Rey A, Bottasso OA. Thymus atrophy during *Trypanosoma cruzi* infection is caused by an immuno-endocrine imbalance. *Brain Behav Immun* 21: 890-900, 2007.
72. González FB, Calmon-Hamaty F, No Seara Cordeiro S, Fernández Busy R, Spinelli SV, D’Attilio L, Bottasso O, Savino W, Cotta-de-Almeida V, Villar SR, Pérez AR. *Trypanosoma cruzi* Experimental Infection Impacts on the Thymic Regulatory T Cell Compartment. *PLoS Negl Trop Dis* 10(1): e0004285, 2016.
73. Gruver AL, Ventevogel MS, Sempowski GD. Leptin receptor is expressed in thymus medulla and leptin protects against thymic remodeling during endotoxemia induced thymus involution, *J Endocrinol* 203: 75-85, 2009.
74. Manarin R, Villar SR, Fernández Busy R, González FB, Deschutter EV, Bonantini AP, Roggero E, Pérez AR, Bottasso O. Reciprocal influences between leptin and glucocorticoids during acute *Trypanosoma cruzi* infection, *Med Microbiol Immunol* 202: 339-52, 2013.

75. Truyens C, Torrico F, Angelo-Barrios A, Lucas R, Heremans H, De Baetselier P, Carlier Y. The cachexia associated with *Trypanosoma cruzi* acute infection in mice is attenuated by anti-TNF-alpha, but not by anti-IL-6 or anti-IFN-gamma antibodies. *Parasite Immunol* 17: 561-8, 1995.
76. Roggero E, Piazzon I, Nepomnaschy I, Perez A, Velikovskiy A, Revelli S, Bottasso O. Thymocyte depletion during acute *Trypanosoma cruzi* infection in C57BL/6 mice is partly reverted by lipopolysaccharide pretreatment. *FEMS Immunol Med Microbiol* 41: 123-31, 2004.
77. Pérez AR, Silva-Barbosa SD, Roggero E, Calmon-Hamaty F, Villar SR, Gutierrez FR, Silva JS, Savino W, Bottasso O. Immunoendocrinology of the thymus in Chagas disease. *Neuroimmunomodulation* 18: 328-38, 2011.
78. Tanowitz HB, Amole B, Hewlett D, Wittner M. *Trypanosoma cruzi* infection in diabetic mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82: 90-3, 1988.
79. González FB, Villar SR, Toneatto J, Pacini MF, Márquez J, D'Attilio L, Bottasso OA, Piwien-Pilipuk G, Pérez AR. Immune response triggered by *Trypanosoma cruzi* infection strikes adipose tissue homeostasis altering lipid storage, enzyme profile and adipokine expression. *Med Microbiol Immunol* 208: 651-66, 2018.
80. Combs TP, Nagajyothi, Mukherjee S, De Almeida CJD, Jelicks LA, Schubert W, Lin Y, Jayabalan DS, Zhao D, Braunstein VL, Landskroner-Eiger S, Cordero A, Factor SM, Weiss LM, Lisanti MP, Tanowitz HB, Scherer PE. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. *J Biol Chem* 280:24085-94, 2005.
81. Nagajyothi F, Weiss LM, Zhao D, Koba W, Jelicks LA, Cui MH, Factor SM, Scherer PE, Tanowitz HB. High fat diet modulates *Trypanosoma cruzi* infection associated myocarditis. *PLoS Negl Trop Dis* 8(10): e3118, 2014.
82. Nagajyothi F, Kuliawat R, Kusminski CM, Machado FS, Desruisseaux MS, Zhao D, Schwartz GJ, Huang H, Albanese C, Lisanti MP, Singh R, Li F, Weiss LM, Factor SM, Pessin JE, Scherer PE, Tanowitz HB. Alterations in glucose homeostasis in a murine model of Chagas disease. *Am J Pathol* 182: 886-94, 2013.
83. Matos Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira Andrade L, Nagajyothi F, Scherer PE, Teixeira MM, Tanowitz HB. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect* 13: 1002-5, 2011.
84. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR $\gamma$ . *Annu Rev Biochem* 77:289-312, 2008.
85. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7: 947-53, 2001.
86. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai F, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-6, 2001.
87. Suarez GV, Vecchione MB, Angerami MT, Sued O, Bruttomesso AC, Bottasso OA, Quiroga MF. Immunoendocrine interactions during HIV-TB coinfection: implications for the design of new adjuvant therapies. *Biomed Res Int* 2015: 461093, 2015.
88. González FB, Villar SR, Pacini MF, Bottasso OA, Pérez AR. Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental *T. cruzi* infection: New clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1866: 165642; 2020.
89. Bottasso O. Chronic infections and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the context of immune-mediated inflammation. *Adv Neuroimm Biol* 7: 89-99, 2018.
90. D'Attilio L, Trini E, Bongiovanni B, Dídoli G, Gardeñez W, Nannini LJ, Giri A, Bottasso OA, Bay ML. mRNA expression of alpha and beta isoforms of glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear cells of patients with tuberculosis and its relation with components of the immunoendocrine response. *Brain Behavior Immun* 25: 461-467, 2011.
91. Miller AH, Maletic V, Raison, CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65: 732-41, 2009.
92. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry* 20: 32-47, 2015.



INCORPORACIÓN DEL ACADÉMICO TITULAR  
DR. RAÚL PEDRO VALDEZ  
Sitial N° 1  
“Francisco Javier Muñiz”  
1 de julio de 2021

PALABRAS DE APERTURA DEL ACTO  
POR EL SR. PRESIDENTE DE LA ACADEMIA,  
ACADÉMICO ANTONIO R. DE LOS SANTOS

DISCURSO DE RECEPCIÓN POR  
EL ACADÉMICO JUAN ANTONIO MAZZEI

DISCURSO DEL RECIPIENDARIO  
ACAD. RAÚL PEDRO VALDEZ

PALABRAS DE APERTURA DEL ACTO  
POR EL SR. PRESIDENTE DE LA ACADEMIA,  
ACAD. ANTONIO R. DE LOS SANTOS

En nombre del Plenario Académico tengo el honor de dar comienzo a esta Sesión Pública Extraordinaria y darles la bienvenida.

Por la impiedad de la virosis que azota al mundo no podemos, como era habitual, reunirnos bajo la majestuosa cúpula de nuestra Aula Magna. Sin embargo, esta reunión, que partiendo de puntos alejados confluye en esta celebración, debe simbolizar la inquebrantable voluntad de la Academia de cumplir sus objetivos ya bicentenarios, a pesar de las dificultades del camino, que en ocasiones han llegado hasta su clausura.

Hoy esta Academia Nacional de Medicina abre sus puertas para llevar a cabo uno de sus actos más trascendentales: la incorporación de un nuevo Miembro de Número.

Inmediatamente después del inesperado fallecimiento del Académico Leopoldo Montes, el Plenario Académico, en cumplimiento de las disposiciones reglamentarias, se abocó al proceso de decidir continuar con la asignación de un sitial para especialistas en Dermatología o destinarlo a otra disciplina. Una vez acordado continuar con la Dermatología dado su desarrollo actual, el paso siguiente fue la selección de un nuevo académico especializado en esta rama de la medicina.

Es este un largo proceso, en el que todos los académicos pueden proponer candidatos, analizando sus antecedentes científicos, profesionales, docentes, éticos y personales y expresar sus opiniones con absoluta libertad en reuniones secretas del Plenario.

Estos requisitos cumplidos estrictamente, garantizan la calidad del nuevo académico elegido.

Después de una ordenada secuencia de votaciones, el Plenario Académico decidió designar al Dr. Raúl Pedro Valdez para ocupar el sitial N° 1 denominado "Francisco Javier Muñiz", destinado a Especialistas en Dermatología.

Por los antecedentes del Dr. Valdez es para nosotros una gran satisfacción contarle como miembro de número de nuestra Academia.

Hago entrega al Dr. Valdez de la medalla y el diploma que testimonian su pertenencia a la ANM.

Dr. Valdez, ¡bienvenido!

DISCURSO DE RECEPCIÓN POR EL  
ACADÉMICO JUAN ANTONIO MAZZEI<sup>1</sup>

La Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires se reúne hoy para llevar a cabo el acto más significativo de su actividad: la recepción de un nuevo académico de número, tal como ha sido una tradición a través de sus 199 años de existencia.

---

<sup>1</sup> Académico Titular, Vicepresidente, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina.

En esta ocasión, la Academia abre sus puertas para recibir al Dr. Raúl Pedro Valdez por fallecimiento del académico Leopoldo Montes, el 14 de marzo de 2020.

El Dr. Raúl Pedro Valdez ocupará el Sitial N° 1, que lleva el nombre de Francisco Javier Muñiz quien falleciera atendiendo enfermos durante la epidemia de fiebre amarilla, el 8 de abril de 1871.



Retrato del Dr. Francisco Javier Muñiz  
Salón Plenario  
Academia Nacional de Medicina

Como establecen sus estatutos, el plenario académico del 25 de marzo de 2021 decidió que, por sus méritos personales, el Dr. Raúl Valdez accediera a este sitial.

La Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires fue creada en 1822 a imagen semejanza de la *Académie Nationale de Médecine* de Francia, por iniciativa de Bernardino Rivadavia por entonces ministro de Gobierno y Relaciones Exteriores de la provincia de Buenos Aires durante el gobierno del general Martín Rodríguez.

Esta Academia es la más antigua de América.



General Martín Rodríguez  
Gobernador de la Provincia de Buenos Aires  
1829. 1834

El imponente salón de actos donde habitualmente se lleva a cabo esta ceremonia tiene cuatro conjuntos escultóricos de Antonio Peretti, alegóricos al ejercicio de nuestra noble profesión, y una imponente cúpula, diseñada y construida a imagen y semejanza de la existente en la *Académie Nationale de Médecine* de Francia, inspirada en el Panteón de Roma.

Desde esa época, la enorme concavidad de la cúpula ha llamado la atención no solo por la magnificencia sino también por la innovación para la arquitectura de la época, ya que fue uno de los primeros edificios construidos con hormigón.

En Francia, cuando se incorpora un nuevo académico se dice que se está “*Sous la coupole*”.

La elección del nuevo académico ha seguido un procedimiento minucioso, a partir de la propuesta de candidatos por la sección de Medicina y Especialidades Médicas y finalmente por el Plenario Académico.

Este Plenario, formado por los Académicos Titulares, estudió los antecedentes, intercambió opiniones, valoró no solo los méritos profesionales sino también la envergadura moral y la trayectoria social con una conducta ejemplar, de acuerdo con los principios de la ética.

Esto explica por qué la Academia, ha cumplido 199 años al servicio de la medicina y de nuestro país.

La recepción de un nuevo académico de número, tal como ha sido tradición a través de su existencia, es el acto más significativo de la actividad de nuestra Corporación.

La Academia Nacional de Medicina brindará al nuevo académico el clima de respeto por sus creencias y opiniones, libertad intelectual y el afecto de sus pares.

El académico Julio V. Uriburu, quien fuera ilustre Presidente de Honor en ocasión del discurso de recepción de varios académicos, expresó que **“el sitial académico no es un cargo o función como muchos de los que habéis tenido hasta ahora, es un galardón máximo que se alcanza en la carrera y al que se debe acceder con la fe de un cruzado: no es una mullida poltrona dada como recompensa, luego de una meritoria labor de toda una vida... desde ahora en más deberéis ocuparos –como lo hacen vuestros pares– de trabajar para la Academia que hoy os recibe con beneplácito”**.

El Dr. Raúl Pedro Valdez nació en Buenos Aires el 7 de febrero de 1952. Tiene actualmente 69 años.

Es Médico y Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Recibido en el año 1978.

Actualmente es Profesor Titular de Dermatología de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral desde el año 2000.

Fue Profesor Regular Adjunto de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires desde 1995 hasta 2005.

Es Especialista en Dermatología de la Universidad del Salvador; del Ministerio de Salud Pública de la Nación y de la Sociedad Argentina de Dermatología. Y está recertificado por el CCPM de la Academia Nacional de Medicina y por la Sociedad Argentina de Dermatología.

Actualmente es Decano de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral desde el año 2017.

Fue Vicedecano de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral (2011-2016).

Fue Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral (2000-2016). Es Director Asociado del Departamento de Desarrollo Académico del Hospital Universitario Austral.

Ha sido el creador y director del Programa de Residencias del Hospital Universitario Austral (acreditada por el Ministerio de Salud) y de la Carrera de Especialización asociada a la residencia (acreditada CONEAU) entre los años 2005 y 2017.

Hasta el año 1996 fue Coordinación Nacional del PRONADERM (Programa Nacional de Actualización Dermatológica) Sociedad Argentina de Dermatología. Educación médica continua y entre los años 2000 y 2006 fue Miembro Coordinador: comisión admisión y evaluación de médicos. Curso superior de especialistas. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Ha sido Miembro Coordinador de la comisión de acreditación de hospitales. Curso superior de especialistas. Facultad de Medicina (Universidad de Buenos Aires) hasta 2005.

Fue Secretario Académico de la Carrera de Doctorado de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral (2004-2016).

Fue Presidente del CONADER (Consejo Nacional de Dermatología de Argentina para Educación) 2006-2009 y 2009-2012.

Tesis de doctorado: calificación Sobresaliente. Tema: Lepra Experimental en Armadillos.  
Libro como único autor: "Lepra Experimental en Armadillos"

Libros como coautor:

- Manual de Dermatología (Gatti-Cardama), 3 ediciones
- Orientación en dermatología (Woscoff-Cabrera-Kaminsky). 2 ediciones
- La lepra en la última década del siglo XX (Baliña-Valdez)
- Dermatología en Medicina Interna (Woscoff et al.) 3ra edición
- Manual Digital de Dermatología. Cátedra de Dermatología. U. Austral (2020)

Trabajos publicados: 100 - Último trabajo: Maritornes y la genética. Valdez, R. Arch Arg Pediatr 2020; 118 61-63



Ha recibido premios de la Academia Nacional de Medicina en los años 1979, 1980, 1983, 1994, 2009 y 2017.

En la reunión anual de dermatólogos latinoamericanos del Cono Sur, en los años 1980 y 2010.

De la Sociedad Argentina de Dermatología en los años 1993, 2000, 2002, 2009 y 2014.

Del Ministerio de Educación en el año 2001.

Del Congreso de Psoriasis en el año 2002.

En el año 2001 recibió la Medaglia D'Argento Dell'Ordine al Merito Melitense. Roma, decreto 26838 del 9 de octubre de 2001. (Condecoración otorgada por la Soberana y Militar Orden de Malta como Director del programa Amapel).

Es miembro titular de la Sociedad Argentina de Dermatología, donde además ha desempeñado los siguientes cargos:

Presidente del Tribunal de Honor de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Presidente de la Junta Electoral de la Sociedad Argentina de Dermatología: elecciones año 2000 y año 2005 Secretario General (Comité Ejecutivo) Sociedad Argentina de Dermatología (cargo por elecciones) 2007-2008

Presidente y miembro fundador del Consejo Nacional Dermatología Argentina 2006-2012.

El Dr. Valdez ha practicado rugby en el Belgrano Athletic Club y treading y andinismo con su grupo de Boy Scouts del Colegio San Martín de Tours y con su familia continúa hasta hoy. De adulto sumó tenis y golf. Este último con un hándicap aceptable para disfrutarlo. Su hobby ha sido la fotografía.

Además, practica tareas de beneficencia y labor humanitaria.

Raúl Valdez ha demostrado sólidos principios democráticos y republicanos. Es un hombre de bien, respetado por sus pares.

Su vida austera y de notable modestia ha sido acompañada a lo largo de su carrera médica por su esposa María Baliña (nieta del Acad. Pedro Baliña), con quien se casó el 20 de noviembre de 1976 y con quien ha tenido una fecunda vida familiar con 6 hijos, uno de ellos médico y 11 nietos.



Sus hijos son:

- María: Lic. en Psicología.
- Pedro: Médico cirujano, casado con Dolores Perkins.
- Mercedes, maestra y catequista, casada con Maximiliano Filippetti.
- Ángeles, Profesora de Letras, casada con Máximo Peralta Ramos.
- Elvira, Lic. en Psicopedagogía, casada con Matías Aranguren.
- Agustín, Ing. Agrónomo.

Sus nietos: Olivia, Libre, Marcial, Dimas, Elisa, Inés, Juan, Tomás, Santos, Luisa y Félix.

Hasta aquí he intentado resumir los antecedentes del flamante académico a través de su biografía, donde se expresan realizaciones, ideales, creencias, inquietudes y propósitos, llega a la Academia con el beneplácito de sus pares y es para mí un gran honor que me hayan elegido para recibirlo.

No dudamos que el Dr. Valdez estará a la altura y será un digno sucesor del Dr. Leopoldo Montes.

*Como recordé en la presentación del Académico Horacio López, en la mitología griega Academo fue un héroe legendario. Su nombre ha quedado vinculado al nombre arcaico de la ubicación de la academia de Platón, fuera de los muros de Atenas.*

En la época clásica, el nombre del lugar había evolucionado en *Akademeia*, vinculándolo con el héroe ateniense del mismo nombre, el legendario Academo. La tradición decía que junto a la tumba de este personaje había un bosque sagrado, que era el lugar en el que Platón había fundado su Academia.

### En la época clásica Platón en el Jardín de Academo



En el sello oficial de la Academia, que rodea la figura de Esculapio, se halla transcrita la leyenda que proviene de las Epístolas de Horacio y define los propósitos de nuestra honorable Corporación "Buscar en el bosque de Academo la verdad".

### ATQUE INTER SILVAS ACADEMI QUAERERE VERUM



Estoy seguro de que el nuevo académico dará lo mejor de sí para cumplir este mandato.  
Académico Raúl Valdez, pido a Dios que lo acompañe en esta nueva etapa de su vida.





Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.  
Fundada el 9 de abril de 1822 por Bernardino Rivadavia.  
Entidad Autónoma sin fines de lucro.  
Es la más antigua de América.

#### DISCURSO DEL RECIPIENDARIO ACAD. RAÚL PEDRO VALDEZ

Sr. Presidente de la Academia Nacional de Medicina, académico Antonio Raúl De Los Santos.  
Sr. Ministro de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós.

Agradezco al Sr. presidente, académico De Los Santos, sus palabras en este acto de incorporación como miembro de número de esta honorable Academia.

También al Académico Juan Antonio Mazzei por sus cálidas palabras de presentación. Y a los señores académicos por la distinción con la que me han honrado, y la confianza puesta en mi persona para ocupar el prestigioso sitial número uno, que lleva el nombre de Francisco Javier Muñiz.

Me reconozco honrado y emocionado ante tal designación.

Agradezco a Dios Nuestro Señor esta nueva oportunidad en mi vida de servir.

Siempre consideré a la Academia Nacional de Medicina como el ámbito de máxima representación de la medicina, tanto en su dimensión científica como ética. Haber sido elegido por



pares para integrar su cuerpo de académicos es un sueño para nosotros, los médicos. No me corresponde a mí juzgar la decisión, no se puede ser juez y parte. Simplemente la agradezco.

En mi familia siempre se respiró admiración por la Academia. Por línea materna, mi abuelo Pedro Esteban Rojas fue académico en 1936. Y mi trastatarabuelo, Pedro Nolasco Rojas, fue uno de los 16 fundadores de la Academia en 1822.

Acepto esta designación y me comprometo a poner todo mi empeño y capacidad para honrar el sitio que me ha sido confiado, sirviendo a la medicina y a la Patria. Sólo me anima servir a mi medicina y a mi Patria.

Me toca reemplazar a nuestro colega, Leopoldo Montes, fallecido hace poco más de un año. Leo, como así le decíamos, se graduó de médico en la Universidad de Buenos Aires en 1955. En 1959 concluyó su formación dermatológica en la Universidad de Michigan, y en 1964 defendió su tesis doctoral en la UBA. El Dr. Guillermo Basombrió fue uno de sus maestros, como de tantos otros de su generación.

En 1963 migró a los Estados Unidos, país en el que desarrolló una extensa y prolífica carrera asistencial y docente, alcanzado el grado de Profesor Emérito de Dermatología en la Universidad de Alabama.

Fue autor de cuatro libros de la especialidad, entre los cuales destaco el *Atlas de enfermedades de la piel* traducido a tres idiomas.

Regresó a nuestro país en 1981 y fue designado miembro de la Academia en el año 2006. Como dije anteriormente, una inesperada y rápida enfermedad lo llevó en marzo de 2020.

Podría dividir mi carrera claramente en dos etapas, en la Universidad de Buenos Aires y en la Universidad Austral.

Ingresé a estudiar medicina en la UBA en 1971, pero por un sabio consejo de mi tío médico, Juan Carlos Rojas, nunca cursé en la sede de la calle Paraguay, sino que pedí ingresar desde el primer año al Instituto de Investigaciones Médicas, cuyo director era entonces Alfredo Lanari. Mi agradecimiento a mi tío Rojas, no sólo por ese sabio consejo sino también por haber guiado mis primeros pasos en la medicina.

Para entonces, la “escuelita Lanari” recién comenzaba, de hecho, soy de la segunda promoción. Cursar en el Instituto fue una experiencia extraordinaria, en un ámbito hospitalario igualmente extraordinario. La sala de anatomía estaba las 24 horas a disposición de los alumnos, y en el segundo año de la carrera, ya hacíamos guardia en el piso de internación. Todavía recuerdo la emoción de todos los médicos y estudiantes del Instituto cuando Alfredo Lanari fue nombrado académico.

El Sitio N° 1 de esta Academia lleva el nombre de Francisco Javier Muñiz. Francisco Muñiz y Pedro Nolasco Rojas fueron contemporáneos; siendo adolescentes lucharon juntos en las invasiones inglesas en la defensa de Buenos Aires, y luego, ambos estudiaron medicina bajo la tutela de Cosme Argerich.

Los dos fueron también médicos militares, y participaron en numerosas campañas en aquella Argentina naciente y armada.

Muñiz fue además naturalista, epidemiólogo y finalmente infectólogo. Como sabemos, se ofreció como voluntario en la epidemia de fiebre amarilla en 1871, falleciendo precisamente por esa enfermedad.

Pasar a ocupar el sitial Francisco Javier Muñiz, que es el hospital en el cual hice mi formación de posgrado y mi doctorado, tiene, como comprenderán, una connotación doblemente feliz. Allí me formé con la conocida “BCG”, así les decíamos al trío de Baliña, Cardama y Gatti; e hice amigos y colegas para toda la vida, Hugo Cabrera, Liliana Olivares, Oscar Bianchi y Graciela Pizzariello. Y Manuel Giménez, que si bien, no era del Muñiz, compartimos la misma época de formación, generando una amistad que aún perdura.

Pero quiero detenerme en mi maestro, Luis María Baliña.

Fue mi maestro en la Dermatología, en la Medicina y en la vida. Fue un hombre íntegro, generoso con sus saberes que enseñaba con su vida. A su lado se aprendía a ser médico, no sólo contenidos de medicina. Formó muchos discípulos y tenía una visión más allá del horizonte, como suelen ser los grandes. Un día estaba estudiando en una de las mesadas del hospital Muñiz y me acercó un artículo sobre lepra en un armadillo para que lo leyera. Yo estaba estudiando las bases más elementales de la Dermatología y este hombre estaba poniendo frente a mis ojos eso que me parecía tan raro.

Pues bien, luego esa línea de investigación concluyó en mi tesis de doctorado.

Además, Luis María Baliña... fue mi suegro.

Fue un hombre bueno, que gustó y gastó su vida haciendo el bien.

La mayor gratitud para mi maestro. Todo cuanto puedo haber hecho en la medicina y por mis pacientes, especialmente de lepra, a él se lo debo.

Hace unos 22 años apareció en mi horizonte profesional la Universidad Austral de la mano del Dr. César Bergadá, también Académico.

Recuerdo cuando me ofreció hacerme cargo de la Dermatología, tanto en la Cátedra de la Facultad de Ciencias Biomédicas como del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario. No fue una fácil decisión. Para entonces, yo era Profesor por concurso de la UBA y era obvio que tenía que elegir entre una de las dos universidades. Como siempre, María, mi mujer, me acompañó en el discernimiento y en la decisión. Hoy, luego de 22 años, veo el camino recorrido con satisfacción en lo personal, pero, sobre todo, con un sincero reconocimiento hacia el Dr. César Bergadá y también al Dr. Patucho Mc Lean, quienes me invitaron a formar parte de la Universidad.

En aquel momento, fuimos tres quienes iniciamos la labor, que hoy, 22 años más tarde, redunda en una consolidada Cátedra y un prestigioso Servicio de Dermatología. Un verdadero equipo de colegas liderado en la actualidad por la Dra. Corina Busso, que hacen de la labor profesional

cotidiana un encuentro de amigos. Este es el clima que se respira en nuestro grupo: por encima de todo, el encuentro de las personas en pos de los pacientes, de la docencia y de la investigación.

Quiero expresar también mi agradecimiento a la Universidad Austral y a sus autoridades, por su confianza y apoyo. A todos los aquí presentes, miembros de la Facultad de Ciencias Biomédicas, profesores, personal y ex decanos, como así también a las autoridades y colegas del Hospital Universitario; y al Dr. Pedro Saco, académico, también presente en este anfiteatro. Todos ellos amigos y protagonistas en este momento. Y también a mis colegas y personal de la Sociedad Argentina de Dermatología, a la cual pertenezco y reconozco como institución rectora de la especialidad.

Un agradecimiento especial al personal de la Academia Nacional de Medicina y de la Universidad Austral que han trabajado y permitido para que este acto pueda transmitirse de manera virtual en este contexto tan particular de la pandemia.

Por último, quisiera compartir con Uds. mis mejores diplomas. Me refiero a la familia que hemos formado con María, en 44 años de matrimonio.

Hace unos tres años, en este mismo sitio, en este mismo anfiteatro, en un coloquio con estudiantes de la universidad, una alumna, con la habitual frescura de los jóvenes, me preguntó qué había sido lo más importante que había hecho en mi vida. Confieso que la pregunta me sorprendió y un poco me paralizó. Espontáneamente le respondí que no sabía qué era lo más importante que había hecho en mi vida, pero con toda seguridad lo más importante que me había ocurrido en mi vida era y es María mi mujer. Y juntos, nuestra familia, María, Pedro y Dolores, Mercedes y Maximiliano, Angeles y Máximo, Elvira y Matías, y Agustín.

Y nuestros nietos, Olivia, Libre, Marcial, Dimas, Elisa, Inés, Juan, Tomás, Santos, Luisa y Félix, este último todavía en la panza de su mamá, pero sin duda también nuestro nieto.

Estos son los mejores diplomas,... que compartimos con María.

Sr. Presidente de la Academia Nacional de Medicina, Sres. Académicos, familia, amigos y colegas, presentes de una u otra manera, muchas gracias por acompañarme en este momento tan importante de mi vida.

PREMIOS OTORGADOS POR LA  
ACADEMIA NACIONAL DE  
MEDICINA  
AÑO 2020

Se realizó la entrega en cinco actos distintos, todos muy breves, siguiendo los protocolos de pandemia COVID – 19.

### **Premio “Bernardino Rivadavia”**

#### **La terapia endócrina con mifepristona potencia la inmunidad antitumoral en el cáncer de mama**

Ana Sahores\*

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA-UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

*Cargo:* Becaria Post-doctoral UBA.

[ansahores@gmail.com](mailto:ansahores@gmail.com)

Tomás Dalotto-Moreno\*

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina.

*Cargo:* Becario Post-doctoral BUNGE Y BORN.

[tomasdalotto@gmail.com](mailto:tomasdalotto@gmail.com)

(\* Ambos son autores principales y responsables del trabajo.

Gonzalo R. Sequeira

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina. Hospital Público de Gestión Descentralizada Dr. Arturo Oñativia, Ciudad de Salta, Salta, Argentina.

*Cargo:* Director del Biobanco y miembro del Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Oñativia-Salta.

[gonzalosequeira27@gmail.com](mailto:gonzalosequeira27@gmail.com)

Ramiro M. Perrotta

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina.

*Cargo:* Estudiante de Doctorado CONICET.

[ramiro.perrotta@gmail.com](mailto:ramiro.perrotta@gmail.com)

Gabriela Pataccini

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina.

*Cargo:* Estudiante de Doctorado CONICET.

[gaby.pataccini@hotmail.com](mailto:gaby.pataccini@hotmail.com)

Silvia I. Vanzulli

Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

*Cargo:* Médica de Planta en Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina.

[lucasysilvia@gmail.com](mailto:lucasysilvia@gmail.com)

María L. Polo

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina.

*Cargo:* Investigadora Asistente CONICET.

[marialaura1984@gmail.com](mailto:marialaura1984@gmail.com)

Mariana Salatino

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina.

*Cargo:* Investigadora Independiente CONICET.

[mariansalatino@gmail.com](mailto:mariansalatino@gmail.com)

Instituciones participantes: Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET, Argentina. Instituto de Estudios Oncológicos, Academia Nacional de Medicina, Argentina.

Lugar de realización del trabajo: Laboratorio de Carcinogénesis Hormonal, Laboratorio de Inmunopatología y Academia Nacional de Medicina.

Fecha de finalización o publicación: Octubre 2020

### **Premio “Adolfo H. Aztiria”**

**Asociación entre ausentismo a consultas ambulatorias de pacientes adultos y consultas a emergencias, internación y mortalidad en un sistema de salud prepago.**

**Hospital Italiano de Buenos Aires**

Diego Hernán Giunta <sup>1,2</sup>, Marina Alonso Serena <sup>1</sup>, María Leticia Peroni <sup>1</sup>, Diego Sánchez Thomas <sup>1</sup>, Fernando Binder <sup>1</sup>, Fernán González Bernaldo de Quirós <sup>1</sup>

1- Área de Investigación en Medicina Interna (AIMI), Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

2 - Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Autor principal: Diego Hernán Giunta. [diego.giunta@hospitalitaliano.org.ar](mailto:diego.giunta@hospitalitaliano.org.ar) - Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires.

### **Premio “Dr. Marcelino Herrera Vegas”**

**Transferencia linfático venosa inguinal cruzada en síndromes angiodisplásicos con sobrecrecimiento y equivalentes iatropatológicos en pediatría**

Papendieck CM (Director de la Fundación Angiopediatria), Amore MA (Segundo jefe del servicio de Flebología y Linfología de la división de Cirugía Cardiovascular del Hospital Militar Central y Médico asistente de la Fundación Angiopediatria), Barbosa ML (Médico asistente de la Fundación Angiopediatria), Martínez Allende R (Médico asistente de la Fundación Angiopediatria), Braun D (Jefa de rehabilitación de la Fundación Angiopediatria), Gomez MM (Instrumentadora quirúrgica de la Fundación Angiopediatria), Salvia SA (Fellow del servicio de Flebología y Linfología de la división de Cirugía Cardiovascular del Hospital Militar Central)

Instituciones participantes: Fundación Angiopediatria. Hospital Militar Central. C. Argerich.

Fecha de finalización del presente estudio: Diciembre 2019

Autor principal: Papendieck, Cristóbal Miguel

[cmpapendieck@gmail.com](mailto:cmpapendieck@gmail.com)

## Premio "Mariano Castex"

### Compromiso de la sustancia blanca como factor de riesgo en el desarrollo de epilepsia en adultos mayores

Bein N.<sup>1</sup>, López G.<sup>2</sup>, Piedrabuena A.<sup>3</sup>, Seminara E.<sup>3</sup>, Garino E.<sup>4</sup>, Teves Echazú MF.<sup>5</sup>, García MC.<sup>6</sup>, Consalvo D.<sup>1</sup>

1. Médica neuróloga y Becaria de perfeccionamiento de Epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Arg.
2. Residente de Neurología del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Arg.
3. Médica neuróloga del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Arg.
4. Médica neuróloga del servicio de epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Arg.
5. Médica neuróloga y Becaria de perfeccionamiento de Epilepsia y Neurofisiología clínica del servicio de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Arg.
6. Médica neuróloga y Coordinadora de la sección Epilepsia del servicio de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Arg.
7. Médico neurólogo y jefe del servicio de epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Arg.

Institutos participantes: Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Arg.; Hospital Italiano de Buenos Aires, Arg.

Lugar donde fue realizado el trabajo: Instituto de Neurología y Neurocirugía de Swiss Medical, Sanatorio de Los Arcos y Servicio de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Fecha de finalización: Junio 2020

Autor correspondiente: [nati.bein@gmail](mailto:nati.bein@gmail)

## Premio Carlos E. Ottolenghi

### Síndrome compartimental en los miembros inferiores en relación con los traumatismos

Carlos F. Sancineto<sup>2</sup>, Jorge D. Barla<sup>3</sup>, Danilo E. Taype Zamboni<sup>4</sup> y Guido S. Carabelli<sup>5</sup>.

Instituto de Ortopedia y Traumatología Carlos E. Ottolenghi  
Hospital Italiano de Buenos Aires

Autor principal: Carlos Sancineto  
[csanciento@intramed.net](mailto:csanciento@intramed.net)

Trabajo realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Terminado en noviembre de 2020

---

<sup>2</sup> Jefe del Sector de Trauma Ortopédico del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>3</sup> Médico de planta del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>4</sup> Médico asociado del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>5</sup> Médico de planta del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Premio “José M. Jorge”****Cirugía endoscópica endonasal de los adenomas hipofisarios. Técnica quirúrgica y resultados en una serie de 171 cirugías**

Guevara Méndez Martín<sup>1,5</sup>, Melgarejo Ana Belén<sup>1,5</sup>, Tubert Gloria<sup>2</sup>, Figurelli Silvina<sup>3</sup>, Driollet Laspiur Santiago<sup>5</sup>, Castillo Thea Víctor<sup>1,5</sup>, Gardella Javier<sup>1</sup>, Ratinoff Adrián<sup>4</sup>.

1 División Neurocirugía Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

2 Servicio Endocrinología Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

3 División Anatomía Patológica Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

4 Colaborador Docente Neurocirugía Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

5 Sección Neurocirugía CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno)

*Autor principal:* Martín Guevara Méndez

[martinguevara2@gmail.com](mailto:martinguevara2@gmail.com)

*Instituciones participantes:*

División Neurocirugía Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

Sección Neurocirugía Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas

Dr. Norberto Quirno.

*Fecha de finalización:* 31 de marzo de 2020.

**Premio Lucio V. López****Perfil pro-inflamatorio en pacientes con depresión y conducta suicida y cómo la ketamina promueve macrófagos anti-inflamatorios M2**

Wanda Nowak: Médica. Doctora de la UBA. Docente Autorizada del Departamento de Farmacología. JTP - 3º Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Leandro Nicolás Grendas: Psiquiatra de Planta. Hospital General de Agudos “Dr. Teodoro Álvarez”. Investigador del Instituto de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. JTP - 3º Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA.

Ángeles Romina Arena: Becaria Doctoral CONICET del Instituto de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Demián Emanuel Rodante: Médico Psiquiatra. Jefe de Sección de Psiquiatría Hospital Moyano. Investigador del Instituto de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. JTP - 3º Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA.

María Pilar Aoki: Investigadora Principal de CONICET. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI) – CONICET. Profesora de Inmunopatología, Carrera de Bioquímica, Universidad Nacional de Córdoba.

Federico Manuel Daray: Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Investigador Independiente del CONICET. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Docente Autorizado del Departamento de Farmacología. JTP - 3º Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA.



Eugenio Antonio Carrera Silva: Investigador Adjunto CONICET. Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Academia Nacional de Medicina – CONICET.

Andrea Emilse Errasti: Investigadora Independiente CONICET. Directora del Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Profesora Adjunta 3º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Contacto responsable:

Andrea E. Errasti. [andreaerrasti@gmail.com](mailto:andreaerrasti@gmail.com)

Fecha de publicación: EBioMedicine. 2019 Dec; 50:290-305 (on-line 18-11- 2019).

Instituciones participantes:

Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Academia Nacional de Medicina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

### **Premio “Osvaldo L. Bottaro”**

#### **Señalización wnt/ $\beta$ -catenina en tumores resistentes de la hipófisis. Mecanismos moleculares en el rescate con temozolomida**

Dra. Demarchi, Gianina<sup>1</sup>, Lic. Valla, Sofía A<sup>1</sup>, Lic. Perrone, Sofía<sup>1</sup>, Dra. Alaniz, Laura<sup>1</sup>, Dr. Cervio, Andrés<sup>2</sup>, Dr. Sevlever, Gustavo<sup>2</sup>, Dra. Berner, Silvia<sup>3</sup>, Dra. Cristina, Carolina<sup>1\*</sup>

Institución/es participante/s:

1. Centro de Investigaciones Básicas y Aplicadas (CIBA-UNNOBA). Centro de Investigaciones y Transferencia del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (CIT NOBA, CONICET-UNNOBA-UNSADA). Junín, Buenos Aires.

2. Departamento de Neurocirugía/Departamento de Neuropatología. Instituto FLENI. CABA

3. Servicio de Neurocirugía, Clínica Santa Isabel. CABA.

Fecha de finalización: Octubre 2020

Autor principal o responsable: [carolina.cristina@nexo.unnoba.edu.ar](mailto:carolina.cristina@nexo.unnoba.edu.ar)

### **Premio "Elsa Arini de Masnatta"**

#### **Enfermedad de von Willebrand tipos 2A y 2M: parámetros fenotípicos asociados**

Adriana Inés Woods PhD\*, Juvenal Paiva MSS, Débora Marina Primrose PhD¶, María Lucila Romero MD§, Alicia Noemí Blanco PhD§, Analía Sánchez-Luceros MD, PhD\*§

\*Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, CABA, Argentina.

¶Facultad de Agronomía y Ciencias Agroalimentarias, Universidad Nacional de Morón. Buenos Aires, Argentina.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Hemostasia y Trombosis-IMEX-CONICET-ANM y en el Departamento de Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, ANM y se concluyó en abril de 2020  
Adriana Inés Woods: [aiwoods@hematologia.anm.edu.ar](mailto:aiwoods@hematologia.anm.edu.ar); [adrianawoods@gmail.com](mailto:adrianawoods@gmail.com)

**Premio “Adolfo Noceti – Atilio Tiscornia”****La hiperosmolaridad lagrimal transitoria altera la homeostasis neuro inmune de la superficie ocular y facilita el establecimiento del ojo seco**

Jeremías Galletti

Instituto de Medicina Experimental (ANM/CONICET)

[jeremiasg@gmx.net](mailto:jeremiasg@gmx.net)**Premio “Rafael A. Bullrich”****La mutación de galectina 3 altera la infiltración de macrófagos, la reparación y el remodelamiento post infarto de miocardio**

Pablo Cassaglia1\*, Federico Penas.2,a\*, Florencia Fontana Estevez3.b, Celeste Betazza1,3, Verónica Miksztoicz3,4.a, Sofía Noli Truant5, Celina Morales1, Germán E. González1,3.a

1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina-CONICET, Departamento de Patología. Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Buenos Aires, Argentina.

2) Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina

3) Universidad Católica Argentina-CONICET. Laboratorio de Patología Cardiovascular Experimental e Hipertensión Arterial. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Buenos Aires, Argentina

4) Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Bioquímica Clínica-INFIBIOC. Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis. Buenos Aires, Argentina

5) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica-CONICET. Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU). Buenos Aires, Argentina.

a- Miembro de la carrera del Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

b-Becario del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

\* Ambos autores contribuyeron igualmente al trabajo

*Fecha de realización:* este trabajo se finalizó en marzo 2020 y fue aceptado para su publicación en la revista Am J Pathology en mayo 2020; Am J Pathol 2020, 190: 1789-1800 (<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.010>)

*Autor responsable:* Dr. Germán E. González

Lab. de Patología Cardiovascular Experimental e Hipertensión Arterial, BIOMED, Fac. de Medicina, Pontificia Universidad Católica Argentina.

[germangonzalez@uca.edu.ar](mailto:germangonzalez@uca.edu.ar)**Premio Academia Nacional de Medicina****Nefrectomías parciales laparoscópicas en un hospital público: técnica quirúrgica, supervivencia posoperatoria y biomarcadores**

Santinelli Flavio [1]; Baldarena Claudio [1]; Mías Fernando [1]; López Gustavo [1] ;

Inda Ana [2]; García Marcela [2]; Colaci Pablo [1,2]

[1] Hospital Zonal General de Agudos Descentralizado “Evita Pueblo” de Berazategui, Buenos Aires, Argentina.

[2] Cátedra de Citología, Histología y Embriología “A”, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Finalización: 1° de octubre de 2020.

[pablocolaci@hotmail.com](mailto:pablocolaci@hotmail.com)

TRABAJOS CIENTÍFICOS  
SESIONES PÚBLICAS  
ORDINARIAS

SESIÓN PÚBLICA  
4 de octubre de 2021

AMILOIDOSIS AL, UNA ENFERMEDAD SUBDIAGNOSTICADA.  
REVISIÓN Y EXPERIENCIA DE LA DIVISIÓN DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL IIHEMA

Disertante: Dra. S. Zabaljauregui

**Resumen de la presentación**

La amiloidosis por cadenas livianas (AL) es una patología que forma parte del espectro de las discrasias de células plasmáticas. Se caracteriza desde el punto de vista fisiopatológico por la presencia de un pequeño clon de células plasmáticas responsable de la síntesis de cadenas anómalas (Kappa o Lambda) que conforman agregados fibrilares insolubles y mal plegados cuyo depósito en distintos órganos genera proteotoxicidad, daño progresivo y disfunción irreversible.

Las manifestaciones clínicas son diversas y suelen imitar a otras condiciones médicas de mayor prevalencia, razón por la cual a esta entidad se la conoce como "la gran simuladora". Esta camaleónica característica condiciona en la mayoría de los casos la realización de un diagnóstico tardío, en etapa irreversible de disfunción orgánica asociada a un pronóstico vital adverso.

Sin duda ésta entidad representa un desafío para clínicos y hematólogos tanto a nivel diagnóstico como terapéutico.

Desde el punto de vista diagnóstico, la detección de amiloidosis AL en una etapa presintomática es posible con un elevado nivel de sospecha clínica en forma conjunta con el rastreo de biomarcadores asociados a compromiso tisular por amiloide en pacientes con gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS).

La sospecha precoz y una adecuada sistemática de estudio para descartar otros tipos de amiloidosis, constituyen la piedra angular del diagnóstico temprano cuyo objetivo es mejorar el pronóstico.

El tratamiento debe ser adaptado al riesgo, a la severidad del daño orgánico y personalizado sobre las bases de las características individuales de cada paciente.

El mismo consta de tres aspectos fundamentales; erradicar el clon plasmático amiloidogénico para limitar el depósito; disminuir el amiloide depositado en los tejidos y la terapia de sostén multidisciplinaria del paciente.

Al momento actual, las terapias disponibles se basan en la erradicación del clon plasmático y se extrapolan de aquellas aprobadas para el tratamiento del mieloma múltiple. En tal sentido, las células plasmáticas amiloidogénicas son sensibles a los inhibidores de proteasoma, constituyéndose el bortezomib en el fármaco pilar del tratamiento.

El diagnóstico temprano, seguido de la erradicación rápida y profunda del clon amiloidogénico constituyen la fórmula para limitar el daño orgánico y obtener respuestas tisulares profundas. La asociación de nuevos fármacos (anticuerpos monoclonales) que generen respuestas rápidas y profundas se convertirán en el nuevo "gold standard terapéutico".

Pese a los avances farmacológicos anti célula plasmática, una arista importante del tratamiento permanece aún sin respuesta. Las terapias basadas en el aumento de la depuración del amiloide sin duda serán fundamentales para mejorar las tasas de respuesta orgánica y de esta forma mejorar la sobrevida de los pacientes.

El objetivo de la presente disertación constituye repasar los aspectos fundamentales de la amiloidosis tanto a nivel clínico como diagnóstico, repasar los datos actuales sobre las últimas líneas de investigación en terapéutica y mostrar la casuística del servicio con los casos diagnosticados y seguidos desde 1993 a 2020.

SESIÓN PÚBLICA  
1 de noviembre de 2021

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T: ESTUDIO DE POBLACIONES LINFOIDES  
ACOMPAÑANTES Y DE PROLIFERACIÓN EN CORRELACIÓN CON PARÁMETROS DE  
PROGRESIÓN

Metrebian MF, Vallecorsa P, Fridmanis M ; Bengió R ; Giordano M, Narbaitz M & Vanzulli S.

División patología, Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano Castex (IIHEMA), Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

**Resumen**

Los Linfomas Cutáneos Primarios de Células T son un grupo de linfomas No Hodgkin con localización en piel, de los cuales la Micosis Fungoide (MF) es el mayoritario. Este trabajo involucró el estudio retrospectivo de las poblaciones linfocitarias no neoplásicas CD20 y CD8 en correlación con la etapa MF macular (MFM), placa (MFP) y tumor (MFT), proliferación y apoptosis e IL10.

Los resultados sugieren que en la transición de MFP a MFT las proporciones de CD8+ se reducen un 50%. Patrones asociados a alto CD20+ (focal y nodular) se vinculan a etapas tardías. La actividad proliferativa de la neoplasia es baja y la apoptosis es nula. La IL10 tiende a valores altos en MFP y MFT.

SESIÓN PÚBLICA  
6 de septiembre de 2021

ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE CONDUCTAS DE LA ATENCIÓN MÉDICA  
EN LA MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA

Chuit, R<sup>6</sup>; Antonietti<sup>7</sup>, L; Badino Varela<sup>8</sup>, M; Mordini Isetta<sup>9</sup>, OD; Roca, MA<sup>10</sup>; Alemandri, EC<sup>11</sup>;  
Echegoyen, MC<sup>12</sup>; Pizzi, R<sup>13</sup>; Pizzi, H<sup>14</sup>; Ripoll, C<sup>15</sup>; Abril, M<sup>16</sup>; Diaz, M<sup>17</sup>; Yadon, ZE<sup>18</sup>.

### Resumen

Se realizó un estudio descriptivo sobre aspectos de las conductas clínicas y hallazgos patológicos en la atención de las personas con infección por *Trypanosoma Cruzi* (*T. cruzi*) y miocardiopatía Chagásica en Argentina. Se recolectó información de 652 casos registrados como seropositivos para *T. cruzi* entre el 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2021. Resultados: a) el rango de edad de los casos fue de 30 a 90 años, siendo la media de 61,20 años (SD +- 12) y la mediana de 59,50 años. Trecientos noventa y tres sujetos (60,30%) fueron mujeres y 259 (39,70%) hombres. El total de los sujetos incorporados tiene diagnóstico registrado y 38,19% la tienen diagnosticada hace más de 20 años. La vía vectorial fue informada por 558 (97,04%) como posible vía de infección siendo la transmisión vertical reportada por 7 (1,21%), y la transfusional por 10 (1,73). Como antecedentes personales 453 (69,69%) informa HTA, 136 (20,92%) diabetes, 369 (56,77%) tabaquismo y el 311 (47,85%) consumo de alcohol. Se le realizaron estudios de electrocardiograma a 608 (93,25%), radiológicos a 480 (73,62%), prueba de esfuerzo graduada a 457 (70,09%), ecocardiograma a 300 (46,01%), y Holter de 24hs en 249 (38,10%). Tienen implante cardíaco 32 (4,98%). Del total de registros solo el 5,99% recibió tratamiento antiparasitario específico. Este estudio muestra que si bien hay Guías y protocolos de atención de este tipo de pacientes los mismos no son aplicados adecuadamente, lo que afecta la calidad de vida de las personas afectadas por la miocardiopatía de origen chagásica.

**Palabras claves:** miocardiopatía chagásica, atención médica y Chagas

### Abstract

This observational study aims to know the undertaken care of registered cases with *Trypanosoma Cruzi* (*T. cruzi*) infection and Chagas's cardiomyopathy associated, Argentina. We recollected and evaluated the clinical behavior and pathological finding of the 652 cases between 1 January 2018 and 30 June 2021.

### Results.

<sup>6</sup> Director Ejecutivo Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [rchuit@aya.yale.edu](mailto:rchuit@aya.yale.edu);

<sup>7</sup> Concurrente Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [lauravantonietti@gmail.com](mailto:lauravantonietti@gmail.com)

<sup>8</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [vancomicina88@hotmail.com](mailto:vancomicina88@hotmail.com)

<sup>9</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [odmordini@yahoo.com.ar](mailto:odmordini@yahoo.com.ar)

<sup>10</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [mroca5697@gmail.com](mailto:mroca5697@gmail.com).

<sup>11</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [ealemandri@hotmail.com](mailto:ealemandri@hotmail.com).

<sup>12</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [mariacechegoyen@gmail.com](mailto:mariacechegoyen@gmail.com)

<sup>13</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [pizzirogelio@hotmail.com](mailto:pizzirogelio@hotmail.com)

<sup>14</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [hugopizzi@yahoo.com.ar](mailto:hugopizzi@yahoo.com.ar)

<sup>15</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [cmripoll53@gmail.com](mailto:cmripoll53@gmail.com)

<sup>16</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [mabril@mundosano.org](mailto:mabril@mundosano.org)

<sup>17</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [madiaz1066@gmail.com](mailto:madiaz1066@gmail.com)

<sup>18</sup> Investigador Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. [zyadon@gmail.com](mailto:zyadon@gmail.com)

The age range was 30 to 90 years with a mean of 61,20 years (SD +- 12,9), and a median of 59,5 years. Three hundred and ninety-three subjects (60,30%) were women and 259 (39,70%) were men. Of the total study cases, 38,19% had the diagnosis of the disease registered 20 years or more before this study was carry out.

Vector transmission was reported as the most frequent route of infection (N: 558 - 97,04%), followed by transfusions (N:10 -1,73%), and vertical transmission (N: 7 -1,21%). Cases reported the following risk factors: 453 (69,69%) HTN, 136 (20,92%) diabetes, 369 (56,77) smoking, and 311 (47,85%) alcohol consumption. Electrocardiogram was performed to 608 cases (93,25%), radiological study to 480 (73,62%), a stress test graduated to 457 (70,09%), echocardiogram to 300 (46,01%), and a 24-hour Holter study to 249 (38,10%). They have cardiac implants 32 (4,98%). Of the total of registries, only 5,99% received specific antiparasitic treatment.

This study shows that although there are guidelines and protocols for the care of this type of patients, they are not applied properly, which affects the quality of life of people affected by cardiomyopathy of Chagasic origin.

Key words: chagas myocardopathy. Medical care and Chagas.

## Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una parasitosis sistémica crónica producida por el *Trypanosoma cruzi* (T. Cruzi), endémica en América Latina. En las últimas décadas se ha diseminado a otras regiones del mundo como consecuencia de las migraciones de población infectada<sup>i,ii,iii</sup>, lo que ha incrementado el reporte y la demanda de atención de esta enfermedad. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud<sup>iv,v</sup> la enfermedad de Chagas afecta a casi seis millones de personas en la Región de las Américas. Su principal manifestación clínica es la miocardiopatía chagásica (MCP-Ch), que se presenta entre el 20 y el 40% de las personas infectadas, de acuerdo con la evidencia disponible<sup>vi,vii,viii</sup>

En Argentina se estima que hay alrededor de 1,5 millones de personas infectadas, por lo tanto unas 375.000 padecerían MCP-Ch crónica que requieren atención especializada, estimándose que el 1% tendrá a la Insuficiencia Cardíaca<sup>ix</sup> entre sus causas de fallecimiento, esto se repite en diferentes regiones del continente con variaciones locales<sup>x</sup>. El desarrollo de MCP-Ch se asocia a morbimortalidad cardiovascular prematura, debida en primer lugar a muerte súbita, seguida por la insuficiencia cardíaca y el tromboembolismo. Se ha reportado que el riesgo de muerte se incrementa en un 50% con respecto a la población general entre los 20 y 50 años de edad, tanto para hombres como para mujeres<sup>xi</sup>.

La enfermedad de Chagas presenta una fase aguda luego del contacto con el agente etiológico, generalmente asintomática u oligosintomática, y una fase crónica que evoluciona indeterminada en la mayoría de los casos, caracterizada por serología positiva sin alteraciones orgánicas evidentes ni síntomas. En las personas que desarrollan manifestaciones clínicas se puede observar compromiso miocárdico, digestivo o ambos<sup>xii,xiii</sup>. La MCP-Ch se caracteriza por presentar una progresión del compromiso miocárdico, que evoluciona desde alteraciones electrocardiográficas mínimas con ecocardiograma normal hasta la dilatación de las cámaras cardíacas con el deterioro global de la función ventricular, que se manifiesta como insuficiencia cardíaca refractaria<sup>xiv</sup>. Existe

incertidumbre acerca de factores asociados a mayor riesgo de desarrollar miocardiopatía y el momento de inicio de las manifestaciones clínicas del compromiso miocárdico, sin que hasta la actualidad sea posible predecir qué paciente desarrollará una cardiopatía crónica chagásica y quién no lo hará<sup>xv</sup>. Por otra parte, aunque la prevalencia y la incidencia anual de la Enfermedad de Chagas están en descenso gracias a la prevención, el control y las mejoras generales de la calidad de vida, el problema persiste en relación a los servicios de atención, ya que se estima que solo el 10% de las personas infectadas por *T. cruzi* acceden al diagnóstico y el 1% accede al tratamiento en forma adecuada y oportuna. Entre las causas asociadas a este déficit de calidad en la atención de estos pacientes se pueden mencionar: desconocimiento por parte del personal de salud, enfermedad silenciosa que afecta a poblaciones rurales o barreras en el acceso de los pacientes a servicios de salud<sup>xvi</sup>. Por ello, resulta pertinente indagar sobre las características socio-epidemiológicas de la población con MCP-Ch en Argentina y las prácticas de atención médica que reciben estas personas, con el objeto de orientar líneas de cuidado y promover iniciativas que contribuyan a mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento basados en evidencias.

#### **Objetivo general**

- Relevar aspectos epidemiológicos y de conductas de atención de salud de la MCP-Ch en Argentina, con foco en prácticas cardiológicas.

#### **Objetivos específicos**

- Determinar las características epidemiológicas, sociodemográficas y de antecedentes patológicos de personas con diagnóstico de MCP-Ch.
- Evaluar la indicación de estudios complementarios cardiológicos en personas con diagnóstico de MCP-Ch.
- Determinar la presencia de alteraciones registradas en los estudios complementarios solicitados (electrocardiográficos, eco-cardiográficos y otros) en los pacientes con MCP-Ch.
- Estudiar la distribución de los pacientes según estratificación por capacidad funcional, puntaje de Rassi y estadios de Kushnir en la población total del estudio y en los diferentes subgrupos de acuerdo con edad y sexo.



**Material y métodos:*****Tipo de estudio:***

Se utilizó un diseño descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, con abordaje metodológico cuantitativo. Se conformó una red de profesionales que recabaron información existente en los registros de atención médica de diferentes instituciones de la Argentina y coordinados por el Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina (IIE-ANM). Para la selección de las unidades de análisis, cada profesional participante utilizó los datos de historias clínicas de la práctica médica habitual. La recolección de los datos se efectuó entre el 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2021, se utilizó un formulario estructurado ad hoc, auto-administrado por la red de profesionales participantes, a través de un aplicativo web desarrollado por el IIE-ANM. (ANEXO 1).

***Población objeto:***

Se incluyeron personas de edad  $\geq 18$  años, con diagnóstico confirmado de Chagas (serología positiva a dos reacciones serológicas normalizadas de principios distintos) y con diagnóstico de MCP-Ch, cuyos registros clínicos estaban disponibles para el acceso de los profesionales participantes en la red del estudio de investigación.

Se definió como MCP-Ch a la presencia de una o más de las siguientes alteraciones, en pacientes (p) con serología positiva para Chagas:

- Trastorno electrocardiográfico (ECG): Bloqueo completo de rama derecha (BCRD); Hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI); BCRD + HBAI; Bloqueo AV de primer grado o mayor; Aleteo auricular (AA)/ Fibrilación auricular (FA); Extrasístoles Ventriculares (EV)
- Trastornos Ecocardiográficos: Diámetro diastólico  $> 55$  mm; Fracción eyección  $< 50\%$ ; Aneurisma ventricular o Trastornos moderados a severos de la motilidad segmentaria posterobasal.

La información recolectada provenía del registro rutinario del profesional de salud efectuado durante el desarrollo de la atención médica y no tuvieron relación temporal entre el dato, el momento del relevamiento y análisis posterior por lo cual no modificaron la conducta terapéutica.

**Análisis de variables:**

- Sociodemográficas: Nivel educativo y socioeconómico de acuerdo con la versión simplificada de categorización de nivel socioeconómico 2015 de la Sociedad Argentina de Investigadores de Marketing y Opinión<sup>xvii</sup>
- Evaluación de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), diabetes (DBT), tabaquismo (TBQ), y de hábitos como consumo de alcohol.

- Indicaciones y resultados de los estudios complementarios: electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma Doppler.
- Indicaciones y resultados de otros estudios: Holter, electrofisiológicos, radiosotópicos, cinecoronariografía, resonancia magnética nuclear y biopsia miocárdica.
- Estratificación de la severidad de insuficiencia cardíaca según clasificación funcional (CF) de la New York Heart Association<sup>xviii</sup>, que divide a los pacientes en función de su limitación al ejercicio físico y los divide en 4 categorías (I a IV).
- Estratificación del riesgo de acuerdo con el puntaje de riesgo de Rassi<sup>xix</sup>, que permite predecir la mortalidad a 5 o 10 años y establece 3 categorías (bajo, intermedio, alto).
- Estadificación de Kushnir<sup>xx</sup> que establece 4 estadíos (0 a 3) a partir de la evaluación de estudios complementarios básicos y clínica de insuficiencia cardíaca, para evaluar el grado de afectación cardiovascular en pacientes con enfermedad de Chagas.

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue sometido a revisión ética por el Comité de Ética de la Academia Nacional de Medicina 12906/18/E. La participación de los profesionales en el estudio fue voluntaria, expresada a través de un consentimiento informado digital. El estudio no implicó intervención, solo recolección de datos registrados con anterioridad. Los datos fueron recolectados por los profesionales en formularios estructurados (encuesta indirecta) Web, a partir de las historias clínicas. Los datos registrados a los fines del estudio estaban codificados, de manera que no era posible la identificación de las personas cuya información fue incluida en la base de datos del proyecto.

### **Resultados**

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2021 se registraron 652 casos que cumplieron los criterios de inclusión. El trabajo de recolección y búsqueda de información fue realizado por 13 profesionales que respetaron la confidencialidad de los sujetos del estudio y no divulgaron sus datos personales.

El rango de edad de los sujetos incluidos fue de 30 a 90 años y la edad media fue de 61,20 años (DS +- 12,9). El grupo de edad comprendido entre los 50 y 65 años es el de mayor representación con el 49% de los casos. El grupo femenino incluido fue el de mayor frecuencia 393 (60,3%). A partir de los 40 años las mujeres superan de manera significativa a los varones (Tabla 1)

Con respecto a la escolaridad se obtiene que solo completaron la escuela primaria 126 (20,56%) la escuela secundaria 73 (12,01%) y el nivel terciario o superior 3 (0,49%) (Tabla 2).

Con respecto al análisis de habilidades de lectoescritura, la tercera parte de sujetos incluidos tenían limitaciones: el 10,14% no sabe leer, el 11,45% no sabe escribir y el 10,42% no sabe leer ni escribir.

La ocupación declarada con mayor frecuencia fueron las actividades domésticas, sea como amas de casa en 230 p (36,43%) o como trabajadoras domésticas, 71 p (30,74%). La segunda actividad declarada fue jornalero con 192 p (30,28%), de la cual los varones fueron 126 (65,62%).

En relación a los antecedentes de Chagas, en 249 p (38,19%) el diagnóstico fue registrado con anterioridad al año 2000, correspondiendo mayormente a los mayores de 55 años, con un bajo número de diagnósticos entre los años 1991 – 1999.

En las vías de transmisión informadas, 7 (1,22%) se registra la transmisión vertical, 10 (1,74%) transfusiones y 559 (97,05%) transmisión vertical. La transmisión vertical aparece con 5 (71,42%) casos en menores de 44 años. En relación al tratamiento específico para Chagas, en 476 p (73,43%) había registro de no haberlo recibido y en 134 p (20,58%) no estaba registrada esa información. En solo 39 p (6%) existía registro de haber sido tratados para Chagas, de los cuales 17 p (2,61%) habían recibido tratamiento con anterioridad al año 1990 y en 12 sujetos estaba registrada la droga recibida, 11 con Benznidazol y 1 con Nifurtimox.

En relación con otros antecedentes cardiovasculares registrados, la mayor prevalencia en factores de riesgo, se observa en primer lugar la hipertensión arterial, seguida de tabaquismo y diabetes. Entre los antecedentes patológicos registrados, la insuficiencia cardíaca fue el antecedente más prevalente, registrado en 235 (36,15%) registros. Otro antecedente referido a hábitos fue el consumo de alcohol, que se registró en 311 (47,85%) Tabla 3.

Se informan 32 implantes cardíacos en mayores de 50 años, indicados a partir del año 2004.

Analizando las internaciones ocurridas en el último año, 23 p (22,33%) tenían registro de una sola internación, 68 p (66,02%) dos internaciones y 12 p (11,65%) tres internaciones en el último año. No han sido informadas internaciones en los menores de 50 años.

Del total de casos incluidos, 235 p (36,04%) tenían registro de la información necesaria para estimar la severidad de la insuficiencia cardíaca, de acuerdo con la clasificación funcional (CF) de la New York Heart Association: 44 p (18,72%) se encontraban en CF I, 146 (62,13%) en CF II y 45 (19,15%) tenían insuficiencia cardíaca CF III. Al aplicar la Clasificación de Kuschnir, en el Estadio 1 se encontraba 181 (35,84%), en Estadio 2: 215 (42,57%) y en Estadio 3: 108 (21,39%) de los casos. Al aplicar la Clasificación de Rassi, los p incluidos se distribuyeron en la categoría de Riesgo Bajo 215 (44,74%), Intermedio 150 (28,68%) y en Alto 139 (26,58%).

De los 652 sujetos evaluados, tenían 643 p (98,62%) registro de electrocardiograma, 480 p (73,62%) tenían informada la realización de radiografía de tórax, 457 p (70,09%) tenían una prueba funcional, en 300 p (46,01%) se registró ecocardiograma, y holter en 249 p (38,19%).

Entre otros estudios registrados a los p incluidos, se obtiene que fueron solicitados estudios radioisotópicos en 16 p (2,45%), cuyo resultado fue: sin evidencia de isquemia 9 (56,25%),

dilatación de cavidad ventricular / hipocinesia severa global VI 4 (25%) e isquemia entero lateral severa / deterioro función sistólica / dilatación cavidad izquierda 4 (25%), el restante figura la realización del estudio sin informe. En 12 p (1,84%) se registró la realización de una coronariografía.

## Discusión

La infección por *T. cruzi* en sus diferentes vías de transmisión ha producido millones de personas que en la actualidad están cursando las formas crónicas de la enfermedad. El presente estudio retrospectivo busca caracterizar una población de p con MCP-Ch y reconocer lo que ha sucedido en la vida de estas personas, en lo referente a los cuidados recibidos.

La media de edad fue de 61, 20 años (DS +-12,9), grupo etario en el cual la prevalencia de enfermedad cardiovascular es elevada, por lo tanto, la probabilidad de que las personas presenten manifestaciones cardiológicas es mayor, más aún si se considera que se analizó una población con diagnóstico de MCP-Ch. El mayor número de mujeres -que representan el 60,3%- podría deberse a un sub-registro de la enfermedad en varones por una menor proporción de consultas en este grupo, por diversas razones entre las que se pueden mencionar aspectos propios de la presentación de la enfermedad como razones culturales, laborales o sociales, de acuerdo con lo informado en algunos estudios<sup>xxi,xxii,xxiii,xxiv</sup>.

Es sabido que la enfermedad de Chagas evoluciona por lo general de manera silenciosa, estimándose que aproximadamente un 30% de las personas desarrollarán la enfermedad, de las cuales las más comunes son cardíacas<sup>xxv</sup> y en menor proporción digestivas, especialmente en el colon y/o en el esófago. En nuestro estudio solo lo limitamos a la enfermedad cardíaca, por lo cual no se registraron patologías en otros sistemas.

Hay evidencia acerca de que las personas con una alfabetización inadecuada tienen menos conocimientos relacionados con la salud, reciben menos atención preventiva y tienen un control más deficiente de sus enfermedades crónicas<sup>xxvi</sup>. En nuestro estudio, el 32% de los casos incluidos tenían limitaciones en las habilidades de lectoescritura, dato que puede ser relevante tanto para las políticas públicas como para las estrategias profesionales tendientes a mejorar el seguimiento y control de estos pacientes.

En este estudio el 97,04% de los casos tenían registro de haberse infectado por la vía vectorial, lo cual es consistente con la evolución epidemiológica de la enfermedad, considerando la edad media de la población incluida. Al lograrse el control de la transmisión vectorial<sup>xxvii</sup>, diferentes reportes oficiales revelan que el número de casos agudos vectoriales reportados disminuyeron en todo el país a menos de 10 anuales<sup>xxviii</sup>. No fue posible hallar una tendencia a mayor transmisión vertical en quienes nacieron luego del año 2000, de acuerdo con los criterios de inclusión del estudio.

La prevalencia de comorbilidades mostró valores diferenciales a los que se presentan en población general, debiéndose esto al tipo de población bajo estudio en este trabajo, ya que se corresponde a personas con MCP-Ch, lo que explicaría que casi dos terceras partes de los p incluidos hayan registrado antecedentes de HTA. Esto se contrasta y supera ampliamente lo reportado en el estudio RENATA<sup>xxix</sup> y en otros estudios realizados en nuestro país<sup>xxx</sup>.

Las Guías Nacionales<sup>xxxi</sup> establecen que toda persona infectada cursando la etapa crónica de la enfermedad debe tener al menos un estudio electrocardiográfico, una telerradiografía de tórax y/o ecocardiograma. En nuestro estudio observamos un déficit en el cumplimiento de las mismas; es de destacar especialmente el bajo registro de realización de ecocardiograma, identificado en menos de la mitad de los casos (46,01%). Asimismo, la misma Guía establece que una persona con síntomas o cardiomiopatía diagnosticada debería realizarse un Holter, una prueba de esfuerzo graduada y otros estudios fisiológicos, los cuales tuvieron incluso menor registro en la población analizada. Si se considera además que un 20% del total de la población incluida fue estratificado como de riesgo intermedio o alto según la clasificación de Rassi, y solo en un 5% se registró el antecedente de un dispositivo implantable, estos hallazgos llaman la atención sobre la calidad de atención de p con MCP-Ch en nuestra práctica habitual.

Recibieron tratamiento específico para la infección sólo el 5.99% de los diagnosticados a pesar de la evidencia de que posterior a la fase aguda, en la etapa crónica sin evidencia de alteraciones orgánicas, se produce un grado bajo pero constante de miocarditis focal, relacionada con la existencia parasitaria y la subsecuente reacción inflamatoria<sup>xxxii</sup> que con el tiempo se transforma en enfermedad<sup>xxxiii</sup>.

Entre las limitaciones de este estudio, podemos mencionar que se utilizó un diseño retrospectivo a partir de fuentes secundarias de datos. Sin embargo, resulta interesante que una tercera parte de los p tengan limitaciones de lectoescritura, lo cual debe ser tenido en cuenta por los equipos de salud al momento de comunicar e impartir recomendaciones de cuidados en estas poblaciones. Además, la baja frecuencia reportada de estudios complementarios en pacientes con diagnóstico de MCP-Ch, en particular aquellos que son fundamentales para valorar el riesgo y adecuar conductas terapéuticas - como el ecocardiograma y el holter - y el bajo registro de dispositivos implantables debería ser un llamado de atención para reflexionar sobre la necesidad de mejorar el acceso de los pacientes a estos estudios y sobre las propias prácticas profesionales.

### **Conclusión**

El presente estudio incluyó un número mayor de mujeres e identificó condiciones de alta vulnerabilidad social, vinculadas a estudios incompletos y bajas competencias de lectoescritura, que podrían constituir barreras para el acceso y la adherencia a las recomendaciones en pacientes con MCP-Ch. El análisis de la atención recibida de las personas con esta enfermedad muestra un

bajo cumplimiento de los estándares y recomendaciones de la atención de p con MCP-Ch, más evidente en los grupos de mayor deterioro según las clasificaciones de riesgo utilizadas. Esto implica que quienes deberían tener una atención más rigurosa y ajustada a las recomendaciones de su enfermedad, no la tienen, por lo cual están en una condición de fragilidad y de vulnerabilidad adicional. Sería importante que tanto las autoridades sanitarias como las sociedades científicas, además del desarrollo de guías y consensos, trabajen para la implementación adecuada de programas y estrategias que faciliten el adecuado cumplimiento de las mismas.

**Tabla 1: Distribución por sexo y grupo de edad de los 652 casos con MCP-Ch. Argentina.**

GRUPO DE EDAD	SEXO					
	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	#	%	#	%	#	%
30 a 34	7	1,1%	3	0,5%	10	1,5%
35 a 39	21	3,2%	13	2,0%	34	5,2%
40 a 44	22	3,4%	11	1,7%	33	5,1%
45 a 49	22	3,4%	12	1,8%	34	5,2%
50 a 54	56	8,6%	40	6,1%	96	14,7%
55 a 59	60	9,2%	41	6,3%	101	15,5%
60 a 64	66	10,1%	57	8,7%	123	18,9%
65 a 69	28	4,3%	18	2,8%	46	7,1%
70 a 74	62	9,5%	40	6,1%	102	15,6%
75 a 79	28	4,3%	10	1,5%	38	5,8%
> 80	21	3,2%	14	2,1%	35	5,4%
<b>TOTAL</b>	<b>393</b>	<b>60,3%</b>	<b>259</b>	<b>39,7%</b>	<b>652</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: IIE-ANM

**Tabla 2. Distribución por años de escolaridad y sexo de 608 casos de MCP-Ch . Argentina**

Años de Escolaridad		Sexo					
		Femenino		Masculino		Total	
		N	%	N	%	N	%
1	Escuela Primaria	9	1,48	3	0,49	12	1,97
2		23	3,78	6	0,99	29	4,77
3		38	6,25	14	2,30	52	8,55
4		16	2,63	8	1,32	24	3,95
5		30	4,93	41	6,74	71	11,68
6		69	11,35	56	9,21	125	20,56
7	Escuela Secundaria	90	14,80	54	8,88	144	23,68
8		15	2,47	14	2,30	29	4,77
10		19	3,13	2	0,33	21	3,45
11		1	0,16	0	0,00	1	0,16
12		47	7,73	26	4,28	73	12,01
13	Estudios Superiores	6	0,99	6	0,99	12	1,97
15		7	1,15	0	0,00	7	1,15
16		1	0,16	4	0,66	5	0,82
18		0	0,00	3	0,49	3	0,49
Total		371	61,02	237	38,98	608	100,00

Fuente: IIE-ANM

Tabla 3. Distribución de comorbilidades registradas en 652 registros. Argentina 2021

ANTECEDENTE REGISTRADO	n	%
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
HTA	453	69.69%
TBQ	369	56.77%
DBT	136	20.92%
<b>Antecedentes patológicos</b>		
Insuficiencia cardíaca	235	36.15%
EPOC	74	11.42%
Insuf. Renal Crónica	65	10.03%
Síncope	52	8.02%
Enf. hepática crónica	53	8.18%
ACV / AIT	25	3.86%
Cáncer	13	2.01%
<b>Otros antecedentes</b>		
Consumo de alcohol	311	47.85%

Fuente: IIE - ANM

## ANEXO. MODELO DE FORMULARIO DE REGISTRO

<b>DATOS DEL PACIENTE</b>											
<b>Nº de Registro</b>		<b>Iniciales</b>									
Sexo: Femenino	Masculino	Fecha de Nacimiento ___/___/___		Provincia de Residencia				Ciudad de Residencia			
<b>Años de escolaridad</b>		<b>Lee</b>		Si	No	<b>Escribe</b>		Si	No	<b>Estudia</b>	
Trabaja	Si	No	<b>Desocupado</b>		Si	No	<b>Jubilado</b>		Si	No	
<b>Ocupación / tarea / trabajo</b>											
<b>HISTORIAL DE CHAGAS</b>											
<b>Conoce si tiene Chagas</b>		Si	No	No sabe							
<b>¿Se le Realizó serología?</b>		Si	No	No sabe							
<b>Resultado</b>		Positivo	Negativo	No sabe		<b>Año del resultado</b> _____					
<b>Vía de probable transmisión</b>		Vectorial	Vertical	Transfusión							
<b>Tratamiento Antiparasitario</b>		Si	No	No sabe							
<b>Medicamento:</b>		benznidazol (Radanil) _____		nifurtimox (Lampit) _____		Otra _____					
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y HÁBITOS</b>											
<b>HTA</b>	Si	No	No sabe	<b>DBT</b>	Si	No	No sabe				
<b>DLP</b>	Si	No	No sabe	<b>TBQ</b>	Si	No	<b>Si actual # paq./año</b> _____				
<b>Alcohol</b>	Si	No	Actual		Pasado		Nunca				
<b>Comentarios</b>											
<b>ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES</b>											
<b>Historia de Insuficiencia Cardíaca</b>		Si	No	<b>Antigüedad en años</b>							
<b>CF habitual NYHA (capacidad funcional según escala New York Heart Association)</b>				GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV				
<b>Internaciones por IC último año</b>		Si	No	<b>Cantidad de Internaciones</b> _____							
<b>Historia de Arritmias</b>		Si	No	<b>FA/AA</b>	Si	No	<b>BAV 2º y 3º grado</b>		Si	No	<b>Ventricular</b>
<b>Otras</b>											
<b>Historia de enfermedad coronaria</b>		Si	No								
<b>ACE</b>	Si	No	<b>IAM-SCA</b>	Si	No	<b>ATC-CRM</b>		Si	No		
<b>Dispositivos</b>	Si	No	<b>CDI</b>	Si	No	<b>Año primo implante:</b>					
<b>Prevención</b>	Primaria	Secundaria									
<b>Resincronizador</b>	Si	No			<b>Año primo implante:</b>						
<b>MCO</b>	Si	No			<b>Año primo implante:</b>						
<b>OTROS ANTECEDENTES</b>											
<b>Síncope</b>		Si	No	<b>EPOC</b>	Si	No	<b>Insuf. Renal Crónica</b>		Si	No	<b>ACV/AIT</b>
		No	<b>Enf. Hepática Crónica</b>	Si	No	<b>Hipo/Hipertiroidismo</b>		Si	No		
<b>Cáncer</b>		Si	No								
<b>ELECTROCARDIOGRAMA</b>											
<b>Ritmo</b>											
<b>Sinusal:</b>	<b>RAC</b>	<b>Fa-AA</b>		<b>MCP</b>							
<b>FC</b> _____	<b>PR</b> _____	<b>QRS</b> _____									



<b>HVI</b>	SI	No	<b>Trastorno de conducción</b>	SI	No				
<b>BAV</b>	SI	No	<b>EV/VA</b>	SI	No				
<b>BCR</b>	SI	No	<b>HB</b>	SI	No	<b>No sistematizado</b>	SI	No	
<b>Otros Datos ECG:</b>									
<b>Rx DE TÓRAX:</b> Cardiomegalia SI No									
<b>PRUEBA ERGOMÉTRICA GRADUADA</b> ¿Suficiente? SI No									
Fc máx.	_____	TA máx.	_____	TA mín.	_____				
<b>Resultado</b>	Normal		<b>Patológica</b>						
<b>Alteraciones SR-T</b>	SI	No	<b>Arritmia</b>	SI	No				
<b>Comentarios PEG</b>									
<b>HOLTER:</b> Arritmia	SI	No	<b>Arritmia Tipo:</b> ESV	EV	TV				
Pausas > 2 seg	SI	No							
Comentarios Holter:									
<b>ECOCARDIOGRAMA/ECODOPPLER CARDÍACO</b> Fecha mes/año									
Dilatación AI	SI	No	Dilatación VI	SI	No	No disponible	SI	No	
FSVI	Normal	Leve	Moderada	Severa					
Valvulopatía asociada		SI	No	No disponible					
HT pulmonar		SI	No	No disponible					
<b>Otros datos ECO</b>									
OTROS ESTUDIOS									
<b>ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO</b> SI No No disponible									
Se indujo arritmia SI No No disponible									
Comentarios EEF									
<b>ESTUDIOS RADIOISOTÓPICOS</b> SI No No disponible									
Comentarios RI									
<b>CINECORONARIOGRAFÍA</b> Obstrucción >50% SI No 0 Vasos 1 Vasos 2 Vasos 3 Vasos									
ATC	SI	No	Vaso _____						
Comentarios CCG									
<b>RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR</b> SI No									
Comentarios RNM									
<b>BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA</b> SI No									
Comentarios Biopsia									
<b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HABITUAL</b>									
<b>IECA</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>ARA-2</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>BBloqueante</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>BC DHP</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>BC no DHP</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>Diurético de asa</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>Antag. Aldosterona</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>Tiazidas</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>Anticoagulación oral</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>AAS</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
<b>Clopidogrel</b>	SI	No	Nombre	Dosis/día					
Otros Datos									

## Referencias

- <sup>i</sup> Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 2010; 115, 14–21
- <sup>ii</sup> Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):e52-4. doi: 10.1086/605091. PubMed PMID: 19640226
- <sup>iii</sup> Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ. Estimating the Burden of Chagas Disease in the United States. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2016;10:e0005033
- <sup>iv</sup> WHO. Weekly Epidemiological Record. No. 6 (90): 33–44. 2015. <http://www.who.int/wer>
- <sup>v</sup> World Health Organization 2015. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 90 (06), 33 - 44. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242316> Chagas Disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. WHO 2015 (Acceso 20 mayo 2021)
- <sup>vi</sup> Coura, J.R.,Borges-Pereira,J.,2010.Chagasdisease:100yearsafteritsdiscovery.A systemic review.*ActaTrop.*115,5–13.
- <sup>vii</sup> Pinto Dias JC 1982. Doença de Chagas en Bambui, Minas Gerais, Brasil. Estudo Clínico Epidemiológico a Partir da Fase Aguda entre 1940 e 1982, Thesis, Belo Horizonte
- <sup>viii</sup> Rosenbaum MB, Elizari M, Lazzari J 1965. *Los Hemibloqueos*, Ed. Paidós, Buenos Aires
- <sup>ix</sup> Enrique C Manzullo, Roberto Chuit, Risk of Death Due to Chronic Chagasic Cardiopathy, *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol. 94, Suppl. I: 317-320, 1999
- <sup>x</sup> Martins-Melo, F.R.,Heukelbach, J., 2013. Epidemiology and spatial distribution of mortality related to Chagas disease in Brazil,1999 to 2007. *Cad. Saude Col.* 21, 105–106
- <sup>xi</sup> Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG,Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas' disease with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 724-734
- <sup>xii</sup> Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9(10):576-89
- <sup>xiii</sup> Rocha MO , Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther* 2007; 5, 727–743
- <sup>xiv</sup> Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138(12):e169-e209.
- <sup>xv</sup> Marcelo V. Elizari. La miocardiopatía chagásica. perspectiva histórica. *MEDICINA (Buenos Aires)* 1999; 59(Supl.II): 25-40
- <sup>xvi</sup> Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C.: OPS; 2018.
- <sup>xvii</sup> Observatorio Social. El nivel socioeconómico en la argentina, 2015. estratificación y variables. <https://www.saimo.org.ar/archivos/observatorio-social/El-NSE-en-la-Argentina-2015-Estratificacion-y-Variables.pdf>
- <sup>xviii</sup> J W Hurst 1, D C Morris, R W Alexander. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol*: 22(6):385-90. doi: 10.1002/clc.4960220604. 1999
- <sup>xix</sup> Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto A. Chagas Disease. *Lancet* 2010; 375: 1388–402
- <sup>xx</sup> Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardio* 1985; 45: 249–256

- <sup>xxi</sup> F. Rosa-Jiménez, A. M. Montijano Cabrera, C. Ília Herráiz Montalvo, J. L. Zambrana García. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres?. AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 22, N.º 11, pp. 515-519, 2005
- <sup>xxii</sup> Delgado Sánchez A. Salud y género en las consultas de atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 27: 75-78. DOI: 10.1016/s0212-6567(01)78777-x.
- <sup>xxiii</sup> Joy Adamson, Yoav Ben-Shlomo, Nish Chaturvedi, Jenny Donovan, Ethnicity, socio-economic position and gender do they affect reported health care seeking behaviour?, *Social Science & Medicine* 57 (5): 895-904, 2003, [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(02\)00458-6](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00458-6)
- <sup>xxiv</sup> Hunt K, Adamson J, Hewitt C, Nazareth I. Do women consult more than men? A review of gender and consultation for back pain and headache. *Journal of Health Services Research & Policy*. 2011;16(2):108-117. doi:10.1258/jhsrp.2010.009131
- <sup>xxv</sup> Edmundo Chapadeiro Clinical Evolution and Morbimortality in Chagas Disease Mem. Inst. Oswaldo Cruz 94 (suppl 1) • Sept 1999 • <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000700058>
- <sup>xxvi</sup> DeWalt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohr KN, Pignone MP. Literacy and health outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2004;19:1228-39.
- <sup>xxvii</sup> OPS / OMS Encuentro Nacional de Chagas: Argentina actualiza estrategia para lograr la eliminación de la transmisión. <https://www.paho.org/es/noticias/12-6-2019-encuentro-nacional-chagas-argentina-actualiza-estrategia-para-lograr-eliminacion>
- <sup>xxviii</sup> Boletín Integrado de Vigilancia. 478, SE 51/19. Ministerio de Salud Argentina. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n478-se51-23122019>
- <sup>xxix</sup> Alejandro M. Delucchi, Claudio R. Majul, Augusto Vicario, Gustavo H. Cerezo, Guillermo Fábregues, et col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Fed Arg Cardiol*: 46(1): 91 – 95. 2017
- <sup>xxx</sup> M.R. Slimel, F.E. Coppolillo, J.D. Masi, S.M. Mendoza, J. Tannuri. Epidemiología de la diabetes en Argentina. *Av. Diabetol*. 26 (2): 101-106. 2010
- <sup>xxxi</sup> Enfermedades Infecciosas. Chagas. Atención del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. Guías para el equipo de Salud. Ministerios de Salud y Desarrollo Social. Argentina. 2018. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>
- <sup>xxxii</sup> J. Antonio Marín-Neto, Anis Rassi Jr y Anis Rassi. Pathogenesis and prognostic factors in chronic Chagas cardiomyopathy. XI Taller sobre la Enfermedad de Chagas, 13 de marzo de 2015. *Rev Esp Salud Pública*: 8-21. 2015
- <sup>xxxiii</sup> Marín Neto JA, Simões MV, Rassi JR A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Sep-Oct;46(5):536-41