

Revista

**bioanálisis**

www.revistabioanálisis.com

Año 21 - N° 165

Setiembre 2025



## **Melatonina en infecciones bacterianas y sepsis. Un hablar cruzado entre el estrés oxidativo, daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y las mitocondrias**

Estudio comparativo del índice Kappa, respecto al índice de IgG, utilizados como biomarcadores de utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de Esclerosis Múltiple

Redes neuronales para predecir índice de masa corporal según estatura y circunferencia de cintura

Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el tratamiento de inducción

**DIESSE**  
DIAGNOSTICS EVOLUTION

# Analizador Multiparamétrico Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:  
La muestra se dispensa manualmente. ELISA:  
Mínimo de muestra 60 uL.



**CHORUS TRIO**

#### Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA  
ADENOVIRUS IgG  
BORDETELLA PERTUSSIS IgA  
BORRELIA IgG  
BORRELIA IgM  
BRUCELLA IgG  
BRUCELLA IgM  
CHIKUNGUNYA IgG  
CHIKUNGUNYA IgM  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH  
COXACKIE VIRUS A MIX  
COXACKIE VIRUS B MIX  
CYTOMEGALOVIRUS IgG  
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY  
CYTOMEGALOVIRUS IgM  
DENGUE IgG  
DENGUE IgM  
DIPHTERIA IgG  
ECHINOCOCCUS IgG  
ECHO VIRUS N MIX  
ECHO VIRUS P MIX

EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG  
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM  
EPSTEIN-BARR EBNA IgG  
EPSTEIN-BARR VCA IgG  
EPSTEIN-BARR VCA IgM II  
HELICOBACTER PYLORI IgA  
HELICOBACTER PYLORI IgG  
HSV1 SCREEN  
HSV2 SCREEN  
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant  
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM  
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant  
INFLUENZA A IgA  
INFLUENZA A IgG  
INFLUENZA B IgA  
INFLUENZA B IgG  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG  
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM  
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN  
LEPTOSPIRA MIX  
LISTERIA MONOCYTOGENES  
MEASLES IgG  
MEASLES IgM

MUMPS IgG  
MUMPS IgM  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM  
PARAINFLUENZA MIX  
Parvovirus B19 IgG  
Parvovirus B19 IgM  
POLIOVIRUS IgG  
Q FEVER  
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA  
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG  
RUBELLA IgG AVIDITY  
RUBELLA IgG  
RUBELLA IgM  
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT  
TETANUS IgG  
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS  
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM  
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY  
TOSCANA VIRUS IgG  
TOSCANA VIRUS IgM  
TOXOCARA IgG  
TOXOPLASMA IgA  
TOXOPLASMA IgG AVIDITY

TOXOPLASMA IgG  
TOXOPLASMA IgM  
TRACHOMATIS IgA  
TRACHOMATIS IgG  
TREPONEMA IgG  
TREPONEMA IgM  
VARICELLA IgG  
VARICELLA IgM  
25 OH VITAMIN D TOTAL

#### Autoinmunidad

ANA-8  
ANA-SCREEN  
ENA-6 S  
SM  
SS-A  
SS-B  
Scl-70  
Cenp-B  
Jo-1  
ds-DNA-G  
ds-DNA-M  
snRNP-C  
U1-70 RNP  
anti-CCP  
RF-G  
RF-M  
CALPROTECTIN  
CALPROTECTIN K  
CARDIOLIPIN-G  
CARDIOLIPIN-M  
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G  
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M  
DEAMIDATED GLIADIN-A  
DEAMIDATED GLIADIN-G  
GLIADIN-A

GLIADIN-G  
tTG-A  
tTG-G  
ASCA-A  
ASCA-G  
GBM  
MPO  
PR3  
TG  
a-TG  
a-TPO  
AMA-M2  
LKM-1  
INSULIN  
INTRINSIC FACTOR  
FSH  
LH  
PRL  
TSH  
ft4  
ft3  
TOTAL IgE



**BIODIAGNOSTICO**

Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar




**NextLAB<sup>®</sup>** <sup>10</sup>  
 ELEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software  
para la gestión integral  
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

## Staff Revista Bioanálisis <<

Teléfono: (54 261) 681-6777 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.  
 Dirección General: Lic. Daniela Lamy | dlamy@revistabioanálisis.com  
 Directora de Marketing: Elda Bordin | mkt@revistabioanálisis.com  
 Directora de Contenidos: Dra. Paola Boarelli | contenidos@revistabioanálisis.com

## >>> Editorial

Les damos la bienvenida a la edición de septiembre, reafirmando nuestro compromiso la actualidad científica. El primer artículo examina el potencial de la melatonina en infecciones bacterianas y sepsis, destacando su acción antioxidante con perspectivas terapéuticas prometedoras.

Laboratorio MANLAB, nos acompaña con una importante investigación donde compararon el índice Kappa con el índice de IgG en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple, demostrando una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica del índice Kappa, lo que lo posiciona como biomarcador emergente de gran utilidad clínica.

En un trabajo enfocado en la leucemia mieloide aguda no promielocítica, evidenciaron que el uso de daunorrubicina en dosis altas se asocia con una tasa superior de remisión completa frente a la dosis estándar

Puede el uso de redes neuronales predecir el índice de masa corporal a partir de estatura y circunferencia de cintura? La respuesta la dan los investigadores de un estudio donde encontraron una elevada precisión tanto en valores cuantitativos como en categorías de peso.

Finalmente, siguiendo la temática del estrés y sus repercusiones psico-neuroendocrino-inmunológicas, resaltamos un estudio de revisión cómo su forma crónica favorece enfermedades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares.

Con estos aportes, nos despedimos convencidos de que la ciencia sigue ofreciendo respuestas a los retos más complejos. Los esperamos en la próxima edición de octubre.

Dra. Paola Boarelli  
 Directora de Contenidos  
 info@revistabioanálisis.com



**Melatonina en infecciones bacterianas y sepsis.  
 Un hablar cruzado entre el estrés oxidativo,  
 daño oxidativo, actividad antioxidante,  
 inmunidad innata y las mitocondrias**

**Pág. 8.**

>> Pág 56. El estrés y sus repercusiones psico-neuroendocrino-inmunológicas

Formación de Posgrado. Pág 64 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 66 <<

Estudio comparativo del índice Kappa, respecto al índice de IgG, utilizados como biomarcadores de utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de Esclerosis Múltiple

Pág. 30.



Estudio comparativo del índice Kappa, respecto al índice de IgG, utilizados como biomarcadores de utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de Esclerosis Múltiple

Pág40.

Redes neuronales para predecir índice de masa corporal según estatura y circunferencia de cintura

Pág 48.



RESPALDADO POR



# Los *biomarcadores plasmáticos* han revolucionado el diagnóstico de la enfermedad de *Alzheimer*

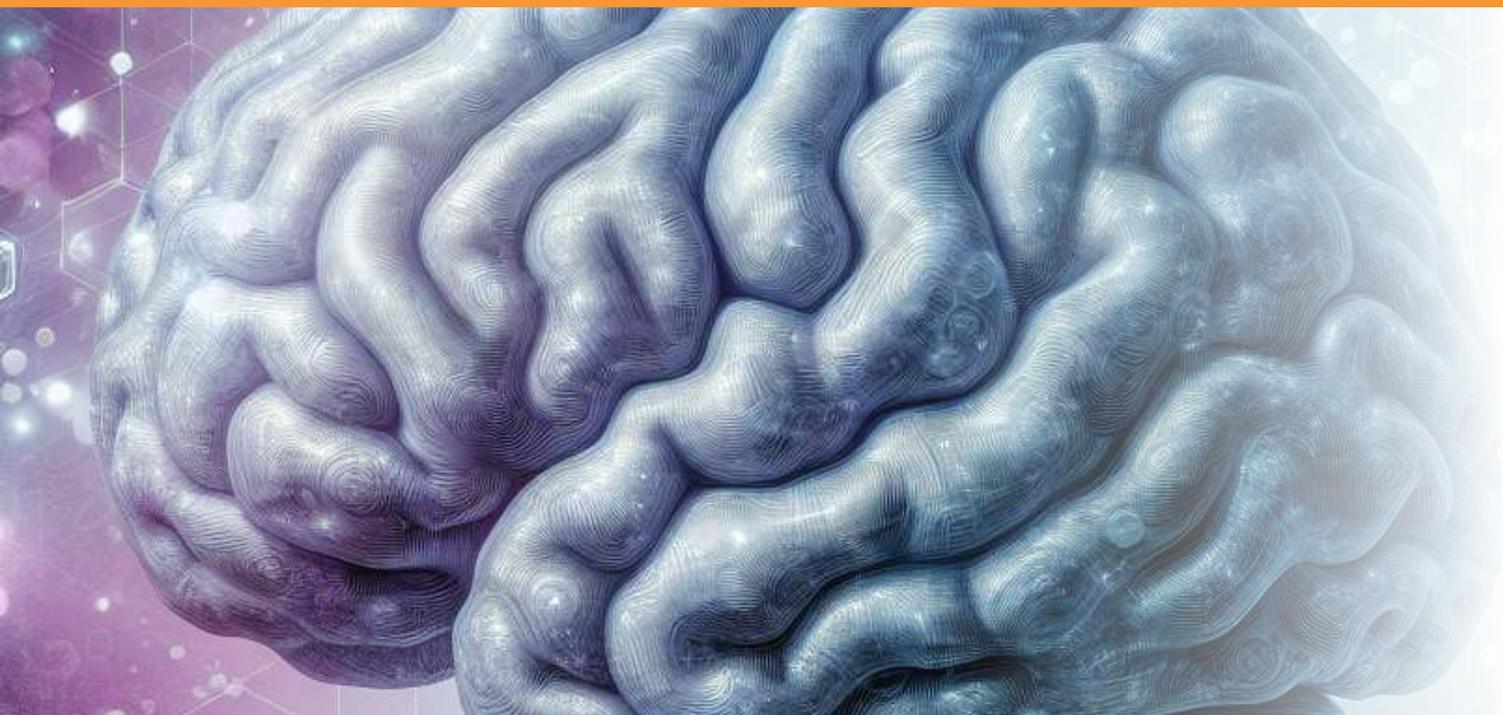
Ofrecen una alternativa menos invasiva y más accesible que la punción lumbar.

[www.manlab.com.ar](http://www.manlab.com.ar)



**MANLAB®**

Diagnóstico Bioquímico y Genómico



## Melatonina en infecciones bacterianas y sepsis. Un hablar cruzado entre el estrés oxidativo, daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y las mitocondrias (Revisión sistemática cualitativa)

>>> Este artículo explica cómo la melatonina no sólo combate el estrés y daño oxidativo, sino que también activa la inmunidad innata y protege las mitocondrias; destacando así, su potencial como antiinflamatorio y antioxidante, e incluso la posibilidad de ser usada como antibiótico o como apoyo en tratamientos contra la sepsis.

### >>> AUTORES

Vielma Guevara, José Ramón<sup>1,2,3</sup>, Nolis de Jesús Bracho Morán<sup>4</sup>

1 Cátedra de Bioquímica, Medicina Veterinaria, Universidad Politécnica Territorial “José Félix Ribas” (UPTJFR), Barinas, estado Barinas

2 Laboratorio Clínico Biocenter, Barinas, estado Barinas

3 Laboratorio Clínico Central, Clínica Nuestra Señora del Pilar, Barinas, estado Barinas

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

Correspondencia: joravig2015@gmail.com.

Fuente: *AvanBiomed.* 2024; 13(2): 95-112

### >>> RESUMEN

Con el propósito de describir las evidencias obtenidas en modelos in vivo e in vitro sobre el potencial uso de la melatonina en diferentes infecciones bacterianas (Gram positivas y Gram negativas) y el desarrollo de la sepsis, realizamos una revisión

sistemática cualitativa con criterios de validación de la información, con el uso de siete motores de búsqueda, metabuscadores y bases de datos: Google Scholar, WebMD, Trip, Medscape, PubMed, NICE y Scielo, lo que se tradujo en la recuperación 55.540 documentos empleando una combinación de palabras claves en inglés y español y el uso de los operadores booleanos: AND, OR o NOT. Lo complejo de la fisiopatología de las diferentes infecciones bacterianas y la sepsis nos permitió inferir que existe un hablar cruzado entre el estrés oxidativo, daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y las mitocondrias. El análisis de la evidencia nos permitió puntualizar que la melatonina actúa como antiinflamatorio a través de las vías del Factor Nuclear Kappa Beta y del Inflamasoma NLRP3; además de sus propiedades como capturador de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, su rol de protección a mitocondrias en la mitofagia, entre otras propiedades. Melatonina es una excelente alternativa para mitigar, aminorar y combatir las infecciones y se ha propuesto su potencial uso como antibiótico y como coadyuvante en la sepsis.

*Palabras clave:* Sepsis bacteriana, infecciones,

# Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

Módulo WEB, parte de la familia de NextLAB, que permite gestionar amigablemente a Pacientes, Doctores y Laboratorios derivantes



- Consulta de Resultados on line
- Ingresar órdenes en entorno Web
- Solicitar análisis a pie de cama



Detalle del módulo WEB.  
Concentra la información del laboratorio en un solo sitio de internet.

p-WEB Brinda la posibilidad para que el paciente, desde cualquier lugar, acceda a sus resultados/ descargar/ imprimir, ingresando un usuario y clave de acceso.

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.

d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.



SOFTWARE INTELIGENTE

**NextLAB BY Genetrics S.A**

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

F. (+5411)52 63 02 75 Ext 100

[info@nextlab.com.ar](mailto:info@nextlab.com.ar)

melatonina, bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas.

## >>> INTRODUCCIÓN

Una de las moléculas más versátiles y útiles en infecciones por bacterias, virus, parásitos y hongos es la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) (MEL) (1-6). De igual manera MEL es utilizada como coadyuvante o con propósitos terapéuticos en enfermedades como la enfermedad de Alzheimer (neurodegenerativa), artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo dos, cáncer, insuficiencia renal, dolor crónico, depresión y para la sedación de pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI). Con la reciente pandemia de la COVID-19, gran cantidad de trabajos se realizaron señalando las bondades de la indolamina para mitigar, paliar, aminorar la insuficiencia de múltiples órganos y la tormenta de citocinas en pacientes críticos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2 (5, 7).

Los efectos de MEL son dependiente e independientes de su interacción con receptores, los cuales son altamente conservados en la escala evolutiva desde organismos eucariotas sencillos como *Trypanosoma cruzi* (8) hasta mamíferos, incluyendo al ser humano. Otro aspecto interesante de la MEL con propósitos terapéuticos es que a concentraciones fisiológicas controlan los ritmos circadianos, una función cronobiológica muy bien establecida. A concentraciones de 3 mg/día ayuda con los problemas de conciliar el sueño en población adulta; pero a concentraciones mayores se sabe que actúa como inmunomodulador, antiinflamatorio, es capturador de radicales libres de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NOS), además posee una cascada de metabolitos secundarios con potencial antioxidante que se forman en su síntesis a partir de triptófano y que actúan de igual manera contra tóxicos como el paraquat que genera radicales libres por un mecanismo de igual manera en cascada, esto último ha sido validado en el modelo de mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (9). La interacción de MEL con el anión superóxido ( $O_2^-$ ) o el radical hidroxilo ( $OH\cdot$ ), genera metabolitos intermediarios con capacidad antioxidante. Su efecto genómico reside en la regulación de la expresión proteica y de las actividades de las enzimas antioxidantes: glutatión peroxidasa (GSH-Px), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) también contribuyen a su capacidad antioxidante (10).

Todo diagnóstico implica tres etapas que se complementan entre sí, los aspectos epidemiológicos, los aspectos clínicos y las pruebas de laboratorio (éstas últimas incluyen tres etapas: preanalítica, analítica y postanalítica) para poder arribar a un diagnóstico confiable (11). En las infecciones bacterianas que conducen a la sepsis hay una característica importante un

cuadro inflamatorio que luego sale de control y genera lo que algunos autores denominan “the continuum of sepsis”, en otras palabras, este es el inicio de un ciclo vicioso entre infección – inflamación – bacteriemia – sepsis – síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) – sepsis severa (disfunción de órganos) – shock séptico – con un posible desenlace fatal (12). La inflamación es una respuesta innata de los mamíferos, caracterizada por edema, aumento de la temperatura local en el sitio de ingreso de un patógeno, de particular interés las bacterias, acompañado de rubor (enrojecimiento) y dolor por el compromiso de las fibras nerviosas. Este proceso está caracterizado por la migración de células fagocíticas como los segmentados neutrófilos, una primera línea de la inmunidad innata o inespecífica. Si la presencia de infección es confirmada por un hemocultivo positivo, estaremos frente a una bacteriemia, que puede ser consecuencia de la migración de una bacteria Gram negativa o Gram positiva hacia órganos distantes al sitio de ingreso del mismo. Ante la sospecha de una infección complicada y documentada clínicamente o microbiológicamente, consistente o no con el SIRS o cualquiera de los siguientes criterios o variables generales, que incluyen: alteración del estado mental del paciente, edema significativo o balance hídrico positivo (mayor a 20 mL/Kg en 24 horas), hiperglicemia (glucosa en sangre mayor a 120 mg/dL) en ausencia de diabetes. De igual manera si se presentan variables inflamatorias como: cuenta de leucocitos mayor de 12.000 o menores de 4.000 e incluso recuento dentro de los parámetros normales, pero con 10% de formas inmaduras, niveles de Proteína C Reactiva (PCR) mayor a dos veces el valor normal y uno de los marcadores más útiles para el seguimiento de los pacientes sépticos la procalcitonina mayor a dos veces el valor normal suelen ser criterios para definir la sepsis. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio incluyen una saturación de sangre venosa mixta PO2 mayor a 70%, índice cardiaco mayor de 3,5 L/min. Estas tres primeras etapas describen el espectro clínico de la sepsis desde una infección, seguido de una bacteriemia (confirmada por hemocultivo) hasta el establecimiento per se de la misma, que puede ser resultado de la infección por el microorganismo o bien por la liberación de factores de virulencia consistentes con toxinas o componentes de la pared celular de bacterias Gram negativas como el lipopolisacárido (LPS) (12). Este proceso no queda allí porque las siguientes fases describen la continuidad de un proceso que puede comprometer la vida del paciente, hasta un desenlace mortal (13). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) “la sepsis es una afección potencialmente mortal que se produce cuando el sistema inmunitario del organismo reacciona de manera extrema a una infección, provocando una disfunción orgánica” (14-15).

Clínicamente existe el SIRS con signos y síntomas como: fiebre superior a los 38,3 °C o menor a 36 °C,

frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, presión parcial de dióxido de carbono PCO<sub>2</sub> menor a 32 mmHg. Con respecto a la cuenta de glóbulos blancos se siguen los mismos criterios anteriormente descritos. El SIRS aparece en: sepsis, pancreatitis agudas graves, quemaduras que comprometen áreas extensas del cuerpo humano, politraumatismos, síndrome post cirugía cardiaca, vasculitis sistémicas, necrosis tisulares extensas, enfermedades autoinmunes, síndromes antifosfolípidos primario (15-16).

El SIRS también puede ser secundario a una infección y para su definición se toman variables generales consistentes con: temperatura corporal superior a 38,3 oC o inferior a los 36 oC, frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto, o PCO<sub>2</sub> menor a 32 mmHg (4,3 kPa), estado mental alterado, edema importante, hiperglicemia mayor a 140 mg/dL en ausencia de diabetes (16). La siguiente etapa es la sepsis severa, que sería el cuadro de sepsis asociado a la disfunción de órganos, hipotensión o hipoperfusión. Las variables clínicas de la disfunción de órganos incluyen:

hipoxemia (PO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> menor a 300), oliguria aguda: diuresis menor 0,5 mL/Kg/h durante al menos 2 horas, creatinina mayor a 2 mg/dL, alteración de la coagulación consistente con un INR mayor a 1,5 / PTT mayor a los 60 segundos, trombocitopenia menor a 100.000 plaquetas, hiperbilirrubinemia mayor a 2 mg/dL. De igual manera se tomarán en cuenta variables de perfusión tisular como la hiperlactacidemia mayor a 2 mmol / APACHE II, y las variables hemodinámicas incluyen hipotensión arterial definida como TA sistólica menor a 90/ TA media menor a 70 y caída de la TA sistólica mayor a 40 mmHg. Se habla de una "sepsis severa de alto riesgo" cuando se asocia a fallo de dos o más órganos o presenta una puntuación APACHE-II de más de 24 puntos en las últimas 24 horas (13, 17).

La etapa final del proceso es el shock séptico caracterizado por una severa hipotensión Tas menor a 90 mmHg / TA media menor a 60 mmHg / caída de la TA sistólica menor a 40 mmHg, debido a que la sepsis persiste. El shock séptico es la manifestación más grave de una infección. En consecuencia, de lo antes expuesto la sepsis, definida como una respuesta inflamatoria sistémica del huésped frente al proceso infeccioso, y a la

# Biocientífica

## Línea Schep

### Fácil detección por PCR en tiempo real

En Biocientífica celebramos 40 años renovando el compromiso de hacer biotecnología para mejorar la calidad de vida. Conocé la línea completa de productos Schep para diagnóstico molecular, 100% I+D y producción argentina.

#### Schep Dengue Screen



#### Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST



#### Schep Flurona Type



#### Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex



#ADNdeInnovación

### Conocé la línea completa de productos:

-  **Detección del virus dengue:** Schep Dengue Screen (IVD)
-  **Monitoreo de leucemia:**  
Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex (IVD)  
Para leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA)
-  **Detección de los virus SARS-CoV-2, Influenza A y B:**  
Schep Flurona Type (IVD)
-  **Detección de SARS-CoV-2:**  
Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST (IVD)

Los kits incluyen todos los componentes necesarios para realizar la PCR en Tiempo Real.



Más información escanéa acá:

+54 11 4857-5005  
biocientifica.com.ar  
ventas@biocientifica.com.ar

¡Seguinos!   



disfunción cardíaca asociada a ella, representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en las UCI en los países desarrollados. Por lo tanto, la búsqueda de nuevas terapias antiinflamatorias nos obliga a conocer ¿qué mecanismos? son los responsables de una respuesta inflamatoria controlada y beneficiosa desde el punto de vista fisiológico, que se transforma en una condición patológica mortal para un paciente (13, 16).

En este sentido Hu et al., en 2017 (18) proponen a la MEL como antibiótico porque se ha observado que en dosis que oscilan entre los 31,25 mg/mL hasta los 125 mg/mL inhiben el crecimiento microbiano, indicando que posee efectos antibacteriales frente a un amplio grupo de bacterias Gram negativas y Gram positivas que incluyen a: *Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SARM)*, *Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SARM)*, *Pseudomona aeruginosa resistente a carbapenemas*, *Acinetobacter baumannii*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, y a la toxina de *Bacillus anthracis* (18). De igual manera MEL modula la expresión de genes de la ciclooxigenasa COX2, bajo modula la expresión del factor nuclear kB (NF-kB) y del inflamasoma NLRP3, por lo cual podría ser potencialmente útil en infecciones, sepsis, SIRS, sepsis severa y el temido shock séptico (19).

El objetivo de la presente revisión sistemática es actualizar el estado del arte sobre la MEL en infecciones bacterianas y sepsis, destacando el interjuego entre el estrés oxidativo, el daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y mitocondrias como estrategia terapéutica en pacientes con infección bacteriana y sepsis.

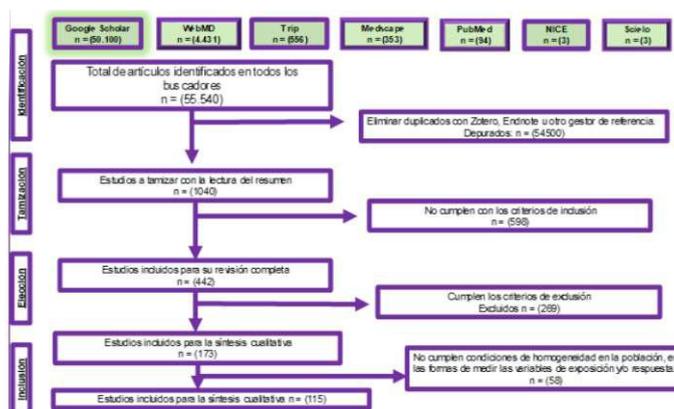
## >>> MATERIALES Y MÉTODOS

Para la búsqueda de la información documental en la presente revisión se utilizaron combinaciones de palabras claves en español e inglés, con el uso de los operadores booleanos: AND, OR y NOT: “Melatonina infecciones bacterianas”, “Melatonina sepsis”, “Melatonin bacterial infections”, “Melatonin bacterial infection sepsis”, “Melatonin infections”, “sepsis” para lo cual se emplearon un total de siete motores de búsqueda, metabuscadores, bases de datos: PubMed, Google scholar, Scielo, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Medscape, Trip y WebMD. Se obtuvo un total de 55.540 documentos, discriminados de mayor a menor cantidad, como sigue: Google Scholar (n = 50.100), WebMD (n = 4.431), Trip (n = 556), Medscape (n = 353), PubMed (n = 94), NICE (n = 3) y Scielo (n = 3).

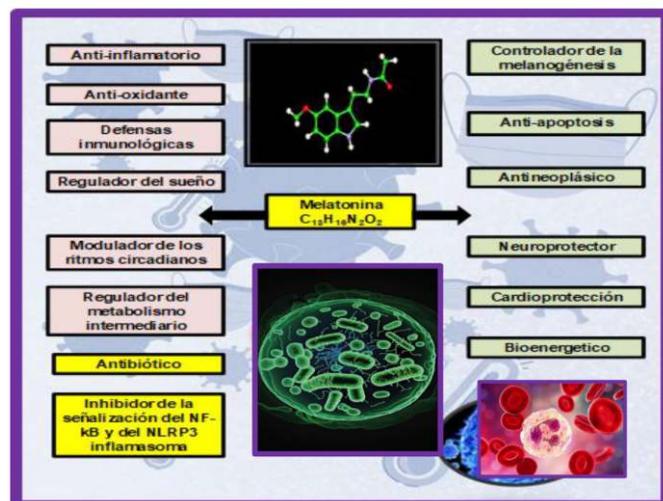
En la figura 1 se muestra el flujograma PRISMA de la revisión documental realizada con los siete buscadores empleados para la presente revisión. Se seleccionaron estudios in vivo o in vitro que cumplieran

con los siguientes criterios: a) estudios clínicos descriptivos, comparativos con grupo control, b) estudios analíticos de asignación aleatoria, y c) estudios en animales de experimentación, d) estudios realizados por el grupo de Russel Reiter, e) estudios realizados por el grupo de la Universidad de Granada, dirigidos por Darío Acuña Castroviejo, f) artículos de revisión, g) artículos realizados por los autores del presente manuscrito. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos se utilizaron las escalas de evidencia de Sackett y para analizar la calidad de los estudios en animales se utilizó la lista de criterios de Sniekers. Utilizamos la lectura rápida de títulos y resúmenes para eliminar los artículos no relacionados con el esquema expositivo propuesto, eliminando más del 99% de los trabajos (20-25).

>>> Figura 1. Flujograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para la identificación, tamizaje, elección e inclusión de la información documental. De los 115 artículos originales, revisiones y tesis doctorales, solo 94 trabajos fueron incluidos como referencias en el presente manuscrito. J Pineal Res 2023;74 (2):e12845. doi: 10.1111/jpi.12845. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36428216/>.



>>> Figura 2. Características fisiológicas y propiedades de la MEL en los sistemas celulares



# Diestro

Analizadores de Electrolitos

Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> Ca<sup>++</sup> Li<sup>+</sup> pH TCO<sub>2</sub> Ca<sup>++</sup>@pH7,40 Anion Gap



Visítenos en el Congreso Nacional Bioquímico



# CUBRA

4, 5 y 6 de septiembre • 2025

📍 Termas de Río Hondo, Santiago del Estero

✉ [info@diestroweb.com](mailto:info@diestroweb.com)

☎ +54 11 4709-7707

🌐 [diestroweb.com](http://diestroweb.com)

📱 @Diestro.Ar

CE

### *Funciones biológicas de la MEL*

Para ilustrar la mayoría de las funciones atribuidas hasta el presente a la MEL en el organismo de humanos, presentamos la figura 2. Destaca el hecho de su capacidad para atravesar membranas biológicas y llegar a virtualmente cualquier compartimiento del cuerpo (2-3).

**Interacción con receptores.** En el trabajo de Guerrero et al., 2007 se señaló sobre la MEL “es un compuesto pleiotrópico con importantes propiedades cronobióticas” (26), lo que indica posee gran cantidad de funciones a concentraciones fisiológicas. La concentración intrapineal de la MEL varía entre 50 ng / gr durante el día a 40 pg / gr durante la noche, y la concentración plasmática posee una variación en un rango entre 100 y 200 pg / mL durante el pico máximo de la noche y entre 10-30 pg / mL durante el pico mínimo del día. La MEL regula los ritmos circadianos del sueño y la vigilia, los ritmos neuroendocrinos y también regula la temperatura corporal a través de su interacción con los receptores MT1 y MT2 (27). Aun cuando es ampliamente conocido el hecho que MEL difunde libremente a través de las membranas biológicas, su actividad también puede estar mediada por receptores (interacción ligando-receptor). Los receptores MEL: MT1 y MT2 se distinguen por el peculiar motivo de secuencia característica de la familia de las rodopsinas, constituido por siete hélices transmembranales, que están conectadas por tres segmentos de bucles intracelulares (designados como: ICL1, ICL2, ICL3) y tres bucles extracelulares (ECL1, ECL2, ECL3); con el extremo amino terminal ubicado en el lado extracelular y el extremo carboxilo terminal ubicado en el lado intracelular (2, 28).

El espectro de receptores de MEL en la membrana de la superficie celular incluyen: además de los receptores mencionados MT1 (Mel1a), MT2 (Mel1b), el receptor MT3 (Mel1c) (que se encuentran en anfibios, aves y peces) y también existen los receptores nucleares de la MEL, a saber, [RZR/ROR y NR1F2 (RZR/ROR)]. Se cree que la existencia de múltiples isoformas de los receptores para la MEL explicaría la regulación diferencial de la expresión de esta variedad de receptores en diferentes tejidos durante el desarrollo, y en los tejidos de adultos. Además, se han propuesto vías selectivas para la transducción de señales intracelulares (2, 27-33).

De igual manera se ha establecido tomando en cuenta las constantes de disociación (Kd) de la interacción de MEL con sus receptores, una afinidad diferencial: así hay sitios de alta afinidad MT1 y sitios de baja afinidad en MT2. La activación de los receptores MT1, que son receptores acoplados a proteína G, conducen a una inhibición de la ciclase del adenilato en

las células diana. La activación de los receptores MT2, actualmente denominados MT3, conducen a hidrólisis de los fosfoinosítidos. El receptor MT3 se expresa en varias áreas del cerebro y se ha demostrado que es la enzima reductasa de quinona 2. Se han descrito dos subtipos del receptor MT1: Mel1a y Mel1b. Mel1a (o MT1) está codificado en el cromosoma humano n.º 4 (4q35.1) y consta de una secuencia final de 351 aminoácidos (27, 33-35).

**Papel como antioxidante endógeno.** MEL posee gran capacidad como depuradora de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno sobre todo de aquellos como el radical hidroxilo y el anión superóxido que reaccionan rápidamente en el medio intracelular, y evita el daño a macromoléculas biológicas como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos lo cual previene o aminora el daño oxidativo in vivo (36). La síntesis de MEL se realiza en el núcleo supraquiasmático de la glándula pineal, para lo cual el sustrato de partida es el aminoácido triptófano sobre el cual actúa la enzima limitante de tasa metabólica de esta ruta: la triptófano hidroxilasa, que genera 5-hidroxitriptofano, luego mediante descarboxilación una enzima designada descarboxilasa L-aminoácido genera serotonina, le sigue a este paso la acción de una N-acetil transferasa convierte la serotonina en N-acetil serotonina y en el último paso otra enzima designada como hidroxindol-O-metiltransferasa produce melatonina (36-37). MEL logra modular la expresión de las enzimas SOD y CAT en los seres humanos, lo cual potencia su efectividad como antioxidante endógeno, superando comparativamente a la vitamina C y a la vitamina E. De igual manera ha sido estudiado su potencial sinérgico con otros antioxidantes conocidos, con excelentes resultados (38). Existen resultados experimentales que respaldan lo anteriormente señalado: cuando se combina la MEL con la vitamina E, el glutatión o la vitamina C, los efectos protectores contra la peroxidación lipídica inducida por el hierro aumentaron drásticamente. Aunque la MEL se añadió en concentraciones muy bajas, aún mostró efectos sinérgicos con otros antioxidantes en ciertas concentraciones. Los resultados del grupo de Gitto et al., (2001) proporcionan información útil en estos términos: el posible uso farmacológico de la combinación de MEL y antioxidantes clásicos para tratar afecciones relacionadas con los radicales libres (38).

MEL mitiga el daño por exposición a paraquat por ser capturador de radicales libres. Medina Leendertz et al., en el año 2014 en *Drosophila melanogaster* expuestas a paraquat demostraron que la administración de MEL a largo plazo mitiga el estrés oxidativo mediado por paraquat en las moscas. Para ello se utilizaron una concentración de 40 mM del paraquat (PQ) que fue

administrado durante 36 horas. Tres grupos de animales se utilizaron después de la intoxicación con paraquat: PQ (expuestas a paraquat durante 36 h), PQ-MEL (expuestas durante 36 horas a PQ y luego tratadas con MEL [0,43 mM] por 12 días) y PQ-Control (mantenidas en medio estándar por 12 días). Se incluyeron dos grupos adicionales sin pre-intoxicación con PQ: Control (mantenido en medio estándar) y MEL (tratado con MEL por 12 días). Inmediatamente después de la intoxicación con PQ, las concentraciones de MDA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y las actividades de la SOD y CAT se incrementaron significativamente con respecto al control. El tratamiento con la MEL extendió el tiempo de vida medio de los grupos PQ-MEL y MEL en comparación con sus correspondientes controles. La actividad motora disminuyó significativamente en las moscas de los grupos PQ-Control y PQ-MEL, lo que sugiere que el PQ afectó el sistema nervioso de las moscas (9).

#### *Estrés oxidativo y daño oxidativo*

*¿Cómo se genera el daño por radicales libres?* Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón no apareado en su orbital exterior (2). Aun cuando el oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) posee un par de electrones no apareados en su último orbital, no se le considera un radical libre. En el caso del peróxido de hidrógeno per se no es un radical libre, pero si es precursor de radicales libres que se forman a partir del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) incluyen: radical hidroxilo ·OH, anión superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup>, y los peróxidos lipídicos, como el radical peroxil lipídico LOO·; por su parte las especies reactivas de nitrógeno (RNS) incluyen a las especies derivadas del óxido nítrico (·NO) como el peroxinitrito ONOO- y el nitrosoperoxycarbonato ONOOCO - (2, 39). El O<sub>2</sub> posee la capacidad de reaccionar rápidamente con la mayoría de los radicales y esto causa daño a las macromoléculas importantes de las células. Existen otros casos especiales, como el oxígeno singlete o singlete <sup>1</sup>O<sub>2</sub> tampoco es un radical libre, pero sí una especie de oxígeno excitada (39).

Desde el punto de vista físico químico podemos definir a la oxidación como la pérdida de electrones y la ganancia de protones; en contraposición una reducción la podemos definir como la ganancia de electrones o la pérdida de protones (40). Este juego de palabras define lo que las reacciones redox significan: la oxidación (catabolismo) y la reducción (anabolismo). Este interesante resaltar que este interjuego de cargas eléctricas (positivas y negativas) mantiene la vida en el planeta tierra, con ejemplos claros: como la fotosíntesis y la respiración celular aeróbica o anaeróbica. Por esto llamamos a los procesos catabólicos (glicólisis) como oxidaciones y a la fotosíntesis como biosíntesis reductoras a partir de la conversión de la energía

contenida en los fotones del sol, hasta energía química almacenada en la síntesis de glucosa a partir de una molécula inorgánica como el dióxido de carbono y el NADPH, con liberación de O<sub>2</sub> al medio ambiente (41-43).

Si la capacidad de control de las sustancias por los sistemas antioxidantes endógenos como el glutatión reducido y de la CAT por citar solo dos ejemplos, es superada, cambia el balance redox a favor de la oxidación y se establece en el entorno celular el estrés oxidativo, que puede provocar grandes daños a células completas y a sus biomoléculas como: ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos y lípidos (39).

Las infecciones bacterianas constituyen un grave problema de salud pública en todo el mundo. Dichas infecciones pueden deberse a bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo viridans (como el *Streptococcus mutans*, agente de caries dental) o bacterias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos con propiedades tintoriales particulares como el *Mycobacterium tuberculosis* (44-45).

Los patógenos bacterianos poseen diferentes factores de virulencia que les permiten entre muchas otras cosas: evadir el sistema inmunológico del huésped (por variación antigénica o mimetismo molecular) y persistir dentro del huésped humano; además de la problemática de la resistencia creciente hacia los antimicrobianos. Esto dibuja sin lugar a dudas un panorama complejo; con consecuencias para la salud humana individual y colectiva, consistentes con un aumento de la morbilidad y la mortalidad por la propia infección, así como un mayor riesgo de diseminación de la enfermedad. La erradicación de las infecciones bacterianas persistentes es difícil y a menudo requiere tratamientos prolongados o repetidos con antibióticos (con un gran costo para el paciente, especialmente en los países pobres o en vías de desarrollo). Durante las infecciones persistentes, existe una población o subpoblación de bacterias que es refractaria a los antibióticos tradicionales, posiblemente en un estado no replicativo o metabólicamente alterado. En el año 2013, el trabajo de Schmidt Grant y Hung (46) destacó la importancia clínica de las infecciones persistentes y analizó los diferentes modelos in vitro utilizados para investigar la fisiopatología de las infecciones por bacterias durante las infecciones persistentes, centrándose específicamente en la necesidad de establecer una mayor protección contra el estrés oxidativo, como un elemento clave del estado fisiológico alterado en diferentes modelos in vitro e in vivo (46).

*El estrés oxidativo en la sepsis.* Durante la sepsis y

# Cepheid's GeneXpert®

## Diagnóstico molecular rápido, preciso y fácil.

Con el sistema **GeneXpert®** y el menú de pruebas **Xpert®**, Cepheid ofrece resultados útiles cuando los clínicos más los necesitan.



La tecnología del sistema **GeneXpert®** de Cepheid es la piedra angular de nuestra exclusiva visión del diagnóstico molecular, que nos permite ofrecer una gama completa de pruebas PCR/CBNAAT (Cartridge Based Nucleic Acid Amplification Test) en una sola estación de trabajo consolidada y totalmente escalable. El sistema **GeneXpert** está disponible en una configuración de 2, 4, 16, 48 u 80 módulos. Además, nuestro **GeneXpert Xpress** aprobado por CLIA está disponible para el control y el acceso a la primera línea, donde sea que lo necesite.

### GeneXpert® II

GX-II Processing Unit:  
Ancho: 16.13 cm  
Alto: 30.48 cm  
Profundidad: 29.72 cm

### GeneXpert® IV

GX-IV Processing Unit:  
Ancho: 27.94 cm  
Alto: 30.48 cm  
Profundidad: 29.72 cm

### GeneXpert® XVI

GX-XVI Processing Unit:  
Ancho: 57.79 cm  
Alto: 65.53 cm  
Profundidad: 33.66 cm





## Menú de pruebas Xpert® CE-IVD

		Número de pruebas	Número de catálogo	
Vías respiratorias	Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus	Detección y diferenciación rápidas de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV (virus respiratorio sincitial), con la incorporación de una tercera diana génica para SARS-CoV-2, con resultados en unos 36 minutos	10	XP3COV2/FLU/RSV-10
	Xpert Xpress CoV-2 plus	Detección rápida de SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19, con tres dianas génicas en tan solo 20 minutos*	10	XP3SARS-COV2-10
	Xpert Xpress SARS-CoV-2	Detección rápida de SARS-CoV-2 en tan solo 30 minutos*	10	XPRSARS-COV2-10
	Xpert Xpress Strep A	Detección rápida del ADN de estreptococo del grupo A en tan solo 18 minutos*	10	XPRSTREPA-CE-10
	Xpert Xpress Flu/RSV	Detección y diferenciación rápidas de los virus de la gripe A y B, y del RSV (virus respiratorio sincitial) en tan solo 20 minutos^	10	XPRSFLU/RSV-CE-10
Infecciones asociadas a la atención sanitaria y otras enfermedades infecciosas	Xpert MRSA NxG	Prueba de vigilancia activa de SARM en unos 45 minutos*	10 120	GXM RSA-NxG-CE-10 GXM RSA-NxG-CE-120
	Xpert SA Nasal Complete	Pruebas prequirúrgicas de S. aureus y SARM en aproximadamente 1 hora	10 120	GXSACOMP-CE-10 GXSACOMP-120
	Xpert MRSA/SA BC	Detección de SARM y S. aureus en hemocultivos positivos en aproximadamente 1 hora	10	GXM RSA/SABC-CE-10
	Xpert MRSA/SA SSTI	Detección de infecciones de la piel y tejidos blandos por SARM y S. aureus en aproximadamente 1 hora	10	GXM RSA/SA-SSTI-CE
	Xpert Carba-R	Detección y diferenciación de KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48 en 50 minutos	10 120	GXCARBAP-CE-10 GXCARBAP-CE-120
	Xpert Norovirus	Identificación y diferenciación de Norovirus GI y GII en menos de 1 hora*	10	GXNOV-CE-10
	Xpert EV	Detección de enterovirus en LCR en 2,5 horas	10	GXEV-100N-10
	Xpert C. difficile BT	Detección de la infección por Clostridioides difficile con detección independiente de toxina binaria y diferenciación de la cepa 027 en unos 45 minutos	10	GXCDIFFBT-CE-10
	Xpert vanA/vanB	Detección rápida de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) para la prevención y el control de brotes activos en unos 45 minutos	10	GXVANA/B-CE-10
	TB (tuberculosis) y enfermedades infecciosas emergentes	Xpert MTB/RIF Ultra	Detección del complejo Mycobacterium tuberculosis y de las mutaciones asociadas a la resistencia a la rifampicina en menos de 80 minutos	10 50
Xpert MTB/XDR		Detección del complejo Mycobacterium tuberculosis y mutaciones asociadas a la resistencia farmacológica a isoniazida, fluoroquinolonas, fármacos inyectables de segunda línea y etionamida en menos de 90 minutos, utilizando la tecnología GeneXpert de 10 colores	10	GXMTB/XDR-10
Xpert Ebola		Detección del virus del Ébola Zaire en unos 90 minutos	10 50	GXEbola-CE-10 GXEbola-CE-50
Virología sanguínea, salud de la mujer y salud sexual	Xpert CT/NG	Detección de las infecciones por Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae en unos 90 minutos	10 120	GXCT/NGX-CE-10 GXCT/NGX-CE-120
	Xpert HPV	Detección del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Identifica el VPH tipos 16 y 18/45; notifica de forma combinada otros 11 tipos de alto riesgo en menos de 1 hora	10	GXVPH-CE-10
	Xpert Xpress GBS	Detección intraparto de estreptococos del grupo B (GBS) durante la dilatación/expulsión en aproximadamente 30 minutos*	10	XPRSGBS-CE-10
	Xpert TV	Detección de Trichomonas vaginalis en muestras de hombres y mujeres en aproximadamente 1 hora*	10	GXTV-CE-10
	Resistance Plus® MG FlexiBle®	Detección de M. genitalium y resistencia a macrólidos en unas 2 horas	10	S2A-2000410
	Xpert HBV Viral Load	Detección y cuantificación del virus de la hepatitis B (VHB) en menos de 1 hora	10	GXHBV-VL-CE-10
	Xpert HCV Viral Load	Detección y cuantificación del virus de la hepatitis C (VHC) en 105 minutos	10	GXHCV-VL-CE-10
	Xpert HCV VL Fingerstick	Detección y cuantificación del virus de la hepatitis C (VHC) en aproximadamente 1 hora	10	GXHCV-FS-CE-10
	Xpert HIV-1 Qual XC	Detección del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en unos 90 minutos	10	GXHIV-QA-XC-CE-10
	Xpert HIV-1 Viral Load XC	Detección y cuantificación del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en unos 90 minutos	10	GXHIV-VL-XC-CE-10
Oncología y genética humana	Xpert Bladder Cancer Detection	Detección de la presencia de cáncer de vejiga en pacientes con hematuria en unos 90 minutos	10	GXBLAD-CD-CE-10
	Xpert Bladder Cancer Monitor	Monitorización cualitativa de la recurrencia en pacientes con diagnóstico previo de cáncer de vejiga en unos 90 minutos	10	GXBLAD-CM-CE-10
	Xpert Breast Cancer STRAT4	Medición semicuantitativa de ESR1, PGR, ERBB2 y MKi67 de tejido FFPE de cáncer de mama invasivo en 70 minutos	10	GXBCSTRAT4-CE-10
	Xpert BCR-ABL Ultra	Medición estandarizada de los niveles de transcritos de BCR-ABL p210 en personas con leucemia mieloide crónica (LMC) en menos de 2 horas	10	GXBCRABL-10
	Xpert FII & FV	Identificación de factores de riesgo genético de trombosis en unos 30 minutos	10	GXFII FV-10
Xpert BCR-ABL Ultra p190	Monitorización cuantitativa de los niveles de transcritos de ARNm de BCR-ABL p190 en personas con leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) en aproximadamente 2,5 horas	10	GXBCRABLP190-CE-10	

\* Con terminación precoz del ensayo para resultados positivos.

^ Con terminación precoz del ensayo solo para resultados positivos de gripe o RSV (virus respiratorio sincitial). Notificación de negativos y resultados combinados de gripe RSV (virus respiratorio sincitial) en 30 minutos.

# Distribuido en exclusiva por Cepheid en el marco del programa FlexiBle para el sistema GeneXpert® CE-IVD. Producto sanitario para diagnóstico in vitro. No todas las pruebas están disponibles en todos los países.

la inflamación aguda, las células endoteliales experimentan múltiples modificaciones fenotípicas y funcionales que inicialmente son adaptativas pero que finalmente se vuelven dañinas, lo que lleva a una disfunción microvascular y una falla multiorgánica (47).

En la sección introductoria del trabajo referíamos en detalle lo que denominamos ciclo vicioso de la sepsis. La sepsis desequilibra la homeostasis redox hacia un estado prooxidante, caracterizado por un exceso de producción de ROS y RNS, disfunción mitocondrial y una ruptura de los sistemas antioxidantes endógenos. A cambio, el estrés oxidativo altera múltiples funciones de las células endoteliales y promueve un fenotipo proinflamatorio, procoagulante y proadhesivo. Sin lugar a dudas, esto induce un deterioro del glucocáliz (basamento celular), apoptosis, mitofagia, aumento de la permeabilidad y alteración de la vasorreactividad. Por lo anteriormente descrito, durante la sepsis, las células endoteliales, son a la vez una fuente significativa y uno de los principales objetivos del estrés oxidativo. Existe entonces, una respuesta multifacética adaptativa o desadaptativa del endotelio a la sepsis, con las consecuencias para la salud humana (tasa de mortalidad de hasta un 40%) y de los retos en materia de tratamiento quimioterapéutico (47).

*P. aeruginosa* es un patógeno ubicuo, oportunista, Gram negativo, que posee gran cantidad de factores de virulencia, entre los que cabe destacar sus pigmentos como la piocianina. *P. aeruginosa* origina gran cantidad de infecciones humanas como la otitis externa, foliculitis, ectima gangrenoso, infecciones oculares, neumonía intrahospitalaria grave, entre muchas otras. Una característica particular de su repertorio proteico es que alberga las tres clases de ribonucleótido reductasas que existen (I, II y III), lo que aumenta su versatilidad metabólica. Durante una infección, *P. aeruginosa* puede formar una especie de biopelícula para protegerse de las defensas inmunitarias del huésped, como la producción de ROS por parte de los macrófagos. Una de las conclusiones importantes del trabajo Rubio-Canalejas et al., 2023 (48) es que las ribonucleótido reductasas de clase II podrían considerarse excelentes objetivos antibacterianos a explorar para combatir las infecciones por *P. aeruginosa* (48), lo que subraya por una parte lo importante de los mecanismos prooxidativos del ser humano para combatir a este patógeno y por la otra, señala alternativas terapéuticas distintas para contrarrestar las infecciones bacterianas.

#### Inmunidad innata

El sistema inmune de los seres humanos se divide en mecanismos innatos y mecanismos específicos o adaptativos. Ambas ramas trabajan de manera coordinada para eliminar patógenos como bacterias,

parásitos, virus y hongos. La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa frente a los microorganismos infecciosos, como las bacterias. El sistema inmune innato necesita de receptores de reconocimiento de patrones codificados en la línea germinal de los mamífero (PRRs) para el reconocimiento de sustancias o motivos moleculares derivados de los patógenos. La activación de la inmunidad innata a partir de estos receptores permite la expresión de un amplio repertorio de moléculas efectoras antimicrobianas que atacan a los microorganismos a diferentes niveles, algunas de estas moléculas incluyen: proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (RCP), sistema de complemento que actúa a maneras de porinas sobre la membrana plasmática de los patógenos, la producción de células fagocíticas como los segmentados neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, factores solubles como las citocinas, entre otros. El sistema inmune innato apareció temprano durante la evolución y los mecanismos de reconocimiento y de activación de dicha respuesta están altamente conservados, incluso en insectos modelos para investigación científica como la *D. melanogaster* (49-50).

Dentro de los patógenos bacterianos uno que ocupa los primeros lugares en importancia clínica a escala global es *S. aureus*, este Gram-positivo es muy común, y las infecciones asociadas a este juegan un papel extremadamente importante en una vasta variedad de enfermedades (sepsis, impétigo, neumonía, infecciones de heridas posquirúrgicas, síndrome de piel escaldada estafilocócica, dermatitis atópica, entre otros). *S. aureus* puede secretar una variedad de enterotoxinas y otras toxinas para desencadenar respuestas inflamatorias y activar células inflamatorias, como queratinocitos, células T ayudadoras, células linfoides innatas, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Las células inflamatorias activadas pueden expresar varias citocinas e inducir una respuesta inflamatoria. El *S. aureus* también puede inducir la destrucción de la célula huésped a través de piroptosis, apoptosis, necroptosis, autofagia (51). De este trabajo se puede extraer claramente la importancia de los mecanismos de la inmunidad innata que el cuerpo humano produce para defenderse de un patógeno con un arsenal con multiplicidad de factores de virulencia.

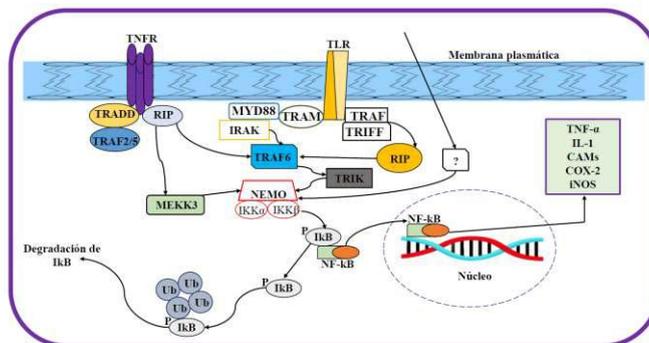
#### Factor nuclear $\kappa B$

El instituto nacional del Cáncer en los Estados Unidos de Norteamérica define al NF- $\kappa B$  de la siguiente manera: "Grupo de proteínas que ayudan a controlar muchas funciones en la célula, como su crecimiento y su supervivencia. Estas proteínas también controlan las respuestas inmunitarias e inflamatorias. El factor nuclear kappa B puede ser hiperactivo o encontrarse en cantidades mayor a lo normal en algunos tipos de células

cancerosas. Esto puede conllevar al crecimiento de las mismas. Las concentraciones altas o la activación excesiva del factor nuclear kappa B pueden producir trastornos inflamatorios, como el asma y la colitis ulcerativa, y trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide. También se le denomina como: "NF- kappa B y NF-kB" (52). En la figura 3 presentamos un esquema que muestra el papel fisiológico del NF-kB en humanos y su papel durante la sepsis (53).

>> Figura 3. Papel fisiológico del Factor Nuclear kappa beta (NF-kB) y mecanismo de acción durante la sepsis. El factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) es un dímero constituido por proteínas de la familia Rel. El NF- $\kappa$ B se encuentra en el citoplasma unido a proteínas inhibitoras (I $\kappa$ B). Las I $\kappa$ B son fosforiladas por diferentes cinasas que hacen parte del signalosoma como las cinasas de IKK $\alpha$  e IKK $\beta$  y el modulador esencial de NF- $\kappa$ B (NEMO), la proteína cinasa activadora de mitosis (MAPK o p38) y la cinasa inductora de NF- $\kappa$ B (NIK). Estas cinasas al ser activadas por señales dependientes de citocinas y luz ultravioleta, fosforilan las I $\kappa$ B provocando su ubiquitinación, su degradación por proteosoma y la subsecuente liberación y translocación al núcleo de NF-

kB. Recientemente se le ha dado una gran importancia a NF- $\kappa$ B en la vía de señalización desencadenada por estrés oxidativo, estrés genotóxico y daño en el DNA. La sobreactivación de NF- $\kappa$ B se relaciona con inflamación y cáncer (53). En la sepsis ocurre una sobreactivación de la inflamación, la cual es potenciada por la IL-1beta, lo cual genera un ciclo vicioso que puede comprometer la vida del paciente.



La hipótesis para realizar la presente revisión planteó que, si MEL ha sido utilizada en procesos donde la inmunidad innata, el estrés oxidativo, el daño a las mitocondrias, el daño oxidativo a biomoléculas juega un papel importante como por ejemplo en el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la hipertensión arterial,

## +25 años de trayectoria

acompañando a los principales laboratorios de análisis clínicos de Argentina. **Sostenemos una política de innovación y excelencia continua** en materia de búsqueda, selección y comercialización de equipamiento médico de última generación.

HACÉ TU CONSULTA  
ESCANEANDO EL QR



¡Conocé nuestra propuesta!

[ventas@gematec.com.ar](mailto:ventas@gematec.com.ar)

[www.gematec.com.ar](http://www.gematec.com.ar)



**gematec**  
expertos en equipamiento médico

### NUESTRO DESAFÍO

Ofrecer tecnologías innovadoras para hacer más eficiente cada área del laboratorio.

### NUESTRA PASIÓN

Acompañar al laboratorio en cada etapa de su evolución.

### NUESTRO COMPROMISO

Ser socios en el diagnóstico.

### NUESTROS VALORES

Cordialidad, innovación y excelencia.

diabetes mellitus, entre muchas otras; entonces, MEL podría coadyuvar también en infecciones bacterianas y sepsis. Previamente recopilamos información sobre el uso de MEL en infecciones bacterianas, virales y por parásitos (2-3).

En el año 2024 el grupo de Lisboa et al., (54) en el modelo de hipertensión arterial pulmonar evaluaron el papel de la MEL sobre el estrés oxidativo y sobre la vía inflamatoria TLR4/NF- $\kappa$ B en el ventrículo de ratas Wistar macho, divididas en varios grupos de trabajo, entre controles y grupos de prueba. El grupo tratado con monocrotalina más MEL recibió 10 mg/kg/día de la indolamina por sonda durante 21 días. Los principales hallazgos fueron que la administración de MEL atenuó la reducción en la función del ventrículo derecho inducida por monocrotalina. De igual manera, la MEL previno la reducción del área diastólica del ventrículo derecho causada por hipertensión arterial pulmonar y los animales tratados con MEL no mostraron un aumento en los niveles de ROS o en la expresión del NF- $\kappa$ B. Estos resultados demostraron por vez primera un efecto positivo de la MEL en la vía TLR4/NF- $\kappa$ B en el ventrículo derecho de ratas con hipertensión arterial pulmonar (54).

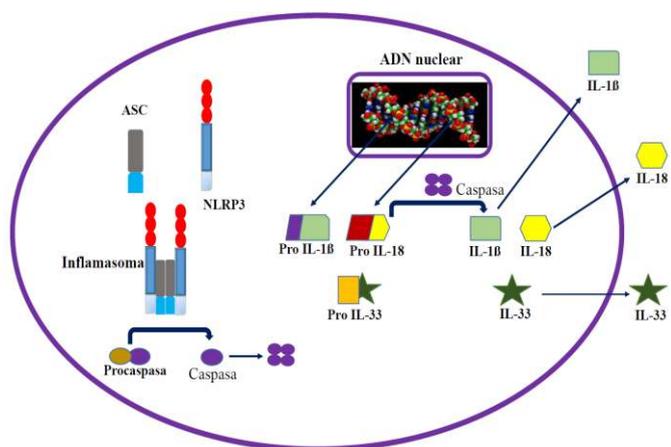
#### Inflamasoma NLRP3

Otras de las vías involucradas en el papel protector de la MEL en las infecciones bacterianas y la sepsis es el inflamasoma NLRP3. Pero ¿Qué función cumple esta vía? Existen grandes complejos supramoleculares que contienen receptores de reconocimiento de patrones, indispensables en la inmunidad innata. La activación y el ensamblaje de dichos receptores en grandes complejos proteicos (por ejemplo, los denominados inflasomas), son los encargados de iniciar las cascadas de señalización que permiten la liberación de citocinas, quimiocinas, así como el reclutamiento de células inmunes en el tejido dañado (55-56). El inflamasoma NLRP3 es el mejor caracterizado de estos complejos multiproteicos; contiene repeticiones ricas en leucina en su extremo amino (N-terminal), un dominio de unión a nucleótidos central altamente conservado (NACHT por sus siglas en inglés, también conocido como dominio de oligomerización de nucleótidos o NOD) y un dominio PYD en su extremo carboxilo C-terminal. Este receptor es el receptor de reconocimiento de patrones más importante involucrado en el ensamblaje y activación del inflamasoma (57-60).

La figura 4 presenta una representación esquemática de la función biológica del inflamasoma NLRP3 y su compromiso durante la sepsis (57, 60-61). En la sección introductoria del trabajo esbozamos un panorama del proceso de infección y sepsis, los mecanismos fisiopatológicos son muy complejos y

extensos, su comprensión y la búsqueda de nuevas dianas moleculares constituyen una preocupación constante en la práctica médica mundial. El grupo de Danielski et al., en 2020 (62) señalaron que la exacerbación de la respuesta inflamatoria provoca estrés oxidativo, alteraciones en la dinámica energética mitocondrial y fallo multiorgánico. Algunos estudios han destacado el importante papel del inflamasoma NLRP3 en la sepsis.

>> Figura 4. Papel biológico del inflamasoma NLRP3 y mecanismo de su compromiso durante la sepsis. Tomado y modificado de Buelvas Jiménez et al., 2014 (57); Vielma Guevara y Buelvas Jiménez, 2021 (60). Los complejos macromoleculares denominados inflasomas están constituidos por un receptor NOD (NLR), un receptor de AIM2 (ausente en melanoma 2) el ALR, la proteína tipo punto asociada a apoptosis (ASC) y la procaspasa-1, los cuales pueden ser activados por variación en la concentración iónica y de ATP intracelular y extracelular, por desestabilización del fagolisosoma, por internalización de cristales insolubles y por mecanismos de oxidoreducción, lo cual permitirá la activación de la plataforma molecular y el consiguiente procesamiento de las prointerleuquinas inflamatorias a sus formas activas. En la actualidad existen dos nodos de señalización utilizados por los inflasomas: la vía canónica y la vía no canónica para generar respuestas efectoras. Datos experimentales vinculan al inflamasoma NLRP3, la IL-1 $\beta$  y a la IL-18, en el desarrollo y evolución de enfermedades tales como: aterosclerosis, diabetes tipo II, hiperhomocisteinemia, gota, malaria e hipertensión arterial e identificaron esta cascada, como un blanco quimioterapéutico ideal para la prevención de estas patologías (61). En la sepsis el desbalance inflamatorio es favorecido principalmente por la IL 1beta, la IL-18 y la IL-33, siendo esta vía y la del NF- $\kappa$ B los principales blancos de acción de la MEL durante la sepsis.



#### Melatonina y su utilidad en infecciones y sepsis bacterianas

El efecto observado en modelos experimentales sobre la efectividad de la MEL en las infecciones

ISO 9001:2015

# CERTIFICAMOS GESTIÓN DE CALIDAD



Somos la primera empresa argentina certificada por TÜV en comercialización, desarrollo, implementación y soporte de software para laboratorios.

**COYA**  
SOFTWARE



En COYA Software nos enfocamos en brindar soluciones integrales a los requerimientos de software y transformación digital, con más de 20 años de trayectoria en el mercado de IT.



[www.coyalab.com](http://www.coyalab.com)



[www.coyasoftware.com](http://www.coyasoftware.com)



+54 9 342 417 2692



[info@coyasoftware.com](mailto:info@coyasoftware.com)



Parque Tecnológico del Litoral  
Centro, Edificio TIC. Oficina 1.  
Santa Fe, Argentina.

bacterianas se presenta en la tabla 1 (63-71) y los efectos de la MEL en los diferentes modelos de sepsis: historia natural de la enfermedad en seres humanos, punción por ligadura cecal, administración de lipopolisacárido (LPS), entre otros se muestran en la tabla 2 (72-78).

>> Tabla 1. Efecto de la MEL en infecciones por bacterias Gram negativas y Gram positivas

Modelo	Dosis de MEL	Objetivo planteado	Observaciones	Referencia
Cepas de <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	Libерación controlada de MEL	Sintetizar hidroxipantano mesoporosa antibacteriana sustituida con nanopartículas de zinc y galio utilizando un sencillo método sol-gel.	Las nanopartículas mesoporosas resultantes se aplican para la liberación controlada de MEL. Las nanopartículas modificadas con zinc y galio exhiben un rendimiento antibacteriano altamente efectivo como lo refleja una reducción de viabilidad en las bacterias <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> .	63
Ratón destetado tratados con antibióticos y ratones destetados libres de fermentos	0,2 mg/mL	Determinar si la MEL alivia el estrés del destete a través de la microbiota intestinal en un modelo de ratón destetado.	La MEL afecta el aumento de peso corporal, la morfología intestinal y la infección intestinal por <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica a través de la microbiota intestinal en ratones destetados.	64
Células epiteliales del intestino humano HCT116	1 μM	Conocer el papel funcional de MEL en la infección por <i>Vibrio vulnificus</i> .	MEL inhibió la apoptosis inducida por la proteína recombinante VvhA(r).	65
Ratones	25 y 50 mg/Kg	Analizar el efecto de la MEL sobre la gastritis inducida por <i>Helicobacter pylori</i> in vivo.	MEL alivia la gastritis inducida por <i>H. pylori</i> al regular la expresión de TGF-β1 y Foxp3 a través de las vías TLR2 y TLR4.	66
Ovejas	18 mg por animal, dos dosis día 0 y 21 postvacunación	Analizar el efecto de MEL como adyuvante en vacunas para ovejas infectadas con <i>Diarrhoebacter nodosus</i> .	La MEL mejora la activación de las células T CD4 <sup>+</sup> y, por consiguiente, la respuesta inmunitaria humoral secundaria.	67
Cepas bacterianas de <i>Escherichia coli</i> (23 cepas diferentes), <i>Klebsiella pneumoniae</i> D120 (MCR-8) y <i>Salmonella enterica</i> .	1 mg/ml de MEL + 2 μg/ml de colistina solas o combinadas por 24 horas	Determinar la actividad sinérgica entre la MEL y los antibióticos contra patógenos Gram-negativos y Gram-positivos para MCR.	La combinación de colistina con MEL mejora la permeabilidad de la membrana externa bacteriana e inhibe el efecto de las bombas de eflujo. En tres modelos animales infectados por <i>E. coli</i> portadora de mcr-1, la MEL rescató distintamente la eficacia de la colistina.	68
Ratones preexposados a diferentes fotoperíodos: fotoperíodo normal, fotoperíodo corto, y fotoperíodo largo.	10 mg/kg frente al reto con 5 × 10 <sup>8</sup> células/ml de <i>Staphylococcus aureus</i>	Evaluar el efecto de la administración de MEL en un modelo agudo de infección por <i>S. aureus</i> .	MEL indujo los siguientes cambios: disminución de los niveles de glutatión reducido y aumento de la actividad de la SOD, con una disminución concomitante del contenido de peroxidación lipídica y las actividades de CAT en el hígado, el cerebro y el bazo después de la administración de MEL aguda.	69
Ratones preexposados a diferentes fotoperíodos: fotoperíodo normal, fotoperíodo corto, y fotoperíodo largo.	10 mg/kg frente al reto con 2,5 × 10 <sup>7</sup> UFC/ml <i>Escherichia coli</i>	Evaluar el efecto de la administración de MEL en un modelo agudo de infección por <i>E. coli</i> .	Las variaciones fotoperiódicas en los marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo podrían estar correlacionadas con los niveles séricos de MEL y corticosterona.	69
Conejos	1,67 mg/Kg/h	Determinar los posibles efectos antiinflamatorios y neuroprotectivos de MEL en dos modelos de meningitis en conejos.	La terapia con MEL tuvo efectos antiinflamatorios pero no redujo la lesión neuronal ni en un modelo de conejo de meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Gram positivo) ni por <i>Escherichia coli</i> (Gram negativo).	70
Seres humanos	4 mg/día: 1 mg/mañana y 3 mg/al acostarse	Evaluar el papel de la MEL en la dispepsia crónica en este grupo de mujeres postmenopáusicas y examinar el papel de la infección por <i>Helicobacter</i> .	La suplementación con MEL es útil en el tratamiento de la dispepsia asociada a <i>H. pylori</i> , particularmente en mujeres postmenopáusicas con niveles más bajos de este indolamina.	71

MEL = melatonina. TLR2 = receptor similar a Toll 2. TLR4 = receptor similar a Toll 4. TGF-β1 = factor transformante de crecimiento beta 1. Foxp3 = factor de transcripción de la proteína P3 de la Forkhead box (caja de cabeza de tenedor). MCR = resistencia a la colistina movilitada. U.F.C. = unidades formadoras de colonias. SOD = Superóxido dismutasa. CAT = catalasa.

### Mecanismos bioquímicos que explican la relación entre MEL y las infecciones bacterianas y la sepsis

MEL inhibe la vía de señalización del NF-κB en el núcleo, potenciando su desacetilación en el residuo de lisina 310 mediada por la deacetilasa Sirtuina-1 (Sirt1). Además, mejora el estado redox celular y mantiene la homeostasis mitocondrial, propiedades que le permiten a la indolamina inhibir la activación del inflammasoma NLRP3 (19). ¿Cómo operan estos mecanismos para respaldar el uso potencial de MEL durante la sepsis? En las mitocondrias la interacción de MEL con el receptor ROR en el núcleo favorece la inhibición del inflammasoma NLRP3 y esto impide la maduración de la pro-IL1β, pro-IL6 y la pro-IL33 favorecida en primera instancia por el factor nuclear kappa beta (NF-κB), lo cual posee un potencial antiinflamatorio por la disminución de la IL-1β, IL-6 y la IL-33. Además, el alcance antiinflamatorio es potenciado porque al disminuir los niveles de IL-1β, se inhibe la translocación del NF-κB hasta el núcleo para activar la transcripción de los genes que codifican para la pro-IL1, pro-IL6, pro-IL33, lo cual baja el ciclo vicioso inflamatorio en las sepsis bacterianas (19, 79).

*Resistencia bacteriana a los antibióticos.* La diseminación generalizada de genes de resistencia a los antibióticos (ARGs) entre bacterias es un problema grave y constituye una amenaza para la salud pública mundial, por lo que estrategias novedosas son necesarias a fin de minimizar los gastos por comorbilidad-mortalidad en seres humanos y animales de producción. En este sentido el grupo de Jia et al., (2022) (80) señalaron que la MEL inhibe sustancialmente la transferencia horizontal del plásmido RP4-7 de una manera dosis dependiente. Además, la MEL también podría suprimir la frecuencia de conjugación de diferentes tipos de plásmidos que llevan el gen de resistencia a la colistina mcr-1 en lugar de otros genes como bla<sub>NDM</sub> o tet(X). Adicionalmente este grupo logró demostrar que la adición de MEL redujo notablemente la permeabilidad de la membrana bacteriana e inhibió el estrés oxidativo. Lo más importante es que se logró dilucidar el principal mecanismo por el cual la MEL ejerció su efecto protector; esto fue la alteración de la fuerza motriz bacteriana, que es esencial para el metabolismo energético bacteriano y es importante para el proceso conjugativo, que media la resistencia a los antimicrobianos. En conjunto, estos resultados proporcionan implicaciones que algunos no antibióticos como la MEL son inhibidores efectivos de la transmisión de ARGs y plantean una estrategia prometedora para enfrentar las crecientes infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos (80). Surge entonces la hipótesis siguiente: ¿Podría MEL ser considerado un antibiótico? o de manera análoga a lo que sucede en el desarrollo de vacunas ¿Considerarla solo como adyuvante? ¿Un agente sinérgico de algunos antibióticos? Las respuestas a estas interrogantes plantean debates muy interesantes y cambios de paradigmas en lo que al manejo de infecciones se refiere.

*Efecto protector de MEL frente a la sepsis polimicrobiana.* En cepas de ratones C57BL/6 de 6 a 10 semanas de edad, a los que le fue administrada una inyección de 50 mg/kg de MEL 30 minutos antes de la cirugía y 30 minutos después de la cirugía en un modelo de sepsis polimicrobiana (punción por ligadura cecal), el tratamiento con la indolamina inhibió la inflamación tisular periférica y el daño celular concomitante; en consecuencia disminuyó la mortalidad de esta cepa de ratones. Se encontró que los macrófagos y neutrófilos expresan receptores de MEL. Después de la depleción de neutrófilos, la protección conferida por MEL frente a la infección polimicrobiana falló en los ratones; pero el tratamiento con MEL en ratones con depleción de macrófagos atenuó la mortalidad resultante de la sepsis polimicrobiana. Es decir, el efecto protector de MEL es dependiente principalmente debido al efecto antibacteriano de los segmentados neutrófilos (72), ver tabla 2.

>>> Tabla 2. Efecto de la MELZen modelos de sepsis bacterianas.

Modelo	Dosis de MEL exigida	Objetivo planteado	Observaciones	Referencia
Modelo de sepsis polimicrobiana inducida por punción de ligadura cecal en ratones	50 mg/Kg	Determinar cómo la MEL protege a los ratones de la sepsis polimicrobiana	El tratamiento con MEL inhibió la inflamación del tejido periférico y el daño tisular en un modelo de sepsis polimicrobiana inducida por CLP, reduciendo en consecuencia la mortalidad de los ratones.	72
48 pacientes humanos	Ninguna	Determinar los mecanismos moleculares de los efectos de la MEL sobre SAKI	El nivel de MEL en plasma se correlacionó negativamente con el ADNmt urinario; no obstante, un nivel más alto de MEL plasmático resultó en un tiempo de recuperación más corto y menos daño mitocondrial en los riñones.	73
Ratones C57BL/6 sépticos por punción de ligadura cecal	30 mg/kg en ratones.	Determinar los mecanismos moleculares de los efectos de la MEL sobre la SAKI	El efecto protector de la MEL en la progresión de la SAKI depende de la activación de SIRT3, así como del flujo mitocondrial. Desde el punto de vista mecanístico, la desacetilación del sitio TFAM-K134 a través de SIRT3 es indispensable para el flujo mitocondrial potenciado por la MEL en la SAKI.	73
Modelo de células HK-2 tratadas con LPS	100 µM en el modelo celular	Verificar el efecto de la MEL sobre la mitofagia en un modelo murino de daño pulmonar agudo debido a sepsis inducida por ligadura cecal	La MEL atenua la lesión pulmonar aguda inducida por la sepsis al inhibir la mitofagia excesiva. Manipular la mitofagia con MEL ofrece alternativas terapéuticas potencial en el daño pulmonar inducido por la sepsis.	74
16 pacientes diagnósticos con sepsis severa	Ninguna	Investigar si la administración de genes cardiacos del receptor de la MEL, mediada por la tecnología UTM0 optimiza la eficacia de una dosis clínicamente equivalente de MEL en la miocardiopatía inducida por sepsis.	La concentración de MEL en pacientes sépticos era menos de un tercio del valor sérico en comparación a adultos clínicamente sanos, en un rango de pg/mL.	75
Ratas Sprague-Dawley sépticas por punción de ligadura cecal y ratas sépticas por la administración de 25 mg/kg de LPS.	Ninguna	Investigar si la administración de genes cardiacos del receptor de la MEL, mediada por la tecnología UTM0 optimiza la eficacia de una dosis clínicamente equivalente de MEL en la miocardiopatía inducida por sepsis.	La tinción con hematoxilina y eosina mostró que las fibras miocárdicas exhibieron hinchazón, desorganización y fractura 20 h después de la inducción de la sepsis con LPS o CLP. De igual manera se encontró una disminución del nivel de Akt/m en el miocárdio ROBB pero no en ROBB/y o MT1/MT2 en ambos modelos de sepsis.	75
Modelo in vitro Células HK2 tratadas con 0.25-4 µg/ml de LPS	50 µmol/L por día	Investigar si la administración de genes cardiacos del receptor de la MEL, mediada por la tecnología UTM0 optimiza la eficacia de una dosis clínicamente equivalente de MEL en la miocardiopatía inducida por sepsis.	Se logró verificar que el gen ROBB, pero no la MEL, aumentó la expresión de ROBB en las células HK2, lo que sugiere que el uso de MEL podría no rescatar la disminución de ROBB en la sepsis.	75
Modelo in vitro: hepatocitos de ratón AML12	1 µM de MEL durante 1 hora, seguido de exposición a 25 µg/ml de LPS durante 24 horas.	Estudiar los mecanismos protectores de la MEL en un modelo in vitro de lesión de hepatocitos inducida por sepsis.	El pretreamiento con MEL produjo una disminución significativa de los niveles de TNF-α e IL-6, de ROS intracelular y de MDA, junto con un aumento significativo de la actividad de SOD, de los niveles de ATP y de marcadores de mitofagia y de la biogénesis mitocondrial.	76
Modelo in vitro:		Dilucidar el efecto del dominio intracelular de Notch1 (NICD) sobre la lesión de las células del endotelio vascular en la sepsis.	La MEL aumentó la expresión de USP6, manteniéndola así la estabilidad de la señalización NICD y Notch, lo que en última instancia redujo la lesión de las células del endotelio vascular y elevó la tasa de supervivencia de los ratones sépticos.	77
Ratas Sprague-Dawley	10 mg/kg/día	Investigar los posibles mecanismos de neuroprotección de la MEL sobre el daño de la barrera hematoencefálica inducido por endotoxemia	MEL recuperó el daño degenerativo de la sepsis al contribuir a la integridad de la barrera hematoencefálica y al disminuir la inflamación.	78

CLP = punción por ligadura cecal. SAKI = insuficiencia renal aguda inducida por la sepsis. ADNmt = ADN mitocondrial. LPS = lipopolisacárido. SIRT3 = Sirtuina 3. TFAM = factor de transcripción A mitocondrial. UTM0 = Destrucción de microtubulos dirigida por ultrasonido. LPS = lipopolisacárido. pg = picogramos. células HK-2 = línea celular derivada de las células tubulares proximales del riñón. ROBB = receptor nuclear de metilona alta. MT1 = receptor de metilona 1. MT2 = receptor de metilona 2. Notch1 = proteína 1 homóloga a Notch del locus neurogénico. NICD = Dominio intracelular de Notch.

MEL ejerce un rol protector frente a la mastitis bovina. Chen et al., en el año 2022 (81) se propusieron verificar el efecto terapéutico de la MEL contra la bacteria

Gram negativa *S. aureus in vitro* e *in vivo*, mediante un tamizaje de los microARNs (miRNAs) y los ARN mensajeros (mRNAs) expresados diferencialmente entre el control, y *S. aureus* y grupos MEL + *S. aureus* por secuenciación de alto rendimiento. Se logró la identificación de miR-16b y YAP1, que exhibieron expresión 1,95 veces aumentada y 1,05 veces disminuida, respectivamente. Además, estudios epigenéticos mostraron que *S. aureus* inhibió la expresión de miR-16b por metilación (aumento de la expresión de DNMT1). El conjunto de los resultados experimentales indicó que la MEL inhibe la inflamación inducida por *S. aureus* a través de la regulación mediada por microRNA-16b/YAP1, y estos hallazgos podrían proporcionar una nueva estrategia para la prevención de la mastitis bovina, facilitando estudios adicionales sobre enfermedades zoonóticas causadas por la infección por el patógeno *S. aureus* (81). En este mismo orden de ideas, en la revisión de Li y Sun realizada en el año 2022 (82) se refuerza el uso de MEL en la mastitis bovina, al respecto los autores señalan: que la indolamina es idónea para aliviar la mastitis a través de su efecto pleiotrópico en la reducción del estrés oxidativo, la inhibición de las citocinas proinflamatorias y la regulación de la activación de NF-κB, STAT y sus reacciones en cascada.



DIAGNOS MED S.R.L.

## ENFERMEDAD CELIACA Y OTROS DESÓRDENES ASOCIADOS

### Diagnóstico de Laboratorio paso a paso

**1er Paso: Diagnóstico primario de la enfermedad celiaca**  
anti-htTG IgA ELISA (TG2)

**2do Paso: Diagnóstico de las manifestaciones extraintestinales**  
anti-heTG IgA ELISA (TG3) Dermatitis herpetiformis  
anti-hnTG IgA ELISA (TG6) Neuroceliac disease  
anti-hnTG IgG ELISA (TG6) Neuroceliac disease

**3er Paso: Testeo genético de situaciones especiales**  
MutaPLATE® HLA DQ 2+8 (TM) Real-time PCR

**4to Paso: Monitoreo de las dietas libres de gluten (GDF)**  
1DK® Gluten Fecal ELISA

**5to Paso: Evaluación de las intolerancias alimentarias relacionadas a las ingestas de gluten**

anti-htTG slgA ELISA Seronegativity  
anti-Gliadin slgA ELISA Other gluten-related Disorders



PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

info@diagnosmed.com  
promocion2@diagnosmed.com  
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas  
www.diagnosmed.com

DIAGNOS MED S.R.L.

**MEL y mitofagia.** MEL suprime la polarización M1 de la microglía inducida por el lipopolisacárido bacteriano al mejorar la mitofagia (autofagia de las mitocondrias), atenuando así la neuroinflamación inducida por este y los déficits conductuales observables en ratones. Sin embargo, la inhibición o supresión de cinasa alfa 2 del Adenosín mono fosfato o AMPK $\alpha$ 2, puede inhibir el aumento de la MEL en la mitofagia, debilitando luego su efecto potenciador de la polarización de la microglía hacia el fenotipo M2 y eliminando su efecto protector sobre la función cerebral. Además, la MEL mejora la mitofagia al activar la AMPK $\alpha$ 2, promueve la fosforilación del residuo de Serina (Ser495) de PINK1 y, en última instancia, regula la polarización de la microglía de M1 a M2 (83). Sieminsky et al., 2023 señalan: la MEL con su potencial antioxidante y antiinflamatorio, también puede ejercer un efecto neuroprotector en la encefalopatía asociada a sepsis (84).

#### *Perspectivas y consideraciones finales*

El trabajo de García Santos del año 2015 (19) evidencia la importancia de la MEL como fármaco capaz de bloquear la conexión entre las vías de la inmunidad innata dependientes del NF- $\kappa$ B y el inflammasoma NLRP3, lo que justificaría su uso potencial como estrategia terapéutica para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias donde tal conexión y la disfunción mitocondrial subyacente adquieren vital importancia (19, 79). El grupo de Hu et al., (2017) (18) proponen el uso de MEL como antibiótico contra las infecciones bacterianas y el shock séptico.

Además de la inmunidad innata y las vías del NF- $\kappa$ B y del inflammasoma NLRP3, otras vías como la de las Sirtuínas (Sirt-3), la ciclooxigenasa COX-2, han sido vinculadas a los diferentes mecanismos de acción de la MEL sobre múltiples enfermedades (85-87). Debido al gran alcance de las enfermedades infecciosas y el riesgo por elevada mortalidad por los procesos sépticos, urge un cambio de paradigma sobre cómo manejar quimioterapéuticamente a los pacientes y las bondades de la MEL (figura 2) abren un panorama alentador para paliar este tipo de procesos complejos, sobre todo en países en vías de desarrollo como Venezuela donde la morbi-mortalidad y las prevalencias de las enfermedades infecciosas de cualquier etiología son importantes tanto en salud individual como en salud colectiva (88-92).

Para finalizar el presente trabajo debemos señalar que se han realizado estudios clínicos controlados para evaluar la efectividad a gran escala de MEL y otros antioxidantes. En un ensayo clínico aleatorizado realizado entre los años de 2018 y 2022, se incluyeron 131 pacientes con shock séptico, los cuales

fueron divididos en cinco grupos de de trabajo con un total de entre 24 hasta 29 pacientes en cada uno. El grupo 1 recibió vitamina C, el grupo 2 vitamina E, el grupo 3 n-acetilcisteína, el grupo 4 MEL y el grupo 5 sin ningún tratamiento (control). Todos los antioxidantes se administraron por vía oral o a través de una sonda nasogástrica durante 5 días como adyuvante a la terapia estándar. En líneas generales todos los antioxidantes utilizados disminuyeron los niveles de los biomarcadores de estrés oxidativos en comparación al grupo control (93). Otro estudio clínico controlado dirigido por Dario Acuña Castroviejo, diseñado para determinar si la terapia con MEL intravenosa mejora el estado redox y las respuestas inflamatorias en pacientes quirúrgicos con sepsis grave, se llevó a cabo un ensayo unicéntrico, de fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio incluyó pacientes con sepsis grave caracterizada por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infecciosa, asociado con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que requirió intervención quirúrgica. Se administró melatonina intravenosa en una dosis diaria de 60 mg, que se disolvió en 500 ml de suero dextrosa al 5%, de forma continua a los pacientes durante más de 30 minutos a partir del día del diagnóstico durante un período de 5 días. Un total de 14 pacientes recibieron un tratamiento con placebo y 15 dosis de melatonina. El estado redox disminuyó en los pacientes tratados con melatonina durante los 5 días de tratamiento en comparación con los pacientes tratados con placebo. La procalcitonina tuvo un mejor rendimiento en el grupo de melatonina, cuya relación neutrófilos a linfocitos también se redujo significativamente, lo que resultó en una mejor evolución de la enfermedad. Además, las estancias hospitalarias disminuyeron un 19,60%, de 26,64 días en el grupo placebo a 21,42 días en el grupo melatonina. El estudio concluyó que son necesarios más estudios adicionales con dosis más altas de melatonina y una terapia de larga duración para evaluar su uso clínico.

#### **>>> CONFLICTO DE INTERÉS**

No declara.

#### **>>> REFERENCIAS**

1. Alomari T, Al-Abdallat H, Hamamreh R, Alomari O, Hos BH, Reiter RJ. Assessing the antiviral potential of melatonin: A comprehensive systematic review. *Rev Med Virol* 2024; 34: e2499. doi: 10.1002/rmv.2499.
2. Vielma JR, Bonilla E, Chacín-Bonilla L, Mora M, Medina Leendertz S, Bravo Y. Effects of melatonin on oxidative stress and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections. *Acta Tropica*. 2014; 137: 81-7.
3. Chacín Bonilla L, Vielma JR, Bonilla E. Should Melatonin be considered a complementary or alternative therapy against parasitic infections? *Epidemiology: Open Access* 2014; 4: E117.
4. Cárdenas R, Chacín-Bonilla L, Bonilla E. Melatonin: A review of its physiopathological and



## El alcance de Montebio SRL. está creciendo...

Luego de más de 15 años de trayectoria, hoy ofrecemos soluciones al sector diagnóstico y de investigación & desarrollo de la mano de renombradas marcas y nos proponemos incorporar más productos innovadores. Nuestros test rápidos MONTEBIO® merecen un lugar especial dentro de nuestro portfolio. Es por ello que les presentamos a CELEREST®, la nueva marca que identificará a nuestros ya conocidos test.

**Nuestros test rápidos MONTEBIO® son ahora CELEREST®.**

 CELEREST

MERCK

**Control lab**  
Codo con codo contigo

SIEMENS

MEDCAPTAIN

 SD BIOSENSOR

Los tests CELEREST® vienen en las mismas presentaciones que los tests MONTEBIO® y cuentan con la aprobación de ANMAT. CELEREST®, la evolución de MONTEBIO®

- therapeutic relationship with parasitic diseases. *Melatonin Res* 2023; 6: 28-50.
5. Chacín Bonilla L, Bonilla E. Melatonin and viral infections: A review focusing on therapeutic effects and SARS-CoV-2. *Melatonin Research* 2024; 7: 47-83.
6. Chojnacki C, Poplawski T, Blasiak J, Chojnacki J, Reiter RJ, Klupinska G. Expression of melatonin synthesizing enzymes in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa. *Biomed Res Int* 2013; 845032. doi: 10.1155/2013/845032.
7. Shen S, Liao Q, Wong YK, Chen X, Yang C, Xu C, Sun J, Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 983-94. doi:10.7150/ijbs.66871.
8. Brazão V, Santello FH, Pravato Colato R, Clóvis do Prado Jr. T. cruzi infection among aged rats: Melatonin as a promising therapeutic molecule. *Exp Gerontol* 2020; 135: 110922. doi: 10.1016/j.exger.2020.110922.
9. Medina-Leendertz S, Paz M, Mora M, Bonilla E, Bravo Y, Arcaya JL, Terán R, Villalobos V. Longterm melatonin administration alleviates paraquat mediated oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Invest Clin* 2014; 54: 352-64.
10. Tomás-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* 2005; 39: 99-104.
11. Vielma JR, Urdaneta Romero H, Villarreal JC, Paz Peinado LA, Gutiérrez LV, Mora M, Chacín-Bonilla L. Neurocysticercosis: Clinical Aspects, Immunopathology, Diagnosis, Treatment and Vaccine Development. *Epidemiology: Open Access* 2014; 4: 156. doi:10.4172/2161-1165.1000156.
12. Mahapatra S, Heffner AC. (2023). *Septic Shock*. Book. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK430939.
13. Salgado López D, Rodríguez Pascual C. (2006). *Bacteriemia, sepsis y shock séptico*. Tratado de Geriatria para residentes. ISBN: 84-689-8949-5. 409-16
14. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2024). *Sepsis*.
15. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2023; 118 (Suppl 2): 68-74. doi:10.1007/s00063-023-01088-7.
16. Vera Carrasco O. Sepsis y shock séptico. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 60 (Especial) 2019; 61-71.
17. Nolt B, Tu F, Wang X, Ha T, Winter R, Williams DL, Li C. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock* 2018; 49:120-5. doi:10.1097/SHK.0000000000000958.
18. Hu W, Deng C, Ma Z, Wang D, Fan C, Li T, Di S, Gong B, Reiter RJ, Yang Y. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 754-68. doi: 10.1111/bph.13751.
19. García Santos JA. Regulación de la vía inflamatoria nuclear-mitocondrial por la melatonina. [Tesis doctoral]. 2016. Universidad de Granada. Granada, España.
20. Vielma Guevara JR, Villarreal Andrade JC. Sistemas colinérgicos neuronales y no-neuronales en infecciones parasitarias. Revisión sistemática y metaanálisis. *Avan Biomed* 2022; 11: 6-23.
21. Vielma JR, Picón Borregales DE, Gutiérrez Peña LV, Lara ND. Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A systematic review. *Avan Biomed*. 2018; 7: 100-11.
22. Vielma Guevara JR. Vacunas basadas en sistemas colinérgicos en infecciones por helmintos. Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Científica* 2023; 35: 132-42.
23. Vielma Guevara JR. Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática. *Avan Biomed* 2023; 12: 6-20.
24. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. *Rev Chil* 2003; Cir. 55: 204-6.
25. Sniekers YH, Weinans H, Bierma- Zeinstra SM, van Leeuwen JP, van Osch GJ. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 533-41.
26. Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y ciencia* 2007; 30-8.
27. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougerou C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology* 2017; 15: 434-43.
28. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah- Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56:361-83. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
29. Pala D, Lodola A, Bedini A, Spadoni G, Rivara S. Homology models of melatonin receptors: challenges and recent advances. *Int J Mol Sci* 2013; 14, 8093-121.
30. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural Insights into Melatonin Receptors. *FEBS J* 2020; 287 (8): 1496-1510. doi:10.1111/febs.15128.
31. Dubocovich ML, Delagrange P, Diana N, Krause DN, Sugden D, Daniel P, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 343-80. doi:10.1124/pr.110.002832.
32. Li DY, Smith DG, Hardeland R, Yang MY, Xu HL, Zhang L, Yin HD, Zhu Q. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 11208-23. doi: 10.3390/ijms140611208.
33. Ebisawa T, Karne S, Lerner MR, Reppert SM. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1994; 91: 6133-7.
34. Okamoto HH, Cecon E, Nureki O, Rivara S, Jockers R. Melatonin receptor structure and signaling. *J Pineal Res* 2024; 76 (3): e12952. doi: 10.1111/jpi.12952.
35. Hattori A, Suzuki N. Receptor-Mediated and Receptor-Independent Actions of Melatonin in Vertebrates. *Zoolog Sci* 2024; 41: 105-16. doi: 10.2108/zs230057.
36. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015; 61 (2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
37. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res* 2016; 61: 253-78. doi: 10.1111/jpi.12360.
38. Gitto E, Tan DX, Reiter R J, Karbownik M., Manchester LC, Cuzzocrea S, Fulia F, Barberi I. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53:1393-401. doi:10.1211/0022357011777747.
39. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *REDOX Biology* 2013; 1: 244-57.
40. Vielma Guevara JR, Buelvas Jiménez N. Metabolismo intermediario en *Blastocystis* spp. *Revista Eugenio Espejo*. 2021; 15: 115-36.
41. Martin WF, Bryant DA, Beatty JT. A physiological perspective on the origin and evolution of photosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 2018; 42: 205-31. doi: 10.1093/femsre/fux056.
42. Kavask PA, Hammett-Stabler C, Lai L, Wallemacq P, Christenson RH. The ABCs of clinical biochemistry. *Clin Biochem* 2012; 45(1-2):1-2. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.11.003.
43. Harper ME, Patti ME. Metabolic terminology: what's in a name? *Nat Metab* 2020: 476-77. doi: 10.1038/s42255-020-0216-7.
44. Chacín Bonilla L. Perfil epidemiológico de las enfermedades infecciosas en Venezuela. *Invest. Clín* 2017; 58: 103-5.
45. Page KR, Doocy S, Reyna Ganteaume F, Castro JS, Spiegel P, Beyrer C. Venezuela's public health crisis: a regional emergency. *Lancet* 2019; 393 (10177): 1254-60. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30344-7.
46. Schmidt Grant S, Hung DT. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence* 2013; 4: 273-83. doi: 10.4161/viru.23987.
47. Joffre J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2021; 35: 1291-307. doi: 10.1089/ars.2021.0027.
48. Rubio-Canalejas A, Admella J, Pedraz L, Torrents E. *Pseudomonas aeruginosa* Nonphosphorylated AlgR Induces Ribonucleotide Reductase Expression under Oxidative Stress Infectious Conditions. *M Systems* 2023; 8: e0100522. doi:10.1128/msystems.01005-22.
49. Yu S, Luo F, Xu Y, Zhang Y, Jin LH. *Drosophila* Innate Immunity Involves Multiple Signaling

Pathways and Coordinated Communication Between Different Tissues. *Front Immunol* 2022; 13:905370. doi:10.3389/fimmu.2022.905370.

50. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2024; 40: 845-59. doi: 10.1016/j.molimm.2003.10.005.

51. Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, Li P, Liu J, Yang H, Tao A, Liu X. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)* 2022; 14: 464. doi: 10.3390/toxins14070464.

52. Instituto Nacional del Cáncer. (2024). Página oficial del Gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica.

53. Echeverri R, Nancy P, Mockus SI. Factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ): signalosoma y su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer. *Rev Fac Med*. 2008; 56: 133-46.

54. Lisboa CD, Maciel de Souza JL, Gaspar CJ, Turck P, Ortíz VD, Teixeira Proença IC, Fernandes TRG, Fernandes E, Tasca S, Carraro CC, Belló-Klein A, Sander da Rosa Araujo A, Luz de Castro A. Melatonin effects on oxidative stress and on TLR4/NF- $\kappa B$  inflammatory pathway in the right ventricle of rats with pulmonary arterial hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 2024; 592: 112330. doi: 10.1016/j.mce.2024.112330.

55. Esser N, Legrand S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141150.

56. Andersen K, Eltrich N, Lichtnekert J, Anders HJ, Vielhauer V. The NLRP3/ASC inflammasome promote T-cell-dependent immune complex glomerulonephritis by canonical and noncanonical mechanisms. *Kidney Int* 2014; 86: 965-78.

57. Buelvas-Jiménez N, Suárez-Useche RJ, Vielma-Guevara JR. NLRP3 inflammasome: A therapeutic option for kidney disease? *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2017; 19:118-22. doi:

10.15446/rsap.v19n1.54415.

58. Buelvas Jiménez N, Vielma Guevara JR. Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema calicreínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión. *Avan Biomed*. 2020; 9: 33-45

59. Buelvas Jiménez N, Vielma Guevara J. R. (2021). Arterial hypertension immunopathology. A focusing in inflammasome NLRP3 activation, and renin-angiotensin aldosterone and kallikrein-kinin systems. *Generis Publishing*. 131 p. ISBN: 978-1-63902-524-4.

60. Buelvas-Jimenez N, Vielma-Guevara JR. Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión. *Avan Biomed*. 2020; 9:16-29.

61. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clín* 2015; 56: 74-99.

62. Danielski LG, Giustina AD, Bonfante S, Barichello T, Petronilho F. The NLRP3 Inflammasome and Its Role in Sepsis Development. *Inflammation*. 2020; 43: 24-31. doi: 10.1007/s10753-019-01124-9.

63. Shokri M, Kharaziha M, Ahmadi Tafti H, Dalili F, Mehdinavaz Aghdam R, Ghiassi SR, Baghaban. Melatonin-loaded mesoporous zinc- and gallium-doped hydroxyapatite nanoparticles to control infection and bone repair. *Biomater Sci* 2024; 12 (16):4194-4210. doi: 10.1039/d4bm00377b.

64. Ren W, Wang P, Yan J, Liu G, Zeng B, Hussain T, Peng C, Yin J, Li T, Wei H, Zhu G, Reiter RJ, Tan B, Yin Y. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. *J Pineal Res* 2018; 64: doi: 10.1111/jpi.12448.

65. Sei-Jung L, Hyun Jik L, Young Hyun J, Jun Sung K, Sang Ho C, Ho Jae H. Melatonin inhibits apoptotic cell death induced by *Vibrio vulnificus* VvhA via melatonin receptor 2 coupling



## μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO<sub>2</sub> pO<sub>2</sub>

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

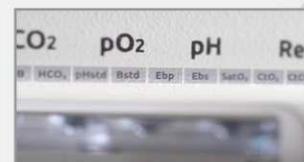
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



[www.aadee.ar](http://www.aadee.ar) [info@aadee.com.ar](mailto:info@aadee.com.ar) [company/aadee-sa](https://company.aadee-sa.com)

Av. Triunvirato 4135 5° piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291



- with NCF-1. *Cell Death Dis* 2018; 9: 48. doi: 10.1038/s41419-017-0083-7.
66. Jianhua L, Jun S, Hui Z, Feng Z, Hui Liu, Li L, Zhiguang Z, Lushan C, Mi Z, Dacen L, Meifang L, Ruixiang Z. Melatonin mediated Foxp3-downregulation decreases cytokines production via the TLR2 and TLR4 pathways in *H. pylori* infected mice. *Int Immunopharmacol* 2018; 64: 116-122. doi:10.1016/j.intimp.2018.08.034.
67. Ramos A, Prado Míguez M, Morgado S, Sanchez-Correa B, Gordillo JJ, Casado JG, Tarazona R, Regodón S. Melatonin enhances responsiveness to *Dichelobacter nodosus* vaccine in sheep and increases peripheral blood CD4 T lymphocytes and IgG-expressing B lymphocytes. *Vet Immunol Immunopathol* 2018; 206: 1-8. doi:10.1016/j.vetimm.2018.11.006.
68. Liu Y, Jia Y, Yang K, Tong Z, Shi J, Li R, Xiao X, Ren W, Hardeland R, Reiter RJ, Wang Z. Melatonin overcomes MCR-mediated colistin resistance in Gram-negative pathogens. *Theranostics* 2020; 10: 10697-711.
69. Bishayi B, Adhikary R, Nandi A, Sultana S. Beneficial Effects of Exogenous Melatonin in Acute *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Infection-Induced Inflammation and Associated Behavioral Response in Mice After Exposure to Short Photoperiod. *Inflammation* 2016; 39:2072-2093. doi: 10.1007/s10753-016-0445-9.
70. Spreer A, Gerber J, Baake D, Hanssen M, Huether G, Nau, R. (2006). Antiinflammatory but no neuroprotective effects of melatonin under clinical treatment conditions in rabbit models of bacterial meningitis. *J Neurosci Res* 2006; 84: 1575-9. doi: 10.1002/jnr.21055.
71. Chojnacki C, Mędrak-Socha M, Konrad P, Chojnacki J, Błońska A. The value of melatonin supplementation in postmenopausal women with *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia. *Randomized Controlled Trial BMC Womens Health*. 2020; 20: 262.
72. Xu L, Zang W, Kwak M, Zang LJ, Lee PCW, Jin JO. Protective Effect of Melatonin against Polymicrobial Sepsis Is Mediated by the Anti-bacterial Effect of Neutrophils. *Front Immunol* 2019; 10: 1371. doi: 10.3389/fimmu.2019.01371.
73. Deng Z, He M, Hu H, Zhang W, Zhang Y, Ge Y, Ma T, Wu J, Li L, Sun M., An S, Li J, Huang Q, Gong S, Zhang J, Chen Z, Zeng Z. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation. *Autophagy* 2024; 20: 151-65.
74. Ling J, Yu S, Xiong F, Xu T, Li S. Melatonin Attenuates Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting Excessive Mitophagy. *Drug Des Devel Ther* 2023; 17: 2775-2786. doi:10.2147/DDDT.S423264.
75. Wang S, Chen K, Wang Y, Wang Z, Li Z, Guo J, Chen J, Liu W, Guo X, Yan G, Liang C, Yu H, Fang S, Yu B. Cardiac-targeted delivery of nuclear receptor ROR $\alpha$  via ultrasound targeted microbubble destruction optimizes the benefits of regular dose of melatonin on sepsis-induced cardiomyopathy. *Biomater Res* 2023; 27: 41. doi: 10.1186/s40824-023-00377-8.
76. Hu B, Chen Z, Liang L, Zheng M, Chen X, Zeng Q. Melatonin Promotes Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Degradation in Hepatocytes During Sepsis. *Altern Ther Health Med* 2023; 29: 284-9.
77. Liu T, Zhang C, Ying J, Wang Y, Yan G, Zhou Y, Lu G. Inhibition of the intracellular domain of Notch1 results in vascular endothelial cell dysfunction in sepsis. *Front Immunol* 2023; 14: 1134556. doi:10.3389/fimmu.2023.1134556.
78. Kalkan KT, Esrefoglu M, Terzioğlu-Usak S, Yay A. (2024). Protective effect of melatonin on blood-brain barrier damage caused by Endotoxemia. *Neurol Res* 2024; 46: 195-206. doi:10.1080/01616412.2023.2265244.
79. García JA, Volt H, Venegas C, Doerrier C, Escames G, López LC, Acuña-Castroviejo D. Disruption of the NF- $\kappa$ B/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor- $\alpha$  and blocks the septic response in mice. *FASEB J* 2015; pii: fj.15-273656. PMID: 26045547.
80. Jia Y, Yang B, Shi J, Fang D, Wang Z, Liu Y. Melatonin prevents conjugative transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes by disrupting proton motive force. *Pharmacol Res* 2020; 175: 105978. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105978.
81. Chen Z, Wang K, Guo J, Zhou J, Looor JJ, Yang Z, Yang Y. Melatonin Maintains Homeostasis and Potentiates the Anti-inflammatory Response in *Staphylococcus aureus*-Induced Mastitis through microRNA-16b/YAP1. *J Agric Food Chem* 2022; 70:15255-70. doi:10.1021/acs.jafc.2c05904.
82. Li H, Sun P. (2022). Insight of Melatonin: The Potential of Melatonin to Treat Bacteria-Induced Mastitis. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11:1107. doi:10.3390/antiox11061107.
83. Yang Y, Ke J, Cao Y, Gao Y, Lin C. Melatonin regulates microglial M1/M2 polarization via AMPK $\alpha$ 2-mediated mitophagy in attenuating sepsis-associated encephalopathy. *Biomed Pharmacother* 2024; 177:117092. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117092.
84. Sieminski M, Szaruta-Raflesz K, Szyphenbejl J, Krzyzaniak K. Potential Neuroprotective Role of Melatonin in Sepsis-Associated Encephalopathy Due to Its Scavenging and Antioxidative Properties. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12: 1786. doi:10.3390/antiox12091786.
85. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313-8. doi: 10.1126/science.284.5418.1313.
86. Silverman N, Maniatis T. NF-kappaB signaling pathways in mammalian and insect innate immunity. *Genes Dev* 2001; 15: 2321-42. doi: 10.1101/gad.909001.
87. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Cutrera RA, Esquifino AI. Melatonin site and mechanism of action: Single or multiple? *J. Pineal Res* 1997; 23, 32-39.
88. Vielma JR. Blastocystosis: Epidemiological, clinical, pathogenic, diagnostic, and therapeutic aspects. *Invest clin* 2019; 60:53-78.
89. Vielma JR, Pérez IF, Villarreal Andrade JC, Vegas ML, Reimi Y, Belisario M, Prieto MG, Uzcátegui D, Suarez HJ, Pineda Ochoa C, González EL, Gutiérrez Peña LV. Prevalencia de Blastocystis spp. y enteroparásitos en pacientes que asisten a dos instituciones de salud pública, occidente venezolano. *Acta Bioclínica*. 2017; 7: 80-99.
90. Vielma JR, Delgado Y, Bravo YA, Gutiérrez Peña LV, Villarreal JC. Enteroparasites and thermotolerant coliforms in wáter and human feces of sectors Juan de Dios González and El Morality, Colón Municipality, Zulia State. *Acta Bioclínica* 2016; 6: 25-43.
91. Vielma-Guevara, J R Díaz Y, Pérez Z, Villarreal-Andrade JC Gutiérrez Peña, Luís V. Blastocystis spp. y otros enteroparásitos en pacientes atendidos en el Hospital Doctor Adolfo Pons, Maracaibo, Venezuela. *Avan Biomed* 2019; 8: 102-12
92. Vielma JR, Chirinos R, León A, Pérez IF, Díaz S, Gutiérrez Peña LV. Enteroparásitos en personas de un instituto de educación especial venezolano. *Acta Bioclínica*; 2021; 11:29-48.
93. Aisa-Álvarez A, Pérez-Torres I, Guarner-Lans V, Manzano-Pech L, Cruz-Soto R, Márquez-Velasco R, Casarez-Alvarado S, Franco-Granillo J, Núñez-Martínez ME, Soto ME. Randomized Clinical Trial of Antioxidant Therapy Patients with Septic Shock and Organ Dysfunction in the ICU: SOFA Score Reduction by Improvement of the Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant System. *Cells* 2023; 6; 12: 1330. doi:10.3390/cells12091330.
94. Mansilla-Roselló A, Hernández-Magdalena J, Domínguez-Bastante M, Olmedo-Martín C, Comino-Pardo A, Escames G, Acuña-Castroviejo D. A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in surgical patients with severe sepsis admitted to the intensive care unit. *J Pineal Res*. 2023; 74:e12845. doi: 10.1111/jpi.12845.

## Nueva línea de plataformas integradas para química clínica e inmunoensayos quimioluminiscentes

# SL 980



1000

test  
fotométricos/hora

300

test ISE/hora

240

test  
quimioluminiscentes/hora

600

test  
fotométricos/hora

300

test ISE/hora

240

test  
quimioluminiscentes/hora

# SL 680



- **Amplio menú de tests**
- **Muestras de HbA1c con sangre entera en tubo primario**
- **Carga continua de muestras, reactivos y consumibles**
- **Lavado 360° de sonda, mejorando el carryover (<0.1 ppm)**
- **Indicador luminoso del estado del analizador y de sus consumibles**
- **Compactos: SL 980: 2,6 m<sup>2</sup>. SL 680: 2,2 m<sup>2</sup>**

Consulte con su asesor comercial: [marketing@wiener-lab.com](mailto:marketing@wiener-lab.com)

[www.wiener-lab.com](http://www.wiener-lab.com)

- Wiener lab.
- @Wienerlabgroup
- Wiener lab.

 **Wiener lab.**



## Estudio comparativo del índice Kappa, respecto al índice de IgG, utilizados como biomarcadores de utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de Esclerosis Múltiple

**MANLAB**<sup>®</sup>  
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

>>> El estudio compara el índice Kappa y el índice de IgG en líquido cefalorraquídeo para mejorar el diagnóstico de esclerosis múltiple, resaltando la sensibilidad y especificidad de ambos biomarcadores.

### >>> AUTOR

Cocucci, Silvina E.<sup>1</sup>

1 MANLAB, Diagnóstico Bioquímico y Genómico. Área de Proteínas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### >>> INTRODUCCIÓN / ANTECEDENTES

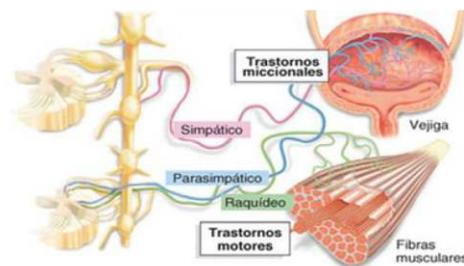
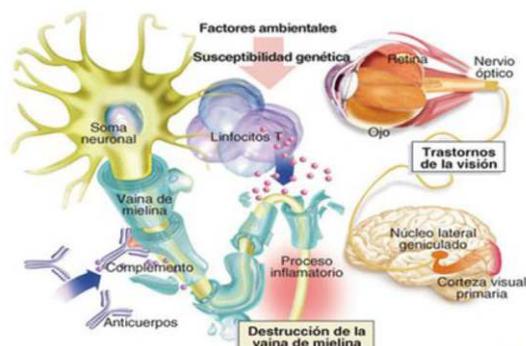
La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica, inflamatoria, crónica e inmunomediada que afecta a 2.8 millones de personas en todo el mundo (Figura 1). Se expresa mayormente en adultos jóvenes entre 20 a 30 años, con más frecuencia en mujeres y conlleva al riesgo de discapacidad física y cognitiva. Los primeros síntomas a menudo se muestran como un brote aleatorio llamado síndrome clínicamente aislado (CIS), evolucionando a EM, donde se presentan recaídas seguidas de un período de remisión. A medida que la afección progresa, las recaídas ocurren con más frecuencia y las recuperaciones son más breves.



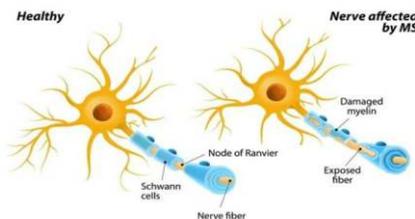
En lo que respecta a la patogenia, la EM es una enfermedad autoinmunitaria desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC) mediada por linfocitos T helper 1 CD4+ dirigidos contra antígenos del complejo oligodendrocito-mielina, si bien la participación de otros subtipos celulares, como linfocitos B, monocitos-macrófagos y microglía activada, conduce a la amplificación de la respuesta inflamatoria. La lesión activa se caracteriza por la infiltración multifocal perivenular de la sustancia blanca del SNC por linfocitos y

monocitos-macrófagos, la presencia de microglía activada y la destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos formadores de mielina, con presencia de axones parcialmente mielinizados. A este concepto se ha añadido, en base a los estudios neuropatológicos, la presencia, desde las fases iniciales de la enfermedad, de fragmentación de axones y depósito de proteína precursora de amiloide y los estudios de neuroimagen que muestran concentraciones reducidas de N-acetilaspártato (marcador de integridad axonal) y atrofia cerebral, esto ha llevado a considerar a la EM como una enfermedad inflamatoria pero también neurodegenerativa (1). (Figura 2 y 3)

>> Figura 2: Patogenia de la EM



>> Figura 3: Vaina de mielina que rodea el axón neuronal en un individuo sano (izquierda) y en un paciente de esclerosis múltiple (derecha).



El diagnóstico de EM es complejo y ninguna prueba individual puede proporcionar información suficiente para apoyar el mismo; por lo tanto, los exámenes auxiliares son necesarios; como el uso de resonancia magnética cerebral y de médula para análisis de lesiones en placa del SNC; de líquido cefalorraquídeo (LCR) y potenciales evocados, que en conjunto forman

## Micropipetas Axypet® mono y multicanal

- Amplia variedad de rangos de volumen.
- Diseño ergonómico y durable.
- Construidas con materiales de primera calidad.
- Completamente autoclavables y resistentes a radiación UV.

*Se proveen con certificado de calibración.  
3 años de garantía. Cumplen con normas CE.  
Producidas bajo normas de calidad ISO 9001.*

**AXYGEN** CORNING



Allende 3274 (C1417BMV) · Ciudad Autónoma de Buenos Aires · República Argentina  
 (+54 11) 4639-3488 (+54 9 11) 3134-8486 etcint.com.ar etcventa@etcint.com.ar

parte de los criterios de McDonald (2). En la última actualización en 2017, el hallazgo de dos o más bandas oligoclonales (BOC) en LCR por isoelectroenfoque, se incluyó para el diagnóstico de la enfermedad, debido a su alto valor predictivo para la conversión de CIS a EM.

El análisis del LCR puede revelar anomalías típicas, aunque no específicas para EM y puede incluir la presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG y/o elevación en la síntesis de IgG dentro del SNC, resultados que puede ser importantes para excluir otras condiciones como infecciones y/o procesos inflamatorios.

El índice de Tibbling-Link o índice de IgG, que es de tipo semicuantitativo, detecta la existencia de síntesis intratecal de IgG sin cuantificarla de forma exacta. Se calcula dividiendo el cociente: IgG en LCR / IgG en suero, entre el cociente: albúmina en LCR / albúmina en suero. Un valor superior a 0,8 es patológico y se observa en aproximadamente el 85% de los enfermos con EM (3).

Es aquí donde cobran relevancia las cadenas livianas libres (FLC) en el LCR como un biomarcador emergente y como una herramienta prometedora en la EM. Ya que ha mostrado en diversos estudios una alta precisión diagnóstica y ventajas metodológicas significativas sobre la detección de bandas oligoclonales. Además, existe evidencia de que las cadenas livianas libres también tienen un valor pronóstico de conversión de CIS a EM.

La determinación del índice kappa mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Índice Kappa} = (\text{FLC } \kappa \text{ en LCR} / \text{FLC } \kappa \text{ en suero}) / (\text{albúmina en LCR} / \text{albúmina en suero})$$

Tiene en cuenta la rotura de la barrera hematoencefálica, incrementando la precisión diagnóstica de EM y disminuyendo los falsos positivos.

De este modo nuestros objetivos se basaron en evaluar la sensibilidad y especificidad del índice Kappa por el ensayo Freelite utilizando la plataforma Optilite (The Binding Site), respecto al índice IgG por Nefelometría con la plataforma BN ProSpec II (Siemens) en LCR de pacientes con sospecha de EM; determinar el punto de corte del índice de Kappa para la población en estudio y correlacionar el mismo con el método gold standard de BOC por isoelectroenfoque y el diagnóstico presuntivo de los pacientes.

## >>> MATERIALES Y MÉTODOS

### *Pacientes*

Se realizó un estudio consecutivo y experimental donde se incluyeron un total de 125 pacientes con sospecha de EM que fueron remitidos a la sección de Proteínas de MANLAB para su evaluación mediante el ensayo de bandas oligoclonales por isoelectroenfoque en muestras pareadas de suero y LCR, desde marzo de 2020 a septiembre de 2021.

### *Determinaciones analíticas*

La prueba de IgG de BOC se realizó por la técnica de isoelectroenfoque en gel de agarosa en el sistema semiautomático HYDRASYS 2 SCAN (Sebia), completado con una inmunofijación en la que se usa un antisuero anti-IgG acoplado a peroxidasa (Hydragel 9 CSF Focusing-Sebia).

Se consideró patrón de bandas oligoclonales positivo a la presencia de al menos dos bandas visibles exclusivamente en la muestra de LCR.

Se excluyeron a aquellos pacientes con patrón de bandas oligoclonales de tipo 3 a 5. Conservando para el análisis sólo la población de patrón tipo 1 y 2.

La albúmina sérica se determinó por método colorimétrico (Verde de Bromocresol), la inmunoglobulina G sérica mediante turbidimetría (Cobas 8000 c702-Roche) y la inmunoglobulina G en LCR por Nefelometría (BN ProSpec II-Siemens)

*La albúmina en LCR se determinó para:*

-índice IgG: con el kit N-Human anti-IgG látex por Nefelometría (BN ProSpec II-Siemens)

-índice Kappa: con el kit de Albúmina de bajo nivel por Turbidimetría (Optilite-The Binding Site).

Se dosaron los niveles de K-FLC en suero y LCR en todos los pacientes por turbidimetría utilizando el kit Human Kappa Freelite Mx (Optilite -The Binding Site).

### *Análisis estadístico*

Se calculó el índice Kappa a todos los pacientes mediante la ecuación:

$$\text{Índice Kappa} = (\text{K- FLC} \times \text{sALB}) / (\text{sFLC-K} \times \text{LCR- ALB})$$

, con el objetivo de aumentar la precisión diagnóstica.

Para aquellos pacientes que presentaron K-FLC por debajo del límite de detección de la técnica (K-FLC < 0,028 mg/dl), se atribuyó un valor empírico de 0,014 mg/dl, para una evaluación estadística adicional.

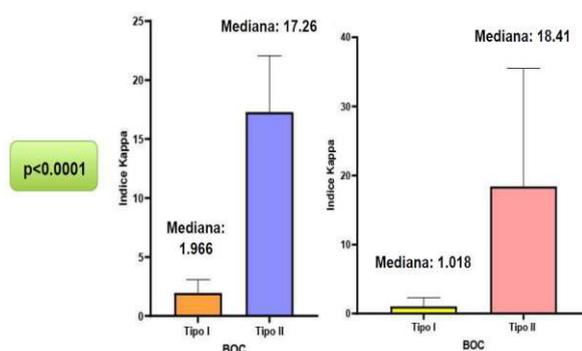
El análisis descriptivo de la población, los análisis de Mann-Whitney, de contingencia y de la curva de características operativas del receptor (ROC) se realizaron en el software GraphPad Prism, versión 9.2.0. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## >>> RESULTADOS

Como primer análisis se planteó la hipótesis que: “Los pacientes con prueba de BOC positiva (Tipo II) presentan niveles de índice Kappa significativamente más altos que los pacientes con BOC negativa (Tipo I)”, y que: “Los pacientes con pruebas de BOC positivas (Tipo II) exhiben niveles de K-FLC significativamente más altos que los pacientes con BOC negativas (Tipo I)”. En ambos casos se comprobó que la mediana de los niveles de índice Kappa y K-FLC entre los pacientes con BOC positivas fue significativamente mayor que en los pacientes con BOC negativas ( $p < 0,0001$ ).

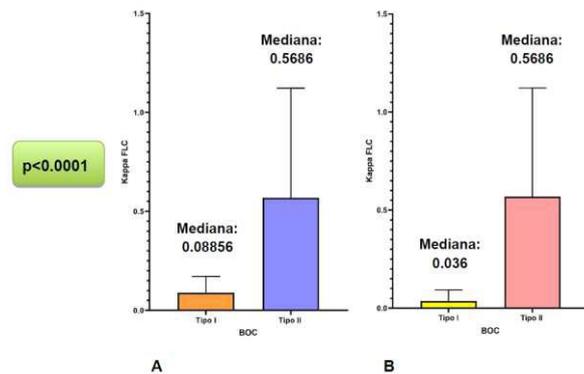
Sin embargo, al comenzar la evaluación de las bases de datos nos encontramos con valores de K-FLC no medibles (resultado < 0,028 mg/dl), por ello tomamos un valor empírico de 0,014 mg/dl. Nuevamente en ambos casos se comprobó que la mediana de los niveles de índice Kappa y K-FLC entre los pacientes con BOC positivas fue significativamente mayor que en los pacientes con BOC negativas ( $p < 0,0001$ ) (Figuras 4 y 5).

>> Figura 4: A) Comparación de Medianas de índice Kappa sin < 0,028 mg/dl de K FLC. B) Comparación de Medianas de índice Kappa con < 0,028 mg/dl de K FLC



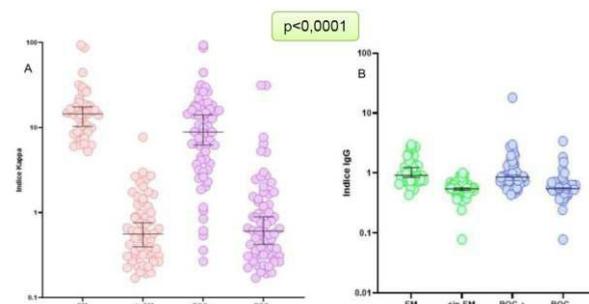
>> Figura 5: A) Comparación de Medianas de Kappa FLC sin < 0,028 mg/dl de K FLC. B) Comparación de

Medianas de Kappa FLC con < 0,028 mg/dl de K FLC



Luego, con los valores obtenidos del índice Kappa e índice IgG, planteamos un análisis de distribución poblacional de los pacientes en función de su diagnóstico y resultado de bandas oligoclonales por isoelectroenfoque. (Figura 6). Observamos que las medianas de las subpoblaciones en el caso de índice Kappa fueron significativamente diferentes ( $p < 0,0001$ ) según la prueba de Mann-Whitney, no así para el índice IgG, mostrando una deficiente resolución ya que no permite la correcta discriminación de los casos, contribuyendo a un aumento en los falsos negativos.

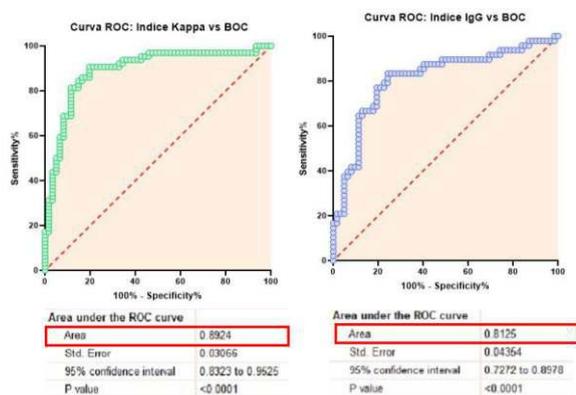
>> Figura 6: Distribución de A) Índice Kappa y B) Índice IgG en función del diagnóstico y tipo de patrón de BOC



Debido a que el objetivo de este estudio era evaluar la sensibilidad y especificidad del índice Kappa respecto al índice IgG, analizando al primero como una herramienta de detección para pruebas adicionales en el proceso de diagnóstico diferencial de la EM, se generó una curva ROC para determinar su poder discriminatorio entre pacientes con BOC positivas y negativas.

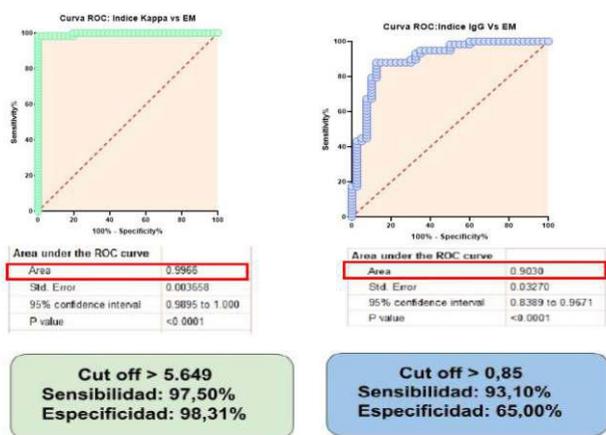
El índice Kappa mostró una concordancia muy buena para el resultado de BOC por paciente, con un área bajo la curva (AUC) de 0,8924 respecto del AUC del índice IgG de 0,8125, respectivamente. ( $p < 0,0001$ ) (Figura 7)

>> Figura 7: Curvas ROC de A) índice Kappa y B) índice IgG en función del tipo de patrón de BOC



En cuanto a la evaluación del diagnóstico de EM, el rendimiento del índice Kappa fue muy satisfactorio, reflejado por el AUC de 0,9966, frente al AUC del índice IgG de 0,9030, respectivamente. Y el umbral del índice Kappa que mejor se adecuó según la combinación de las características de sensibilidad y especificidad del análisis de la curva ROC fue 5,649 (Figura 8). Este punto de corte ofreció una mayor sensibilidad que la prueba de índice IgG para el diagnóstico de EM (97,5% frente a 93,10%, respectivamente) con una especificidad también superior (98,31% frente a 65,0% respectivamente). Así, en ambos contextos, la técnica ha mostrado una buena capacidad diagnóstica.

>> Figura 8: Curvas ROC de A) índice Kappa y B) índice IgG en función del diagnóstico (EM)

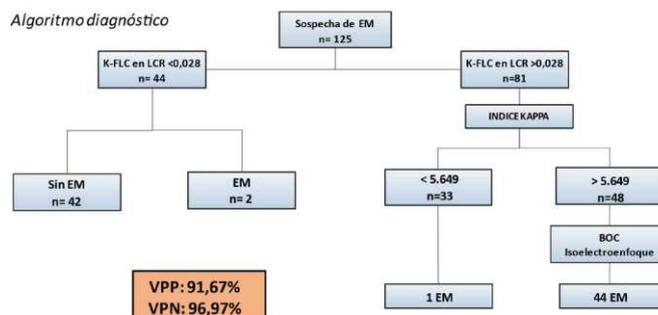


De esta manera, basándonos en los resultados obtenidos, diseñamos un algoritmo diagnóstico para evaluar cómo se podría proceder frente a casos sospechosos de EM.

Del total de 125 pacientes con sospecha de EM remitidos al área, 44 mostraron niveles de K-FLC <0,028 mg/dl, de los cuales sólo dos pacientes confirmaron un

diagnóstico de EM, sin detección de bandas oligoclonales en el gel. Sin embargo, los 42 restantes presentaron patrón de BOC de tipo I y diagnóstico negativo para EM. Ahora bien, a los 81 casos que mostraron niveles de K-FLC mayor al límite de detección (> 0,028 mg/dl), los seleccionamos para evaluar el índice Kappa con el punto de corte calculado de 5,649, donde de los 33 pacientes con índice Kappa < 5,649, sólo un caso confirmó el diagnóstico de EM con patrón de BOC positivo (tipo II); mientras que de los 48 pacientes restantes con índice Kappa > 5,649 finalmente 44 de ellos presentaron patrón de BOC positivo y diagnóstico confirmado de EM mientras que los 4 restantes mostraron patrón de BOC y diagnóstico de EM negativos. Estos resultados nos sugieren que trabajando según este algoritmo se lograría un VPP de 91,67% y VPN de 96,97%. (Figura 9)

>> Figura 9: Algoritmo diagnóstico



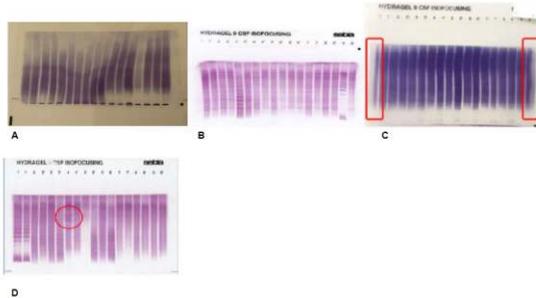
El diagnóstico de esclerosis múltiple se basa principalmente en datos clínicos y estudio por imágenes que actúan como pivote en el espectro que engloba a la enfermedad. En ciertos casos, es de gran utilidad la determinación de la síntesis intratecal de IgG, que se encuentra incrementada en individuos con EM, ya que es importante su evaluación particularmente en pacientes en los que los resultados clínicos son dudosos o insuficientes para alcanzar un diagnóstico adecuado.

De los estudios realizados en LCR de rutina en el laboratorio, la prueba de bandas oligoclonales (BOC) por isoelectroenfoque es considerada el gold standard para evaluar la síntesis intratecal de inmunoglobulina G, lo que ayuda en el diagnóstico de esclerosis múltiple, tal como se revisó en los criterios de McDonald de 2017 (4).

Sin embargo, se trata de una técnica engorrosa de múltiples pasos donde puede haber errores en la visualización posterior por una migración corta o distorsionada, errores por exceso etilenglicol/líquido o bien por la presencia de burbujas u otros artefactos en el gel, como así también, una revelación débil y/o irregular (Figura 10). Es por ello que se requiere de personal altamente capacitado para realizar el procesamiento y la

visualización posterior del gel (5)

>> Figura 10: Errores en la visualización posterior de los geles por una migración corta o distorsionada (A-B), errores por exceso etilenglicol/líquido (C) o bien por la presencia de burbujas u otros artefactos en el gel (D).



En condiciones normales, las inmunoglobulinas del LCR son mayoritariamente de procedencia plasmática, siendo su síntesis local (intratecal) muy baja (alrededor de 3 mg/día). Los aumentos de la concentración de inmunoglobulinas en el LCR pueden acontecer por: 1) aumento policlonal o monoclonal de inmunoglobulinas en el suero, con paso de las mismas hacia el LCR, aun estando la barrera hematoencefálica intacta; 2) alteración de la barrera hematoencefálica, con

mayor paso de inmunoglobulinas desde el plasma; y 3) aumento de la síntesis local (infecciones o inflamaciones agudas o crónicas, enfermedades desmielinizantes y autoinmunes) (2) (3).

Para establecer la procedencia de las inmunoglobulinas cuantificadas en el LCR, se puede recurrir a la razón de IgG y a diversos índices (Tibbling, Tourtellotte, Link, etc.). Mediante ellos, se puede conocer si existe un aumento de la síntesis intratecal de las distintas inmunoglobulinas, aunque habitualmente se aplican solamente a la IgG. La elevación del índice de IgG refleja la presencia y la actividad de linfocitos B locales, por ende, este índice adquiere especial importancia en el estudio de las enfermedades desmielinizantes del SNC, en particular en el de la EM, dónde estos linfocitos se encuentran infiltrando las lesiones de las vainas de mielina.

El índice de Link o de IgG establece una corrección con el fin de eliminar la contribución o el efecto del paso de las inmunoglobulinas plasmáticas hacia el sistema nervioso central en condiciones de funcionamiento normal de la barrera hematoencefálica,



GLYMS®

Información en tiempo real

La trazabilidad no es opcional,  
es el pilar de un laboratorio confiable.  
Y con **GLYMS**, es verificable y precisa.

Con el **Software para Laboratorios GLYMS**, cada acción dentro del sistema queda registrada, identificada y protegida. Desde la autenticación de usuarios hasta el seguimiento completo de cada muestra, propia o derivada, **la trazabilidad es precisa y verificable.**

Control de accesos, auditoría de procesos y seguridad en tiempo real.

**GLYMS no solo registra: garantiza.**

[www.glyms.com](http://www.glyms.com)

teniendo en cuenta a la vez el paso de proteínas por alteración de la misma. Este índice que es utilizado como técnica complementaria a la prueba de BOC, aunque constituye un sencillo estudio automatizado, posee la desventaja de presentar una alta tasa de falsos negativos y resultados que no son coherentes con lo observado en un gel de bandas oligoclonales, debido en parte a la influencia ejercida por el daño de la barrera hematoencefálica y a los procesos inflamatorios, característicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple.

Teniendo en cuenta entonces que en el laboratorio actualmente poseemos estas herramientas diagnósticas y, que la principal limitación de la determinación de IgG de origen local en SNC viene dada por la falta de especificidad, -debido a que la síntesis intratecal se presenta en diversas enfermedades neurológicas, diferentes a la EM, especialmente las que presentan una afectación inflamatoria central-, es que abordamos este trabajo al análisis de otras pruebas de tipo complementarias, que aporten beneficios prácticos, actuando como un biomarcador de sensibilidad y especificidad óptimas, además de ser reproducible, fiable, de bajo costo y sencillo de realizar.

En este sentido el índice Kappa es el parámetro que ha presentado una mayor sensibilidad y especificidad clínica para detectar pacientes que presenten EM, siendo el índice Lambda menos informativo (6) (7). El índice Kappa ha demostrado presentar ventajas metodológicas frente a las pruebas de BOC, como, por ejemplo, la automatización completa de la técnica, para obtener como objetivo final un resultado cuantitativo y una menor dependencia de la experiencia del personal del laboratorio.

En el presente estudio, comenzamos estableciendo los valores de corte para las cadenas livianas libres kappa (K-FLC) y luego el punto de corte del índice Kappa, enfrentándolo a los resultados de BOC y diagnóstico de cada paciente. Para ello previamente revisamos la incorporación al análisis de aquellos casos que presentaron valores por debajo del límite de detección de la técnica (K-FLC <0,028 mg/dl), a los cuales se les atribuyó un valor residual empírico de 0,014 mg/dl y evaluamos a la población con y sin estos pacientes, según la hipótesis que establecía que: "Los pacientes con pruebas de BOC positivas (Tipo II) exhibieron niveles de K-FLC significativamente más altos que los pacientes con BOC negativas (Tipo I)", y, más aún que: "Los pacientes con prueba de BOC positiva (Tipo II) presentaron niveles de índice K significativamente más altos que los pacientes con BOC negativa (Tipo I)". Confirmando ambas premisas con un  $p < 0,0001$ .

De esta manera el punto de corte establecido para K-FLC fue de 0,028 mg/dl (límite de detección del ensayo provista por el fabricante) y mediante el análisis de las curvas ROC, el punto de corte obtenido para el índice Kappa fue 5,649; alcanzando una alta sensibilidad y especificidad (97,5% y 98,31%, respectivamente) para el diagnóstico de EM.

Según datos previamente publicados, el índice Kappa logró una sensibilidad y especificidad comparables a los resultados de BOC obtenidos para el diagnóstico de EM (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14). Evaluando la bibliografía disponible se observó que para Carmen Teresa Sanz Diaz et col. (14) el umbral del índice Kappa que mejor puntuó, según la combinación de las características de sensibilidad y especificidad del análisis de la curva ROC en cuanto al diagnóstico de EM, fue 3,045. Este punto de corte del índice Kappa ofreció una mayor sensibilidad que la prueba de BOC para la EM (97,78% frente a 88,89%, respectivamente) con una especificidad ligeramente inferior (86,29% frente a 90,86%, respectivamente).

Por su parte, Valencia-Vera et col.(8), hallaron una especificidad similar del 85,66% para un punto de corte cercano del índice Kappa (2,91), aunque la sensibilidad en su cohorte alcanzó solo el 83,78%; y Agnello et col.(15), quienes también propusieron un punto de corte de 2,9 para el cribado de la EM con una sensibilidad de 97,4% y con una especificidad de 64,7%, lo que puede explicarse por una cohorte más pequeña (56 pacientes) y una mayor proporción de pacientes con EM incluidos en ese estudio. Por otra parte, en el estudio multicéntrico más grande realizado hasta el momento, Leurs et col.(9) describieron un punto de corte de índice Kappa de 6,6 que logró una sensibilidad y especificidad de 93,33 y 87,31%, respectivamente, validando una vez más su eficacia. Este límite también está cerca del definido en Presslauer et col.(10) que reportaron un punto de corte del índice Kappa de 5,9, el cual alcanzó una sensibilidad y una especificidad del 96% y 86%, respectivamente.

Una vez obtenidos los parámetros clínicos y el punto de corte del índice Kappa, realizamos una comparación con el índice IgG-ya que este último es utilizado como técnica complementaria a la prueba de BOC-. Evaluando mediante curvas ROC la correlación con el resultado de bandas oligoclonales y diagnóstico de EM. En el primer análisis de índices respecto de resultado de BOC, obtuvimos un área bajo la curva (AUC) de 0,8924 para índice Kappa respecto de 0,8125 para índice IgG con un  $p < 0,0001$ . Mientras que en un análisis posterior una diferencia en el AUC de 0,9966 respecto de 0,9030 para un  $p < 0,0001$ , con una sensibilidad y especificidad de 97,5



**Bernardo Lew**  
 Importador de Soluciones para Laboratorios

# mindray LÍNEA 700 HEMATOLOGÍA

## HEMOGRAMA +

## ERITROSEDIMENTACIÓN

## EN UN SOLO EQUIPO

Llegó el Futuro de la Hematología con los equipos BC-720 y BC-780 de Mindray, únicos equipo en el mercado con eritrosedimentación incluido en el MISMO equipo.

Presentamos la evolución en hematología con tecnología SF CUBE. Citometría de Flujo Laser + Fluorescencia de última generación, diferenciación precisa de células inmaduras y leucocitos, recuento de Glóbulos Rojos, Plaquetas Híbridas, NRBC y Reticulocitos.

Explorá el futuro de la hematología con la línea 700 de Mindray.



# SF Cube

Tecnología de Análisis Celular

**CALIDAD**

**EXCELENCIA**

**RENTABILIDAD**



**BC-780**



**BC-720**

VISITÁ NUESTRA PÁGINA WEB  
[www.bernardolew.com.ar](http://www.bernardolew.com.ar)

y 98,31 %, en comparación con 93,10 y 65,0%, respectivamente. Estos resultados nos indican que el ensayo de índice Kappa es metodológicamente muy superior al índice IgG.

Luego de abordar estos resultados propusimos un algoritmo diagnóstico para determinar la síntesis intratecal de inmunoglobulina G, basados en la determinación de la cadena liviana libre Kappa e índice Kappa en LCR antes de realizar la prueba de BOC por isoelectroenfoque.

Es importante destacar que, en nuestra cohorte, sólo encontramos tres casos con EM, dos de ellos con BOC negativo, y el restante, BOC positivo que hubieran sido negativos para en nuestro algoritmo, lo que respalda que el límite técnico de detección de K-FLC en LCR y punto de corte de índice Kappa en nuestra plataforma permite un buen rendimiento del ensayo para el propósito aquí estudiado. Además, 44 de 48 pacientes resultaron positivos para patrón de BOC y diagnóstico EM y los cuatro restantes negativos para BOC y para el diagnóstico diferencial, con K-FLC mayor a 0,028 mg/dl e índice Kappa superior a 5,649, lo que corrobora la alta sensibilidad para detectar la síntesis de inmunoglobulina intratecal. En particular, estos pacientes con EM no mostraron signos de inmunoglobulina sintetizada intratecalmente por BOC negativa. Un resultado que recuerda que las bandas oligoclonales no son patognomónicas de la EM y que incluso con técnicas de LCR más sensibles, el diagnóstico de EM es complejo y se basa en una combinación de hallazgos clínicos y estudios como resonancia magnética para respaldarlo. Como también fue evidenciado por Ferraro et col. (16), que publicaron un estudio de una población con sospecha de EM que no presentaba bandas en las pruebas por isoelectroenfoque y donde un índice Kappa de cut off de 5,8 identificó aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EM y BOC negativas, lo que indica una mayor sensibilidad sobre las bandas oligoclonales.

Dada la buena sensibilidad alcanzada y la facilidad de su implementación, varios estudios avalan que el K-FLC en LCR y el análisis índice Kappa sean considerados en futuras revisiones de criterios como útiles herramientas diagnósticas y una adecuada alternativa a las BOC. Es por ello que en el 40º Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) ya se estableció la utilidad de las k-FLC como una prueba paraclínica que apoya al diagnóstico de la EM debido a que está ampliamente disponible, es un análisis completamente automatizado y simple de realizar, es objetivo y fácil de interpretar (independizándose del evaluador) y según este consenso se trata de una técnica intercambiable a las BOC por isoelectroenfoque.

El algoritmo diagnóstico simplificado que proponen los expertos en ECTRIMS comprende también a pacientes que pueden ser asintomáticos, pero presentan lesiones en resonancia magnética, por lo tanto se diferencia según la cantidad de lesiones topográficas presentadas por el individuo.

De esta manera el hallazgo de 2 topografías (sintomáticas o asintomáticas), del nervio óptico, yuxtacortical/cortical, periventricular, infratentorial y/o medular más la evaluación de k-FLC o BOC por isoelectroenfoque o la presencia de 6 lesiones CVS (Signo de vena central) - que son lesiones altamente sugestivas de EM que se evidencian por imágenes de resonancia magnética- son suficientes para definir el diagnóstico de EM. Cuando se presentan 4 topografías ya es suficiente para declarar el diagnóstico de la enfermedad y si se presentara 1 sola topografía se requiere del estudio conjunto de k-FLC y BOC por isoelectroenfoque o del estudio de DIT (Diseminación en Tiempo) combinado a más de 6 lesiones de la vena central y más de una lesión del anillo paramagnético.

Debido a la gran utilidad de las cadenas livianas libres kappa en LCR en el diagnóstico de la enfermedad es que habría que definir los mejores puntos de corte de decisión para este fin. En nuestro trabajo la aplicación del algoritmo de cribado propuesto, respaldado por un alto VPN (96,97%), habría evitado la realización de hasta 77 (38,4%) de los 125 estudios de BOC propuestos en este estudio, lo que habría resultado en un protocolo de diagnóstico más rentable, ya que por ejemplo en nuestra cohorte hubiera supuesto una ganancia total de ~17 h de tiempo de mano de obra y un ahorro considerable en los costos de los reactivos. Además, el reemplazo de los estudios de BOC en los pasos iniciales por K-FLC LCR más índice Kappa ofrecería un resultado más rápido para la síntesis de inmunoglobulina intratecal, lo que permitiría un manejo clínico más pronto de los pacientes si fuera necesario. Permitiendo realizar la técnica de alta complejidad como las BOC para los casos que así lo requieran como por ejemplo para aquellos pacientes con niveles de K-FLC bajos pero fuerte sospecha de EM basada en imágenes o hallazgos clínicos. Aun así, el escaneo visual de los geles por isoelectroenfoque permite la identificación de diferentes patrones de distribución de inmunoglobulinas entre las muestras de suero y LCR que pueden ser de interés para otras condiciones clínicas específicas y para establecer la clonalidad.

Como última observación al trabajo realizado, sería de interés para obtener un valor de corte de índice kappa más fiable, definir nuestros propios valores de referencia para el dosaje de k-FLC.

En conclusión, la determinación del índice de cadena liviana libre kappa es un enfoque diagnóstico prometedor para evaluar la síntesis de inmunoglobulina intratecal en la esclerosis múltiple. Sin embargo, las bandas oligoclonales son altamente prevalentes en esta enfermedad y pueden detectar una síntesis intratecal de IgG incluso cuando el índice Kappa está por debajo del umbral. Consideramos entonces razonable el uso secuencial de ambos métodos, lo que garantiza un rendimiento diagnóstico óptimo y rentable, basándonos en una técnica estandarizable y disponible globalmente.

La validación futura del algoritmo de detección es necesaria, mediante estudios prospectivos multicéntricos y más amplios, ya que sería un gran aporte la incorporación de este método cuantitativo, automatizable que permite su estandarización y empleo de forma rutinaria en el laboratorio clínico y no depende de la habilidad y experiencia del personal de laboratorio.

## >>> BIBLIOGRAFÍA

1. Arcos Sánchez C. 1, Salinas Vela FT. 2, Olmedilla González M. N. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. Sanidad Militar. vol. 67 no. 2 Madrid abr./jun. 2011
2. Gladys Elsa Mendoza-Suárez. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. Biblioteca Central Pedro Zulen. 2013.
3. O. Fernández, V.E. Fernández y M. Guerrero. Esclerosis múltiple. Medicine. 2015;11(77):4610-21.

4. Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. (2018) 17(2):162-73.
5. Sebia. Hydragel 9 CSF Isofocusing. Ref. 4355. France: Sebia; 2021.
6. Sophie Desplat-Jégo, Lionel Feuillet, Jean Pelletier, Dominique Bernard, André Ali Chérif, José Boucraut. Quantification of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid by nephelometry. Journal of Clinical Immunology. 2005; 25(4): 338-45.
7. Paloma Menéndez-Valladares, María Isabel García-Sánchez, Myriam Adorna Martínez, Jose Luis García De Veas Silva, Carmen Bermudo Guitarte, Guillermo Izquierdo Ayuso. Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis. Autoimmunity reviews. 2019;18(1):43-49.
8. Valencia-Vera E, Martínez-Escribano García-Ripoll A, Enguix A, Abalos-García C, Segovia-Cuevas MJ. Aplicación de cadenas ligeras libres  $\kappa$  en líquido cefalorraquídeo como biomarcador en el diagnóstico de esclerosis múltiple: desarrollo de un algoritmo de diagnóstico. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2018; 56(4):609-13.
9. C E Leurs, Ham Twaalfhoven, B I Lissenberg-Witte, V van Pesch, I Dujmovic, J Drulovic, M Castellazzi et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. Multiple Sclerosis. 2020; 26(8):912-23.
10. Stefan Presslauer, Dejan Milosavljevic, Wolfgang Huebl, Fahmy Aboulenein- Djamshidian, Walter Krugluger, Florian Deisenhammer et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. Multiple Sclerosis. (2016) 22(4):502-10.
11. Ilaria Crespi, Maria Giovanna Sulas, Riccardo Mora, Paola Naldi, Domizia Vecchio, Cristoforo Comi, Roberto Cantello et al. Combined use of Kappa Free Light Chain Index and Isoelectrofocusing of Cerebro-Spinal Fluid in Diagnosing Multiple Sclerosis: Performances and Costs. Clinical Laboratory. 2017; 63(3):551-9.
12. Stefan Presslauer, Dejan Milosavljevic, Wolfgang Huebl, Silvia Parigger, Gabriele Schneider-Koch, Thomas Bruecke. Kappa free light chains: diagnostic and prognostic relevance in MS and CIS. PLoS One. 2014; 9(2):e89945.
13. Kari M Gurtner, Eslam Shosha, Sandra C Bryant, Bruna D Andreguetto, David L Murray, Sean J Pittock et al. CSF free light chain identification of demyelinating disease: comparison with oligoclonal banding and other CSF indexes. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2018; 56(7):1071-80.
14. Carmen Teresa Sanz Diaz, Silvia de las Heras Flórez, Mercedes Carretero Perez, Miguel Ángel Hernández Pérez, Vicente Martín García. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. Frontiers in Neurology. 2021; 12: 676527.
15. Luisa Agnello, Bruna Lo Sasso, Giuseppe Salemi, Patrizia Altavilla, Emanuela Maria Pappalardo, Rosalia Caldarella, et al. Clinical Use of  $\kappa$  Free Light Chains Index as a Screening Test for Multiple Sclerosis. Laboratory Medicine. 2020; 51(4):402-7.
16. Ferraro D, Trovati A, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Santangelo M, et al. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. European Journal Neurology. 2020; 27(3):461-7.

# MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

# AVAN

DIAGON®  
Solutions beyond Imagination

COMUNIDAD EUROPEA

> **Coagulómetros  
Semiautomáticos:**  
Soluciones Integrales  
para tu Laboratorio.

Instrumento  
de coagulación  
semiautomatizado.  
**COAG 4D Plus**

Coagulometro  
para realizar  
pruebas de Dímero.

**COAG 2D**

#### Características:



Apto para realizar más de 15 pruebas (AT III, Dímero D, Anticoagulante lúpico y más).



Diseño compacto y libre de mantenimiento.



Interfaz intuitiva y simple.

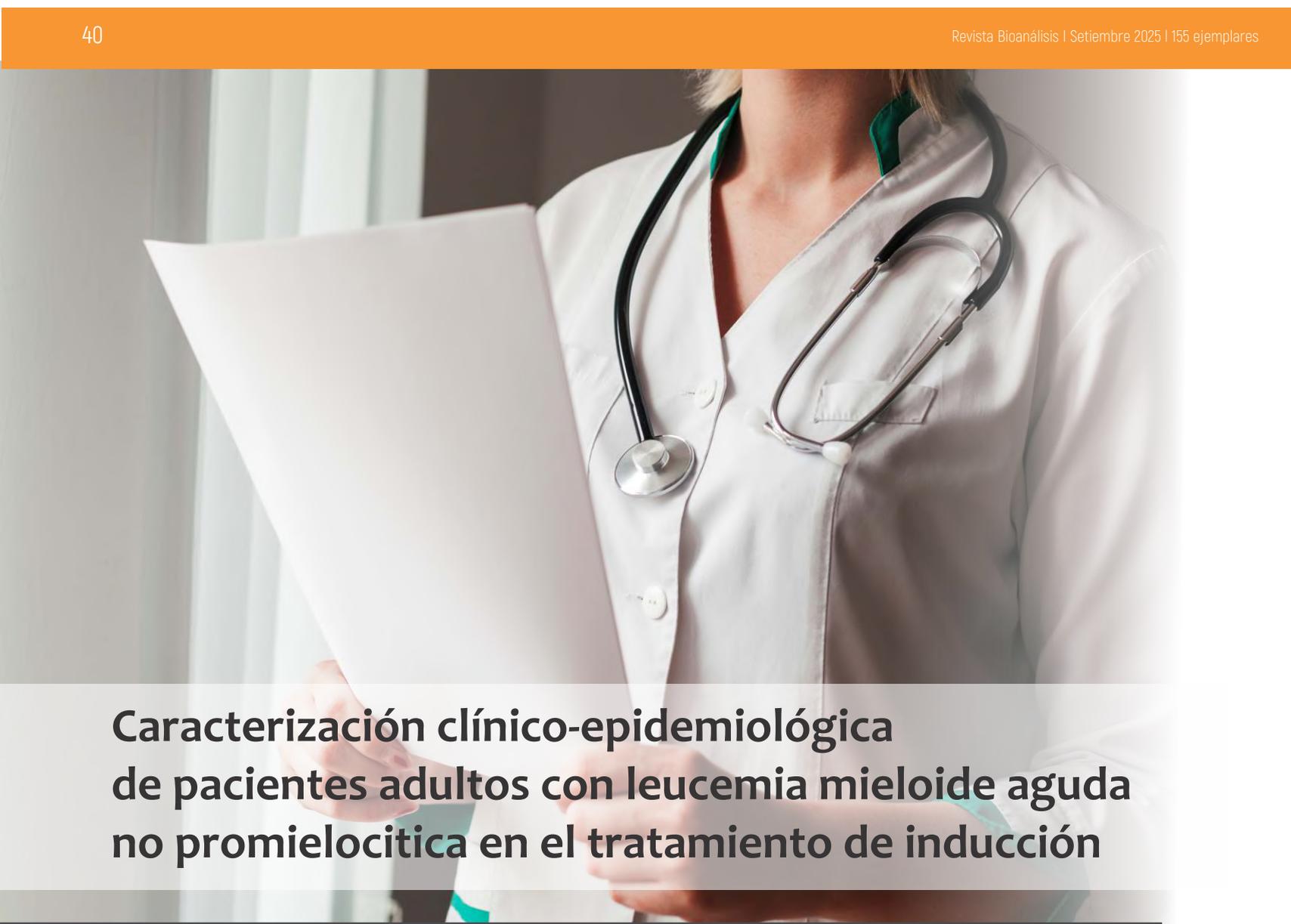


Conectividad LIS unidireccional.



- ventas@avan.com.ar
- www.avan.com.ar
- +54 (11) 4754-2168
- +54 (9 11) 2796-9201

www.avan.com.ar



## Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el tratamiento de inducción

>>> La investigación a continuación analiza la respuesta y características de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con diferentes dosis de daunorrubicina, destacando su impacto en la remisión completa y el perfil clínico.

### >>> AUTORES

Yamilé Quintero Sierra<sup>1\*</sup>, Yusleidy Concepción Fernández<sup>1</sup>, Carlos Hernández Padrón<sup>1</sup>, Adrián Romero González<sup>1</sup>

1 Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

Fuente: *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2024;40:1908

### >>> RESUMEN

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda es el resultado de la transformación maligna de las células madres hematopoyéticas.

**Objetivo:** Caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes adultos menores de 60 años de edad con leucemia mieloide aguda no promielocítica comparando las dosis de daunorrubicina

en el tratamiento de inducción.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes adultos menores de 60 años de edad diagnosticados con leucemia mieloide aguda no promielocítica y tratados en la inducción con dosis altas y estándar de daunorrubicina, en el Instituto de Hematología e Inmunología desde enero de 2013 hasta diciembre de 2019.

**Resultados:** El grupo de 18 a 49 años de edad fue el más frecuente con una media de 42,1 años; el 54,1 % correspondieron al sexo femenino, prevaleció el normopeso (64,7 %) en ambos grupos con  $p=0,02$ . El 71,8 % no presentaba comorbilidades y el 64,7 % tenían visceromegalia. El 75,3 % con un estado funcional en escala 0 con  $p=0,006$ . La remisión completa después del tratamiento de inducción, independiente de la dosis de daunorrubicina empleada fue de 56,5 % con predominio para los pacientes que recibieron dosis altas (66,1 %) y  $p=0,013$ .

Conclusiones: Las características clínico-epidemiológica de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados en inducción con ambas dosis de daunorrubicina se asemeja a lo reportado en la literatura, pero la respuesta completa alcanzada fue significativa para los que realizaron esquemas con dosis altas.

*Palabras clave:* leucemia mieloide aguda; daunorrubicina; respuesta completa.

## >>> INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal resultante de la transformación maligna de las células madres hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia de alteraciones adquiridas en las células de estirpe mieloide, que alteran sus mecanismos normales de autorrenovación, proliferación y diferenciación celular. Como consecuencia, en la médula ósea (MO) se acumulan precursores mieloides inmaduros con capacidad de replicación, pero no de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras.(1)

La LMA representa el 80 % de las leucemias agudas de los adultos. La incidencia es de tres a cinco casos/100 000 habitantes/año. Es más frecuente en el sexo masculino (relación hombre/mujer de 5:1). La enfermedad aumenta con la edad, con una mediana cercana a los 55 años.(2)

Su pronóstico depende de múltiples factores en lo que se incluyen la edad del paciente al diagnóstico, los antecedentes de hemopatías malignas, las comorbilidades, la carga tumoral al inicio de la enfermedad expresada en la cantidad de leucocitos, la presencia de visceromegalias, el porcentaje de infiltración de la MO por las células inmaduras mieloides, la existencia de alteraciones inmunológicas, citogenéticas, moleculares y la respuesta terapéutica.(3,4)

Con excepción de la LMA promielocítica que tiene una fisiopatología, pronóstico, biología molecular y tratamiento específico, los resultados terapéuticos alcanzados en la LMA son desalentadores, dos tercios de los adultos jóvenes aún mueren a consecuencia de la enfermedad y la tasa de muerte temprana se presenta en el 30 % de los casos, por este motivo los investigadores mantienen constantes esfuerzos para mejorar el tratamiento, en especial durante la fase de inducción.(1,4)

El objetivo del tratamiento inicial de la LMA es obtener la remisión completa (RC), a esta fase se le

denomina inducción a la remisión y se define cuando se logra la presencia de menos del 5 % de células inmaduras en la MO, un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1000 \times 10^9/L$  y de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  en la sangre periférica, así como la ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia.(1)

En el tratamiento de la LMA del adulto se deben diferenciar a los pacientes según la edad, superior o inferior a los 60 años, e individualizar en función de los factores pronósticos, principalmente las alteraciones citogenéticas y moleculares.(5) El esquema "3+7" constituye el tratamiento estandarizado de los pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica, en el cual se utilizan tres días una antraciclina, que tanto en el ámbito internacional como nacional la más utilizada por los diferentes grupos de trabajo es la daunorrubicina, (DNR) asociada a siete días de citosina de arabinosido (arac-c).(5,6)

Desde el año 2009 se comienzan a utilizar las dosis altas de daunorrubicina (DA- DNR) entre 80-100 mg x m<sup>2</sup> de superficie corporal en el esquema de inducción, y posteriormente varios estudios internacionales publican sus resultados.(7,8,9,10)

En Cuba, en el año 2012, Hernández y otros(11) en el Hospital Hermanos Ameijeiras, reportan el primer caso de LMA que se trata con altas dosis de antraciclinas en la inducción y abre un nuevo camino en la investigación de otras posibilidades terapéuticas en la atención de estos pacientes.

En el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) desde el año 2013 se utilizan tanto las DA-DNR como las dosis estándar de daunorrubicina (DE-DNR) 60 mg/m<sup>2</sup>, en combinación con arac-c y a pesar de las evidencias en la eficacia y la seguridad de las DA-DNR en la inducción de la LMA no promielocítica en los pacientes menores de 60 años, la dosis a utilizar de esta está a consideración de los diferentes grupos de trabajo.

En la literatura consultada no existen estudios nacionales publicados en los cuales se pongan de manifiesto comparaciones de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que han recibido ambas dosis de daunorrubicina en el tratamiento de inducción en la LMA no promielocítica.

Esta investigación se realiza con el objetivo de caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes adultos menores de 60 años con leucemia mieloide aguda no promielocítica comparando las dosis de daunorrubicina en el tratamiento de inducción.

## >>> MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes adultos menores de 60 años diagnosticados con LMA no promielocítica y tratados en la fase de inducción con DA-DNR y DE-DNR, en el IHI desde enero de 2013 hasta diciembre de 2019. Se incluyeron a los pacientes en los grupos de edades entre 18 y 59 años en el momento del diagnóstico que utilizaron en el tratamiento de inducción DE-DNR a 60 mg/m<sup>2</sup> o DA-DNR a 90 mg/m<sup>2</sup> con la previa realización del ecocardiograma en el cual tuvieran una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor o igual a un 60 % y una fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo mayor o igual a un 35 %, que se les hubiesen realizados los estudios inmunológicos, citogenéticos y moleculares para su diagnóstico y clasificación así como que no hubiesen realizado un segundo ciclo de quimioterapia de inducción.

Se excluyeron los pacientes cuyas historias clínicas no se encontraron en el departamento de archivo del centro al momento del estudio o que no contenían los datos necesarios para la realización de la investigación. La muestra se dividió en dos grupos de pacientes, para lo se tuvo en cuenta la dosis de DNR administrada durante tres días en la fase de inducción del tratamiento. De esta manera el grupo 1 quedó conformado por los pacientes que recibieron las DA-DNR y el grupo 2 los pacientes que recibieron las DE-DNR; ambos grupos asociado al ara-c en dosis de 100-200 mg/m<sup>2</sup> durante siete días.

Se tuvieron en cuenta las variables edad, sexo, estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), comorbilidades, valoración nutricional, visceromegalias, y respuesta al terminar el tratamiento de inducción.

### *Recolección y procesamiento de la información*

Todos los datos se obtuvieron de las historias clínicas y se tomaron para el estudio los resultados hematológicos, citogenéticos, inmunológicos y moleculares de los pacientes, independientemente del grupo en que se encontraban. Se almacenaron en una base de datos confeccionada con el programa SPSS versión 21.0 para Windows, a partir de la cual fueron procesados. Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Para determinar asociación entre variables se utilizó la prueba de la ji al cuadrado de independencia o asociación y para las variables cuantitativas se determinó la media y la desviación estándar. Además, para analizar el grado de significación entre los dos tratamientos se utilizaron el test de t Student. Se consideró significativos los valores de

$p \leq 0,05$ . Los resultados fueron editados y vertidos en tablas y gráficos, de forma comparativa, entre ambos grupos de pacientes (DA-DNR y DE-DNR) para su mejor interpretación y discusión.

### *Consideraciones éticas*

Se presentó ante el Consejo Científico y el Comité de Ética de las Investigaciones el proyecto "Predictores en la asignación de las dosis de antraciclinas a la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda" que tiene como una de sus salidas la presente investigación. Se explicaron los objetivos, las técnicas a emplear y la importancia del estudio.

Se respetó lo establecido en los principios básicos de la Declaración de Helsinki(12) que contiene las recomendaciones a seguir en la investigación biomédica con seres humanos. Se garantizó la confidencialidad de la información y la divulgación e introducción en la práctica de los resultados científicos que permiten la ampliación del conocimiento y el beneficio social a los pacientes.

## >>> RESULTADOS

Se analizaron 85 pacientes; el grupo que recibió DA-DNR estuvo representado por 56 pacientes (65,9 %) y el grupo de DE-DNR se representaron por 29 pacientes (34,1 %). La tabla 1 refleja que el grupo de edades que se presentó con mayor frecuencia fue el de 18 a 49 años con un valor porcentual de 62,4, la media de edad  $42,1 \pm 12,5$  años; para los pacientes que recibieron DA-DNR el grupo de 18 a 49 años fue el más frecuente (71,4 %) y el de 50 a 59 años para el grupo de DE-DNR (55,2 %) con una  $p = 0,016$  significativa. El 54,1 % de los pacientes atendidos correspondieron al sexo femenino y el 45,9 % al masculino, el sexo femenino predominó para los pacientes que recibieron DA-DNR (64,3 %) y el masculino para los de DE-DNR (65,5 %) con  $p < 0,05$ .

>> Tabla 1. Características demográficas de los pacientes estudiados comparados con las dosis de daunorrubicina

Variables demográficas	Dosis de daunorrubicina		Total (n = 85; 100%)	p-valor
	DA-DNR 90 mg/m <sup>2</sup> (n = 56; 65,9%)	DE-DNR 60 mg/m <sup>2</sup> (n = 29; 34,1%)		
Edad (Media DE)	40,7 ± 12,5	44,8 ± 12,4	42,1 ± 12,5	0,155 <sup>b</sup>
IC de 95 %	37,4 - 43,9	40,1 - 49,3	39,3 - 44,8	
Grupo de edades				
18 a 49 años	40 (71,4 %)	13 (44,8 %)	53 (62,4 %)	0,016 <sup>a*</sup>
50 a 59 años	16 (28,6 %)	16 (55,2 %)	32 (37,6 %)	
Sexo				
Masculino	20 (35,7 %)	19 (65,5 %)	39 (45,9 %)	0,009 <sup>a*</sup>
Femenino	36 (64,3 %)	10 (34,5 %)	46 (54,1 %)	

Leyenda: DA-DNR: dosis altas de daunorrubicina; DE-DNR: dosis estándar de daunorrubicina; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes; a: p-valor, prueba  $\chi^2$  de Pearson; b: p-valor, prueba U de Mann-Whitney; \*: significación estadística.

# EXIAS

M E D I C A L

e1

## ANALIZADOR DE ELECTROLITOS

**PARA MEDICIONES IN VITRO DE NA<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, CL<sup>-</sup>, CA<sup>2+</sup>, PH Y HCT EN SANGRE ENTERA, SUERO Y PLASMA Y ORINA SIN DILUIR CON EL MISMO REACTIVO**

Este equipo sólo utiliza **20 microlitros de muestra!** Además es muy versátil. Se conecta a través de wifi y también al sistema del laboratorio.

El sistema utiliza **un cartucho todo en uno** que permite un funcionamiento **sin mantenimiento.**

La excelencia técnica y un **sensor de innovadora** excepcional.

hace que el analizador **EXIAS e1 Analyzer** sea adecuado tanto para el **punto de atención al paciente** como para el entorno de **laboratorio.**



- Pantalla táctil de 7"
- Facilidad de uso
- Libre de mantenimiento
- Impresora térmica integrada
- Conectividad completa

Origen Austria



 adaltis

Importa  
Adaltis Argentina s.a.  
Ministro Brin 897  
C1158AAI | CABA  
info@adaltis.com.ar  
www.adaltis.com.ar

 BG

Distribuye  
BG Analizadores s.a.  
Arzoz 86  
C11414DPB | CABA  
Tel.: 011 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
www.bganalizadores.com.ar

En la tabla 2 se observa que, en relación al estado nutricional, el estado de normopeso predominó con el 64,7 % de los casos en ambos grupos de pacientes, con  $p = 0,021$  valor significativo. El 71,8 % de los pacientes no presentaban comorbilidades con igual comportamiento en ambos grupos de pacientes. El 64,7 % de los pacientes presentaban visceromegalia al diagnóstico; más frecuente para el grupo de DA-DNR (75,0 %) en comparación con el de DE-DNR con una significación de  $p = 0,006$ . El estado funcional de los pacientes según la escala funcional oncológica fue de completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción (escala 0) en el 75,3 % de los casos, Con igual comportamiento en ambos grupos con una significación de  $p = 0,006$ . El 56,5 % de los pacientes logró la remisión completa después de realizar el esquema de quimioterapia de inducción independientemente de la dosis de daunorrubicina empleada, pero un predominio para los pacientes que recibieron DA-DNR (66,1 %) y  $p$ -valor significativo de 0,013.

>>> Tabla 2. Características clínicas y de respuesta al tratamiento en los pacientes estudiados comparados con las dosis de daunorrubicina

Variables demográficas	Dosis de daunorrubicina		Total (n = 85; 100%)	p-valor
	DA-DNR 90 mg/m <sup>2</sup> (n = 56; 65,9%)	DE-DNR 60 mg/m <sup>2</sup> (n = 29; 34,1%)		
Valoración nutricional (IMC)				
Bajo peso	3 (5,4 %)	1 (3,4 %)	4 (4,7 %)	0,021*
Normopeso	42 (75,0 %)	13 (44,8 %)	55 (64,7 %)	
Sobrepeso	8 (14,3 %)	9 (31,0 %)	17 (20,0 %)	
Obeso	3 (5,4 %)	6 (20,7 %)	9 (10,6 %)	
Comorbilidades				
Sí	14 (25,0 %)	10 (34,5 %)	24 (28,2 %)	0,357*
No	42 (75,0 %)	19 (65,5 %)	61 (71,8 %)	
Presencia de visceromegalia				
Sí	42 (75,0 %)	13 (44,8 %)	55 (64,7 %)	0,006**
No	14 (25,0 %)	16 (55,2 %)	30 (35,3 %)	
ECOG (0-4)				
0	48 (85,7 %)	16 (55,2 %)	64 (75,3 %)	0,006**
1	6 (10,7 %)	9 (31,0 %)	15 (17,7 %)	
2	0 (0,0 %)	3 (10,3 %)	3 (3,5 %)	
3	2 (3,6 %)	1 (3,4 %)	3 (3,5 %)	
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
RC después de la inducción				
Sí	37 (66,1%)	11 (37,9%)	48 (56,5%)	0,013*
No	19 (33,9%)	18 (62,1%)	37 (43,5%)	

Legenda: DA-DNR: dosis altas de daunorrubicina; DE-DNR: dosis estándar de daunorrubicina; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; RC: respuesta completa; a: p-valor, prueba  $\chi^2$  de Pearson; b: p-valor, prueba U de Mann-Whitney; \*: significación estadística.

## >>> DISCUSIÓN

La presentación de la LMA aumenta con la edad, con una mediana cercana a los 55 años y es más frecuente en el sexo masculino. En el año 2019 en un estudio realizado por Dolatkhah y otros,(13) con 150 pacientes con LMA, la mediana de edad fue de 48 años y el 53 %

eran del sexo femenino. En México se analizaron 1018 pacientes adultos que fueron atendidos en seis centros diferentes entre 2009 y 2014,(14) en ese estudio la media de edad en la que aparece la enfermedad fue de 43 años, menor a lo que se reporta en la bibliografía internacional. En el Hospital Juárez también en México, se realizó una revisión con 269 pacientes mayores de 18 de edad con leucemias agudas, que fueron atendidos entre 2012 y 2016,(15) de ellos 102 con LMA y la edad promedio de manifestación fue de 45 años. Estos resultados están relacionados con los encontrados por los investigadores, sin embargo este estudio reveló un predominio del sexo masculino sobre el femenino,(15) el cual no está acorde a lo encontrado en la presente investigación.

La LMA es una enfermedad muy heterogénea con diferentes pronósticos clínicos que dependen de factores de riesgo como la edad, la existencia de enfermedades asociadas, la valoración nutricional, el estado funcional, la presencia de visceromegalias y el daño orgánico.(15) Sin embargo, a medida que aumenta la edad de los pacientes el índice de remisión inicial disminuye del 70 % en adultos jóvenes, el 50 % en adultos maduros y solo el 25 % en adultos mayores;(1) este efecto se relaciona con la existencia de comorbilidades.(1,6) En los adultos a medida que aumenta la edad, la insuficiencia de órganos también aumenta y puede alterar la farmacocinética de los agentes antineoplásicos, lo que provoca que los pacientes no tengan baja tolerancia a las toxicidades.

El índice de masa corporal se relaciona con la probabilidad de entrar en RC, el tiempo en alcanzarla, muerte temprana y toxicidad de la quimioterapia. El sobrepeso y la obesidad son factores endógenos que incrementan el riesgo de una sobrevida menor en las hemopatías malignas en general; el mecanismo preciso aún es incierto, sin embargo se sugiere que la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, los elevados niveles de leptina, bajos niveles de adiponectina y el acortamiento de los telómeros encontrados en los pacientes con LMA están relacionados.(16,17) En la presente investigación fue significativa la presencia de normopeso en relación a los pacientes que llevaron ambas dosis de daunorrubicina.

En un estudio realizado por Vaezi y otros(18) se compararon dosis diferentes de daunorrubicina en la inducción de la LMA y como objetivo primario, el estudio quería evaluar la respuesta completa, la supervivencia global y libre de enfermedad en un total de 114 pacientes; la media de edad fue de 42 años, la presencia de visceromegalia, en especial de esplenomegalia, fue significativa ( $p = 0,029$ ). Estos resultados se relacionan con lo encontrado por el grupo de investigadores en

cuanto a la presencia significativa de visceromegalia.

El estado funcional (ECOG) es una herramienta clínica fácilmente disponible para evaluar la aptitud del paciente para la quimioterapia, así como las comorbilidades. En un estudio realizado por Paras y otros(19) se evalúa el efecto del ECOG en 1252 pacientes con LMA de reciente diagnóstico o neoplasias mieloides de alto riesgo cuando tienen  $\geq 10\%$  de blastos mieloides (se trata como LMA); demostró la asociación entre el ECOG 0-1 y la intensidad del tratamiento independientemente de la edad del paciente. Además, la muerte temprana disminuye para los grupos de pacientes tratados de manera intensiva con estos ECOG. Los resultados de la presente investigación están en relación a lo revisado internacionalmente. En el estudio de Lee y otros(20) el estado funcional mediante la escala de Karnofsky fue de 0 y 1 en el 57,3 % de los pacientes que recibieron DE-DNR.

En el reporte de Fernández y otros,(7) en el cual se comparan las DA-DNR a  $90\text{ mg/m}^2$ , con las DE-DNR, se obtuvieron más altos porcentajes de RC (70,6 % contra 57,3 %). Burnett y otros(10) en el año 2015 realizaron un

estudio en el Reino Unido con 1206 pacientes con LMA, con un 59 % de RC y en un estudio realizado por Dolatkah y otros(13) en el 2019 también compara las DA-DNR con DE-DNR y se obtuvo RC en el 68,8 % de los pacientes estudiados. Todos estos resultados están relacionados con lo encontrado por el equipo que realizó la investigación que se está presentando, pues la RC fue mayor para el grupo que utilizó DA-DNR, en relación con las DE-DNR el porcentaje. Los investigadores consideran que estos resultados pudieran estar relacionados con una muestra más pequeña a lo que reportan otros estudios, sin embargo Vaezi y otros(18) no observaron diferencias significativas en la RC de los pacientes con el empleo de ambas dosis de DNR, lo cual difiere de lo encontrado por los autores en esta investigación.

Las características clínica-epidemiológica de los pacientes adultos con leucemia mieloides aguda no promielocítica tratados en inducción con dosis DA-DNR y DE-DNR en el Instituto de Hematología e Inmunología se asemeja a lo reportado en la literatura consultada. La respuesta completa alcanzada por los pacientes después del tratamiento de inducción es significativa para los que realizaron esquemas con DA-DNR.

## ¡TEST DE DENGUE POR ICHROMA!

### Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



#### Dengue NS1 Ag

- Ayuda a diagnosticar la infección por el virus del dengue **en forma temprana**, con la planificación del tratamiento y el seguimiento del pronóstico.

#### Dengue IgG / IgM

Detección simultánea de IgG e IgM específicas del virus del dengue.

- Colabora con el diagnóstico y la estimación de una infección previa al **detectar simultáneamente IgG e IgM** contra el dengue con sangre de la yema del dedo.

HACÉ TU CONSULTA  
ESCANEANDO EL QR



- ◆ **Antígeno y Anticuerpos.**
- ◆ **Kits de 25 determinaciones** en empaques individuales.
- ◆ Entrega **inmediata.**



ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar

## >>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## >>> CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: Yamilé Quintero Sierra.

Curación de datos: Yamilé Quintero Sierra.

Análisis formal: Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Carlos Hernández Padrón, Adrián Romero González.

Investigación: Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Carlos Hernández Padrón, Adrián Romero González.

Metodología: Yamilé Quintero Sierra.

Supervisión: Yamilé Quintero Sierra.

Redacción – borrador original: Yamilé Quintero Sierra.

Redacción – revisión y edición: Yamilé Quintero Sierra, Carlos Hernández Padrón.

## >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: William's Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill. 2021. p. 2845-3017.

2. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda MD: National Cancer Institute. 2019. [Based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020] [acceso 08/08/2022]. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/)

3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192

4. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;93(10):1267-91. DOI: 10.1002/ajh.25214

5. Döhner H, Estey E, Grmiwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196

6. Cerrano M, Passet M, Vasseur L, Hirsch P, Thomas X, Quentin S, et al. Prognostic Impact of Clonal Diversity in Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy (IC). *Blood*. 2019;134(Suppl1):2700. DOI: 10.1182/blood-2019-127475

7. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*.

2009;361(13):1249-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0904544.  
8. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-48. DOI: 10.1056/NEJMoa0901409

9. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3832-41. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361410

10. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125:3878-85. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.

11. Hernández C, Nuñez A, Rodríguez Y, Carnot J, Chávez R, Moya I. Primer caso de leucemia mieloide aguda tratado en Cuba con altas dosis de antraciclinas en la inducción. *Rev Cubana Med*. 2012 [acceso 08/08/2022];51(2):197-204..

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232012000200011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000200011&lng=es).

12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

13. Dolatkah R, Jam EI, Nikanfar A, Esfahani A, Chavooshi SH, Nejati B, et al. Outcome analysis of acute myeloid leukemia patients treated with high dose daunorubicin. *Biomed Res Ther*. 2019;6(9):3347-5. DOI: 10.15419/bmrat.v6i9.562

14. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):46-51. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.003

15. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Hematol Mex*. 2018 [acceso 11/03/2023];19(1):24-40.

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>

16. Abar L, Sobiecki JG, Cariolou M, Nanu N, Vieira AR, Stevens Ch, et al. Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Ann Oncol*. 2019;30(4):528-41. DOI: 10.1093/annonc/mdz045

17. Mazzeo L, Botteri E, Matthews A, Gatti E, Di Salvatore D, Bagnardi V, et al. Obesity is a risk factor for

acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica*. 2020;105(6):1559-66. DOI: 10.3324/haematol.2019.223925

18.Vaezi M, Bahar B, Mousavi A, Yaghmai M, Kasaeian A, Souri M, et al. Comparison of 60 and 80mg/m<sup>2</sup> of daunorubicin in induction therapy of acute myeloid leukaemia. *Hematol Oncol*. 2017;35(1):101-5. DOI: 10.1002/hon.2236

19.Paras G, Othus M, Schonhoff K, Shaw C, Sorror M, Halpern AB, et al. Effect of ECOG performance status on outcomes in patients with acute myeloid leukemia and other high-grade myeloid neoplasms. *Leukemia*. 2023;37(1):231-34. DOI: 10.1038/s41375-022-01745-4

20.Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3832-41. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361410



## La solución en Hematología



**Swelab** Alfa Plus  
Sampler  
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



**exigo** H400  
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA



## Redes neuronales para predecir índice de masa corporal según estatura y circunferencia de cintura

>>> Este estudio evalúa cómo utilizar redes neuronales tipo perceptrón multicapa para predecir el índice de masa corporal (IMC) a partir de la estatura y la circunferencia de cintura en adultos. Los resultados muestran que estas redes pueden predecir el IMC con una buena precisión.

### >>> AUTORES

Alberto Guevara Tirado<sup>1\*</sup>

1 Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

Correspondencia: albertoguevara1986@gmail.com

Fuente: *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2025;54(1):e025075908

### >>> RESUMEN

**Introducción:** El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de riesgo de sufrir enfermedades asociadas al exceso de grasa corporal.

**Objetivo:** Evaluar la red neuronal como predictor del IMC según estatura y circunferencia de cintura. **Métodos:** Estudio analítico, transversal de 2004 adultos venezolanos pertenecientes al estudio de prevalencia del síndrome metabólico de la ciudad de Maracaibo. Las variables fueron IMC, estatura y circunferencia de la cintura. Se utilizaron redes neuronales tipo perceptrón multicapa, evaluada mediante gráficos de dispersión, curva característica operativa de receptor y tablas de clasificación.

**Resultados:** Para el IMC cuantitativo, el error relativo fue de 0,191 y 0,180 en el entrenamiento y las pruebas, respectivamente. Para las categorías del IMC, el

porcentaje de predicciones incorrectas en el entrenamiento y las pruebas fueron del 25,50 % y 20,80 %, respectivamente. La red neuronal desarrollada para predecir cuantitativamente el IMC a partir de la altura y la circunferencia de la cintura tuvo un coeficiente R<sup>2</sup> de 0,812 y cualitativamente, un área bajo la curva de 0,968, 0,919, 0,844 y 0,950 para bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente. La red neuronal para predecir las categorías del IMC tuvo porcentajes de predicciones correctas de 37,50 %, 74 %, 79,80 % y 84,40 % para bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente.

**Conclusiones:** El uso de redes neuronales tipo perceptrón multicapa es eficiente para predecir el IMC cuantitativa y cualitativamente a partir de la estatura y la circunferencia de cintura.

**Palabras clave:** circunferencia abdominal; estatura; índice de masa corporal; peso corporal; redes neurales de la computación; toma de decisiones asistida por computador.

### >>> INTRODUCCION

El índice de masa corporal (IMC) es una herramienta utilizada para determinar si una persona tiene un peso saludable en relación con su altura, aunque presenta limitaciones para estimar la adiposidad

abdominal.(1) Es una medida objetiva que requiere el uso de una báscula y un tallímetro. Un IMC elevado se ha asociado con resistencia a la insulina(2) y cáncer,(3) ya que un IMC superior a 30 aumenta 5 veces el número de células progenitoras en sangre y favorece la tumorigénesis.(4) También incrementa el riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión y dislipidemia,(5) apnea obstructiva del sueño,(6) reflujo gastroesofágico,(7) y problemas reproductivos.(8) Es una medida ampliamente utilizada en salud pública, para estimar la prevalencia de sobrepeso y obesidad a escala mundial, las cuales afectan a casi 2 mil millones de personas(9) y aproximadamente al 53,50% de los adultos venezolanos.(10)

Para calcular el IMC se necesita una balanza para medir el peso corporal y un tallímetro, para medir la estatura. Sin embargo, en algunas situaciones, como la incapacidad para mantenerse de pie o la falta de balanzas adecuadas, puede ser difícil obtener estas mediciones. En este contexto, el uso de redes neuronales artificiales está ganando popularidad en las ciencias de la salud, debido a su potencial para generar modelos predictivos que complementen las decisiones clínicas y de investigación.(11)

El objetivo de esta investigación es evaluar el uso

de redes neuronales como predictor del IMC basado en la estatura y la circunferencia de cintura.

## >>> MÉTODOS

### *Diseño*

Estudio analítico y de corte transversal proveniente de una plataforma de acceso abierto (<https://f1000research.com/>). La base de datos secundaria forma parte del estudio de prevalencia del síndrome metabólico de la ciudad de Maracaibo (MMSPS), Venezuela.(12)

### *Sujetos*

La base de datos secundaria incluyó a 2004 adultos venezolanos (1050 hombres y 904 mujeres) de 18 años en adelante, residentes en la ciudad de Maracaibo, Venezuela. No se aplicaron criterios de exclusión, ni se realizaron procesos de muestreo o aleatorización, ya que se utilizó la totalidad de los encuestados de la base de datos.

La información fue recopilada a través de



# LABORATORIO ACREDITADO

## Símbolo de Garantía de Calidad

MA3

La Fundación Bioquímica Argentina certifica que el Laboratorio cuyos datos figuran al pie ha cumplimentado satisfactoriamente las Normas del Manual (MA3) vigente del Programa de Acreditación de Laboratorios (PAL) por lo que se expide el presente CERTIFICADO de ACREDITACION.

**MEG@NALIZAR**  
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
- Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsiantes ● Inmunosupresores
- Serología
- Análisis Veterinarios

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo  
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad  
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza,  
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día



historias clínicas, donde también se evaluaron antecedentes médicos y familiares de enfermedades cardiovasculares y endocrino-metabólicas.

Las características de la población estudiada presentaron una distribución amplia en las variables evaluadas; reflejan una muestra diversa en términos de composición corporal. El IMC que se utilizó para evaluar la relación entre el peso y la estatura de los participantes, mostró valores mínimos y máximos de 14,22 y 68,80, respectivamente. La media del IMC fue de 28,31, con una desviación estándar (DS) de 6,23, lo que indicó una variabilidad considerable.

En cuanto a la estatura, los participantes tuvieron alturas que oscilaron entre 1,35 y 1,95 metros. La media fue de 1,64 metros y la DS de 0,09, lo que sugirió que la mayoría se encontraba dentro de un rango típico para la población general, aunque se observaron algunos casos extremos. El perímetro de cintura (CC), considerado un indicador importante de la distribución de grasa abdominal y un predictor de riesgo metabólico, varió entre 58 y 184 cm. La media fue de 94,64 cm y la DS de 15,28, lo que evidenció diferencias significativas entre los participantes en términos de adiposidad central. Finalmente, el peso corporal presentó valores que fluctuaron entre 36,40 y 126 kg, con una media de 76,49 kg y una DS de 19,69.

### *Variables*

La variable dependiente fue el IMC, calculado mediante la fórmula de Quetelet. Además, esta variable se analizó con la escala de IMC del Centro de Control de Enfermedades (CDC), que clasifica a los individuos en categorías cualitativas: bajo peso ( $< 18,4 \text{ kg/m}^2$ ), peso normal ( $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>(13)</sup>

Las variables independientes incluyeron la estatura (en centímetros), medida con una cinta métrica vertical, y la circunferencia de cintura (en centímetros), medida con una cinta métrica plástica en puntos equidistantes entre la cresta costal e ilíaca. Los adultos evaluados estaban descalzos, en posición erguida, con ropa ligera y la cabeza recta.

### *Procedimiento*

La información fue recopilada a partir de una base de datos secundaria del repositorio de datos abierto F1000Research. Los datos de interés para la investigación (IMC, CC y estatura, fueron estudiados mediante el programa IBM-SPSS v. 25, mediante el análisis de redes neuronales, perceptrón multicapa. En los ajustes del perceptrón, se colocó como variable dependiente al IMC cuantitativo (derivado de la fórmula de Quetelet) y el IMC cualitativo (basado en la clasificación de CDC), mientras

que como variables independientes se colocaron la estatura y la circunferencia de cintura. Los valores de hiperparámetros fueron seleccionados automáticamente por el perceptrón multicapa. Se activó la opción de guardar las categorías y valores pronosticados, para cada variable dependiente.

### *Procesamiento*

Se utilizaron tablas para la estadística descriptiva; se obtuvieron frecuencias absolutas, así como medidas de tendencia central y de dispersión. La prueba de hipótesis fue realizada mediante regresión lineal múltiple; la hipótesis nula ( $H_0$ ) establece que no hay relación significativa entre las variables independientes (circunferencia de cintura y estatura) y la variable dependiente (IMC); mientras que, la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) sugiere que sí existe una relación significativa ( $p < 0,05$ ).

Las redes neuronales perceptrón multicapa es una arquitectura análoga a las neuronas biológicas, capaz de resolver problemas no linealmente separables, gracias a su estructura de múltiples capas; modela relaciones no lineales entre los datos de entrada y salida. Como clasificadores, son flexibles, adaptables y manejan diferentes tipos de datos. Al tener múltiples capas de neuronas, se considera una técnica de aprendizaje profundo que permite modelar relaciones complejas y aprender representaciones de características más abstractas en los datos, con la capacidad de aproximar cualquier relación no lineal entre los datos de entrada y salida; representa una amplia variedad de funciones. La red neuronal fue entrenada para predecir el IMC a partir de la estatura y la circunferencia de cintura.

El resultado cuantitativo del IMC predicho por el perceptrón se contrastó con los valores del IMC obtenido con la fórmula de Quetelet, en un gráfico de dispersión de puntos para observar si la distribución de los datos obtenidos era homogénea. Asimismo, se incluyó el coeficiente de determinación  $R^2$ , que evalúa la precisión con la que un modelo estadístico predice un resultado,<sup>(14)</sup> así como la curva de característica operativa del receptor (COR), con área bajo la curva (AUC), para evaluar la capacidad predictiva del modelo de red neuronal.

La validación del modelo entrenado con la población venezolana se realizó utilizando datos adicionales de diferentes bases de datos nacionales. Primero, se incorporaron 4363 registros de estatura y circunferencia de cintura de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de México. Posteriormente, se añadieron 11 918 registros de la Encuesta Nacional Demográfica de Salud (ENDES) de Perú. Se crearon 2 gráficos de dispersión que incluyeron el coeficiente de determinación  $R^2$ , correspondiente a los valores pronosticados de las bases de datos de cada país.

Los hallazgos se midieron con un valor de  $p$  significativo menor de 0,05 con un intervalo de confianza del 95 %. El análisis se realizó con el programa IBM-SPSS v. 25.

### Aspectos bioéticos

La base de datos provino del repositorio de datos abierto F1000Research (<https://f1000research.com/>), de acceso abierto, por lo que no se requirió de autorizaciones de uso o comités de ética. La investigación se desarrolló en base a una fuente secundaria, así como el carácter reservado de la información personal de la unidad de análisis (los encuestados). Se respetó lo establecido en las normas de Helsinki. Las bases de datos, incluidos los archivos complementarios, están disponibles en el siguiente enlace: <https://f1000research.com/articles/6-1337/v1#DSO>

## >>> RESULTADOS

Los resultados del modelo muestran que la constante es 12.659 ( $p < 0,001$ ), la circunferencia de cintura tiene un coeficiente de 0,375 ( $p < 0,001$ ) y la estatura tiene un coeficiente de -12,078 ( $p < 0,001$ ), lo que indica que ambos factores tienen un impacto significativo en el IMC. Se concluye que tanto la circunferencia de cintura como la estatura influyen significativamente en el IMC (tabla 1).

>> Tabla 1. Modelo de regresión lineal múltiple para la asociación de la circunferencia de cintura y estatura con el IMC

IMC cuantitativo			IMC cualitativo		
Entrenamiento (n= 1416)	Error de suma de cuadrados	135,206	Entrenamiento (n= 1412)	Error de entropía cruzada	862,315
	Error relativo	0,191		Porcentaje de pronósticos incorrectos	25,50 %
	Regla de parada utilizada	1 paso (s) consecutivo (s) sin disminución del error		Regla de parada utilizada	1 paso (s) consecutivo (s) sin disminución del error
	Tiempo de entrenamiento	0:00:00.10		Tiempo de entrenamiento	0:00:00.17
Prueba (n= 588)	Error de suma de cuadrados	46,435	Prueba (n= 592)	Error de entropía cruzada	301,042
	Error relativo	0,180		Porcentaje de pronósticos incorrectos	20,80 %

Se realizaron 2 estimaciones del IMC, una cuantitativa, con un error relativo de 0,191 y 0,180 en el entrenamiento y prueba, respectivamente, así como un error de suma de cuadrados de 135,206 en el entrenamiento, y 46,435 en la prueba. Para la estimación cualitativa de las categorías del IMC de la CDC, el porcentaje de pronósticos incorrectos en el entrenamiento y prueba fueron 25,50 % y 20,80 %, respectivamente, con un error de entropía cruzada de 862,315 en el entrenamiento, y de 301,042 en la prueba (tabla 2).

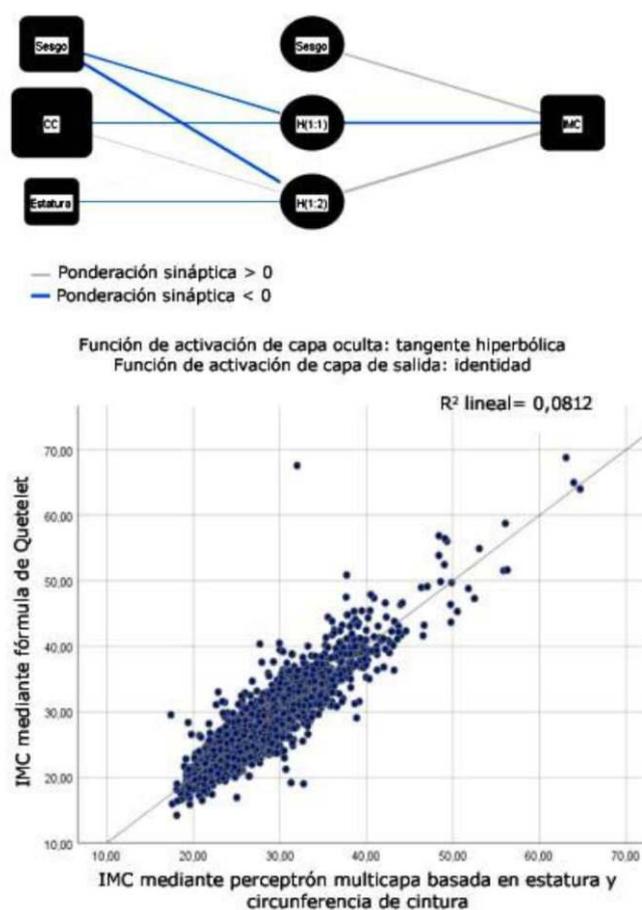
>>> Tabla 2. Resumen del modelo de red neuronal para IMC cuantitativo y cualitativo según IMC obtenido mediante redes neuronales tipo perceptrón multicapa

Modelo	B	IC95 %	p	Desviación estándar del error
(Constante)	12,659	10,570 - 14,748	< 0,001	1,065
CC	0,375	0,366 - 0,383	< 0,001	0,004
Estatura	-12,078	-13,770 - -10,786	< 0,001	0,659

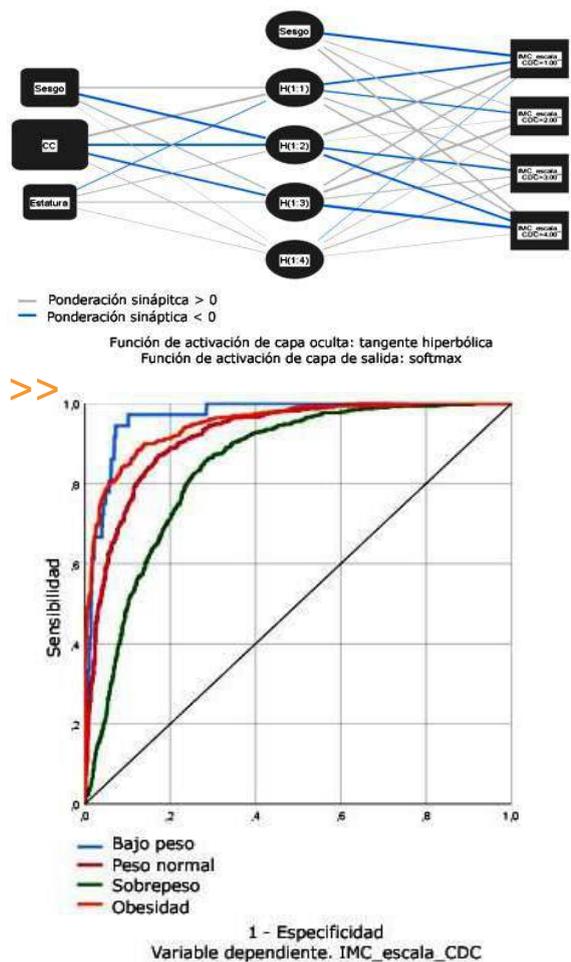
CC: circunferencia de cintura.

La red neuronal desarrollada para determinar cuantitativamente el IMC a partir de la estatura y circunferencia de cintura tuvo 1 capa de entrada con 2 unidades, 1 capa oculta con 2 unidades, y una capa de salida con 1 unidad. La función de activación de capa oculta fue mediante tangente hiperbólica, mientras que la función de salida fue identidad. El gráfico de dispersión tuvo una distribución mayormente homogénea, con un coeficiente  $R^2$  de 0,812, lo que implica que 82 % de la variación de la puntuación de IMC de la fórmula de Quetelet puede ser explicado, mediante el IMC predicho por el perceptrón multicapa, a partir de la estatura y circunferencia de cintura (Figura 1).

>> Figura 1. Estructura de red neuronal tipo perceptrón multicapa y gráfico de dispersión con coeficiente  $R^2$  para la predicción de IMC cuantitativo, según estatura y circunferencia de cintura.



>> Figura 2. Estructura de red neuronal tipo perceptrón multicapa y AUC para la determinación cualitativa de categorías de IMC de la CDC basado en el IMC obtenido mediante estatura y circunferencia de cintura.



>> Tabla 3 - Porcentajes de pronósticos correctos del perceptrón multicapa para categorías de IMC según la CDC

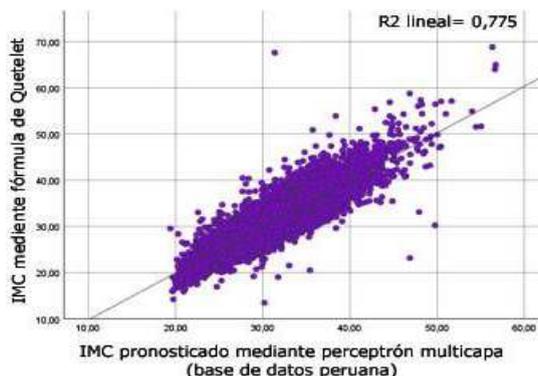
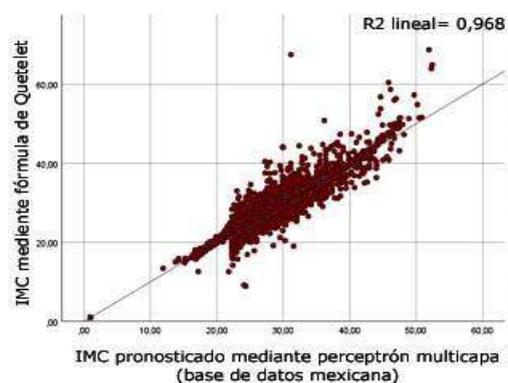
Categorías de IMC según perceptrón multicapa		IMC cualitativo según categorías de la CDC				
		Bajo peso	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad	(%)
Entrenamiento	Bajo peso	4	23	1	-	14,30
	Peso normal	1	306	102	5	73,90
	Sobrepeso	1	69	365	66	72,90
	Obesidad	-	4	88	377	80,40
Prueba	Bajo peso	3	5	-	-	37,50
	Peso normal	1	114	37	2	74,00
	Sobrepeso	-	21	158	19	79,80
	Obesidad	-	-	31	168	84,40

El modelo entrenado a partir de la población venezolana se probó, añadiendo 4363 datos de estatura y circunferencia de cintura de una base de datos mexicana, correspondiente a la ENSANUT. Se encontró un valor R2 de 0,968, lo que indica que el 97 % de la variación del IMC de la fórmula de Quetelet pudo ser explicada con el modelo basado en circunferencia de cintura y estatura. También se probó añadiendo 11 918 datos de estatura y circunferencia de cintura de la base de datos peruana de la ENDES. Se encontró un valor R2 de 0,775, lo que indica que el 78 % de la variación del IMC de la fórmula de Quetelet pudo ser explicado con el modelo de IMC basado en circunferencia de cintura y estatura (Figura 3).

>> Figura 3. Modelo de regresión lineal múltiple entre el IMC de la fórmula de Quetelet, y el IMC pronosticado mediante perceptrón multicapa, incluyendo una base de datos peruana y una base de datos mexicana.

La estructura de la red neuronal tipo perceptrón multicapa, para determinar cualitativamente las categorías del IMC propuestas por la CDC, tuvo 1 capa de entrada con 2 unidades, 1 capa intermedia con 4 unidades, y una capa de salida con 4 unidades. La función de activación de la capa oculta fue mediante tangente hiperbólica, mientras que la de salida fue softmax. Asimismo, en el análisis COR, el AUC del modelo fue de 0,968 para bajo peso, 0,919 para peso normal, 0,844 para sobrepeso, y 0,950 para obesidad, lo que indica que el modelo de red neuronal tiene una capacidad de predicción sobresaliente (Figura 2).

La red neuronal basada en estatura y circunferencia de cintura, diseñada para predecir las categorías de IMC de la CDC, en la fase de prueba, tuvo un bajo porcentaje de pronósticos correctos para predecir bajo peso (37,50 %), tuvo un 74 % de pronósticos correctos para peso normal, así como un 79,80 % y 84,40 % para sobrepeso y obesidad, respectivamente (tabla 3).





# I·dOne

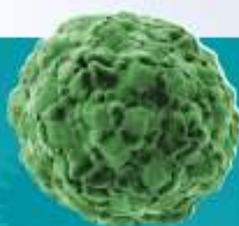
**Identificación de microorganismos en un minuto**

Equipo para espectroscopía de masa con tecnología ATR-FTIR

Biblioteca a consultar que es actualizable de 56 organismos identificables que cubren el 95% de las especies clínicamente relevantes



- Sin reactivo
- Sin pretratamiento de muestra
- Interfaz amigable
- Procedimiento de limpieza fácil
- Solución de referencia para el monitoreo de señales instrumentales, evitando la interferencia del equipo
- Sin mantenimiento mecánico



**BG ANALIZADORES**  
Buenos Aires  
Aróoz 86  
C1414DPB | CABA | Argentina  
Tel.: +54 11 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

**Bahía Blanca**  
San Luis 63  
8000 | Bahía Blanca | Argentina  
Tel.: +54 9 291 441 9072  
bgabb@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

**Neuquén**  
Santa Cruz 1529  
8300 | Neuquén | Argentina  
Tel.: +54 299 447 1385  
bganqn@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

Se observó que el uso de redes neuronales simples tipo perceptrón multicapa, basadas en la estatura y la circunferencia de cintura (CC), tuvo una alta capacidad para predecir los valores cuantitativos del IMC según la fórmula de Quetelet, así como para categorizar el IMC de acuerdo con la clasificación del CDC. No se encontraron antecedentes bibliográficos que exploren el uso de redes neuronales para determinar el IMC utilizando otras medidas antropométricas. El estudio más cercano fue realizado por Kurisi K y otros,(15) quienes utilizaron redes neuronales artificiales convolucionales, para predecir el peso mediante electrocardiogramas de 12 derivaciones en pacientes con anorexia nerviosa.

La red neuronal diseñada para determinar el IMC cuantitativamente mostró un coeficiente R2 superior al 80 %, lo que indica que los resultados pueden ser cercanos, pero no idénticos al uso tradicional de la balanza y el peso corporal. Por otro lado, la red neuronal diseñada para categorizar el IMC según la clasificación del CDC tuvo un desempeño pobre para detectar casos de bajo peso, pero mostró una adecuada capacidad para detectar el peso normal y una mayor capacidad para pronosticar correctamente casos de sobrepeso y obesidad. Por lo tanto, esta red neuronal no sería recomendable para categorizar pacientes con trastornos o enfermedades que cursen con pérdida de peso corporal, aunque podría ser útil para descartar la presencia de sobrepeso y obesidad.

El modelo entrenado con la población venezolana mostró un excelente ajuste al ser probado con datos de la ENSANUT de México, obtuvo un coeficiente R2 de 0,968, lo que indica que el 97 % de la variabilidad del IMC calculado mediante la fórmula de Quetelet, pudo ser explicada por el modelo basado en la circunferencia de cintura y la estatura. Al probarse con datos de la ENDES de Perú, el modelo obtuvo un coeficiente R2 de 0,775, que explica el 78 % de la variabilidad del IMC, lo que sugiere un buen ajuste, aunque menor en comparación con los datos mexicanos, posiblemente debido a diferencias en las características de las poblaciones o en la calidad de los datos.

Aunque las balanzas (mecánicas y digitales) son el instrumento principal para determinar el peso corporal, necesario para calcular el IMC según la fórmula de Quetelet, el uso de esta red neuronal entrenada puede ser relevante en ciertas condiciones: no requiere la obtención del peso corporal y solo necesita una cinta métrica, podría ser aplicable cuando la medición del peso corporal con balanza sea difícil en individuos con incapacidad para la bipedestación, como personas con paraplejía, diplejía, hemiplejía, cuadriplejía, trastornos osteomioarticulares, en rehabilitación física, pacientes hospitalizados, pacientes en sillas de ruedas, entre otros. Esto facilitaría la reducción de la carga física y mental para el personal de enfermería o cuidadores, al movilizar a pacientes postrados.(16)

También podría ser útil en pacientes que pueden ponerse de pie, pero tienen una capacidad limitada para mantenerse en esa posición, como aquellos con debilidad física, especialmente adultos mayores o con enfermedades crónicas debilitantes, así como personas con bipedestación conservada, pero sin capacidad para seguir instrucciones para las mediciones, como en pacientes con trastornos mentales. Además, podría ser relevante en zonas de bajos recursos socioeconómicos, donde las balanzas mecánicas o digitales no sean accesibles, o donde las balanzas diseñadas para pacientes postrados, no estén disponibles debido a su alto costo. Esta red neuronal tuvo la ventaja de ser fácilmente implementable, con mínimos conocimientos para el manejo de la introducción de datos en el programa IBM-SPSS, lo que evita la necesidad de calculadoras o conexión a internet y permite mantener un registro de los pacientes evaluados.

Entre las limitaciones del estudio se encontró que la información provino de una base de datos secundaria, lo que podría introducir sesgos de información y clasificación. Se requieren investigaciones adicionales para evaluar la posibilidad de usar esta red neuronal entrenada como un método indirecto de estimación del IMC en las situaciones previamente planteadas. Aunque el coeficiente R2 fue elevado al estimar el IMC cuantitativo, según la fórmula de Quetelet, esto significa que los resultados se acercan, pero no son idénticos a la medición directa del peso corporal para obtener el IMC, por lo que su uso debe quedar a criterio del personal de salud según el contexto o circunstancia del sujeto a evaluar. De manera similar, en cuanto a la clasificación del IMC, esta red neuronal no tuvo una capacidad adecuada para identificar casos de bajo peso, siendo más eficiente para detectar sobrepeso y obesidad, por lo que su uso debe evitarse en pacientes con posible desnutrición o malnutrición que cursen con pérdida de peso.

El uso de redes neuronales tipo perceptrón multicapa fue eficiente para predecir el IMC cuantitativa y cualitativamente, a partir de la estatura y la circunferencia de cintura en una población de Maracaibo, Venezuela. El uso de esta herramienta de predicción puede ser beneficioso para su aplicación en personas con capacidad parcial o total para la bipedestación, aunque se requiere ampliar esta investigación hacia este tipo de pacientes.

### >>> CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no existen conflictos de interés.

### >>> CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Autor único.

## >>> DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Datos disponibles en <https://f1000research.com/>, con la denominación "Data for the study 'Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population", disponible en: <http://dx.doi.org/10.5256/f1000research.12170.d171840>. Son accesibles según los términos de licencia Creative Commons CC0 1.0.

## >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and limitations of the body mass index (BMI) to assess adult obesity [Internet]. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(6):757. DOI: 10.3390/ijerph21060757
2. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications [Internet]. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3611–6. DOI: 10.2147/dmso.s275898
3. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and cancer: Existing and new hypotheses for a causal connection [Internet]. *EBioMedicine*. 2018;30:14–28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.022
4. Bellows CF, Zhang Y, Chen J, Frazier ML, Kolonin MG. Circulation of progenitor cells in obese and lean colorectal cancer patients [Internet]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(11):2461–8. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-11-0556
5. Held C, Hadziosmanovic N, Aylward PE, Hagström E, Hochman JS, Stewart RAH, et al. Body mass index and association with cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease – A STABILITY substudy [Internet]. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e023667. DOI: 10.1161/jaha.121.023667
6. Leppänen T, Kulkas A, Mervaala E, Töyräs J. Increase in body mass index decreases duration of apneas and hypopneas in obstructive sleep apnea [Internet]. *Respir Care*. 2019;64(1):77–84. DOI: 10.4187/respcare.06297
7. Vaishnav B. Gastroesophageal reflux disease and its association with body mass index: Clinical and endoscopic study [Internet]. *J Clin Diagn Res*. 2017; DOI: 10.7860/jcdr/2017/24151.9562

8. Zhu L, Zhou B, Zhu X, Cheng F, Pan Y, Zhou Y, et al. Association between body mass index and female infertility in the United States: Data from national health and nutrition examination survey 2013–2018 [Internet]. *Int J Gen Med*. 2022;15:1821–31. DOI: 10.2147/ijgm.s349874

9. CDC. Adult BMI calculator [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2024. [acceso: 26/09/2024]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/english\\_bmi\\_calculator/bmi\\_calculator.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/english_bmi_calculator/bmi_calculator.html)

10. Overweight and obesity: prevalence Venezuela 2010–2022 [Internet]. Statista. 2023. [acceso: 26/09/2024]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1466625/overweight-obesity-prevalence-venezuela/>

11. Bikkur T. Multi-layered deep learning perceptron approach for health risk prediction [Internet]. *J Big Data*. 2020;7(1):[aprox. 24 p.]. DOI: 10.1186/s40537-020-00316-7

12. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population [Internet]. *F1000Res*. 2018; 6:1337. DOI: 10.12688/f1000research.12170.3

13. Nuttall FQ. Body mass index: Obesity, BMI, and health A critical review [Internet]. *Nutr Today*. 2015;50(3):117–28. DOI: 10.1097/nt.0000000000000092

14. Alexander DLJ, Tropsha A, Winkler DA. Beware of R2: Simple, unambiguous assessment of the prediction accuracy of QSAR and QSPR models [Internet]. *J Chem Inf Model*. 2015;55(7):1316–22. DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00206

15. Kurisu K, Yamazaki T, Yoshiuchi K. Predicting extremely low body weight from 12-lead electrocardiograms using a deep neural network [Internet]. *Sci Rep*. 2024 [acceso: 26/09/2024];14(1):1–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-55453-3>

16. Freitag E, Edgecombe G, Baldwin I, Cottier B, Heland M. Determination of body weight and height measurement for critically ill patients admitted to the intensive care unit: A quality improvement project [Internet]. *Aust Crit Care*. 2010;23(4):197–207. DOI: 10.1016/j.aucc.2010.04.003



## Kits Elisa para el área de Gastroenterología

- Adalimumab  
(Drug Level, Free and Total ADA)
- Infliximab  
(Drug Level, Free and Total ADA)
- Diamineoxidase  
(DAO)
- GABA  
(Stool)
- Elastase

- Histamine  
elimination ratio  
(HERO)
- Zonulin  
(Stool, Serum)
- α1-Antitrypsin
- Calprotectin  
(MRP8/14)

PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

info@diagnosmed.com  
promocion2@diagnosmed.com  
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas  
www.diagnosmed.com





# El estrés y sus repercusiones psico-neuroendocrino-inmunológicas

>>> Esta revisión destaca cómo el estrés afecta el organismo, especialmente el sistema inmunológico, y su relevancia en la comprensión de enfermedades relacionadas con la respuesta estresante.

## >>> AUTORES

Pablo Felipe Avilleira Torres<sup>1</sup>, Melissa Maura Agüero Mayor<sup>1</sup>, Milagros Lisset León Regal<sup>1</sup>, Jacqueline Zamora Galindo<sup>1</sup>, Cynthia Olivia Morales Pérez<sup>1</sup>, Judenis Colls Cañizares<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Correspondencia: milagros-ucmcf@ucm.cfg.sld.cu

Fuente: Revista Finlay 2025 Ago 24, 15(0).

<https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1471>

## >>> RESUMEN

El estrés presenta mecanismos fisiológicos desencadenados con un amplio sistema de acción que abarca un gran número de sistemas dentro del organismo y constituye el fundamento teórico de una importante rama de la ciencia, la psico-neuroendocrino-inmunología. La investigación realizada tuvo como objetivo explicar los mecanismos desencadenados como respuesta al estrés y vincular este proceso con la psico-neuroendocrino-inmunología. Se consultaron 23 fuentes bibliográficas, a las que se obtuvo acceso mediante los gestores de la red de informática. El estrés constituye un ejemplo de integración entre diferentes sistemas del organismo. En su integración, la respuesta al estrés agudo es de naturaleza protectora y adaptativa. La respuesta al estrés crónico produce un desbalance bioquímico con alteraciones inmunosupresoras

que conducen a enfermedades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares.

**Palabras clave:** estrés postraumático, trastornos de estrés traumático agudo, psicoimmunología, neuro-psicoendocrinología

## >>> INTRODUCCIÓN

Las primeras narraciones de padecimientos relacionados con el estrés se pueden encontrar en piezas clásicas de la literatura como La Ilíada, Las cartas de Cicerón a sus amigos, en La epopeya de Gilgamesh y en múltiples obras shakesperianas, como: Macbeth y Hamlet, donde el trauma causado ante la muerte de un ser querido crea estados de estrés insostenibles para los protagonistas.<sup>(1)</sup>

Con posterioridad aparece la narración fascinante en el Diario de Samuel Pepys acerca del terrible incendio de la ciudad de Londres en 1666 que dejó su huella psicológica en todos aquellos expuestos a la tragedia, por tanto, se puede afirmar que, los trastornos por estrés han estado presentes desde los inicios de la historia de la Humanidad. Generalmente mediados por las contradicciones de diferente carácter que han surgido en las diferentes épocas del ser humano y en su desarrollo. Los relatos iniciales acerca de cómo el estrés afectó al ser humano se remontan a recuentos históricos de la literatura mundial más antigua. En

la actualidad, se define al estrés, como un padecimiento de integración en el cual se vinculan gran número de sistemas como son: el nervioso, el endocrino y el sistema inmune.(1)

En cuanto a su aparición como entidad clínica ante los ojos del mundo, su primera descripción fue hecha durante la Guerra Civil estadounidense, cuando los soldados caídos en combate, así como allegados de la tropa que vivían estos momentos de angustia, desarrollaban un síndrome particular que consistía principalmente en la presencia de alteraciones del sistema cardiovascular, que recibió el nombre de "corazón del soldado". Se creía que era principalmente de etiología cardio-neurológica y presentaban síntomas como: debilidad generalizada, palpitations, taquicardia, sudoración y fatiga física.(1)

En los años sesenta y setenta del siglo pasado, los veteranos de la guerra de Vietnam desarrollaron trastornos relacionados con los traumas y pérdidas humanas en combate, con importantes limitaciones e incapacidades para su funcionamiento en la vida cotidiana. Presentaban reexperimentaciones del trauma vivido más de una década antes y los describían como si estuviera sucediendo realmente. Su aparición era directamente proporcional con la gravedad del factor estresante, desde la muerte de la tropa hasta haber sido capturado y encarcelado como prisionero de guerra.(1)

Dichos antecedentes constituyeron la base para que a inicios del siglo XX científicos de renombre comenzaran a realizar investigaciones relacionadas con el estrés y la respuesta a este fenómeno, en diferentes situaciones desencadenantes lo cual tiene su origen en 1915 con las figuras de Walter Cannon y años después Hans Selye. Walter Cannon, fisiólogo y considerado uno de los padres de la fisiología del estrés, analizó la respuesta del animal dentro del laboratorio de experimentación ante una situación de amenaza o presión externa y en obras como: Cambios corporales en situaciones de dolor, hambre, temor y rabia, explica en forma detallada que, la respuesta del organismo frente al estrés permite reaccionar ante una situación de amenaza o emergencia con todo el potencial físico, superar el peligro y lograr un proceso de adaptación frente a las circunstancias que nos rodean, lo cual se conoce, además, como síndrome de lucha o huida.(1)

En el año 1911 Walter Cannon, estudió las relaciones entre emociones, fisiología y salud. Esta figura entendía que debía haber un equilibrio mental y físico en todo el organismo y en 1929, creó el término homeostasis. Cannon estudió en animales la relación y efecto entre las emociones y las percepciones en el sistema nervioso autónomo, describió la reacción de ataque o huida como respuesta involuntaria ante un entorno adverso. El investigador desarrolló, en conjunto con su estudiante Phillip Bard, el modelo sobre las



## La solución en Hematología



**MYTHIC 22 AL**  
5 Diff · Autosampler · Bioseguridad



**MYTHIC 22 OT**  
5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros



REACTIVOS  
ORIGINALES  
ORPHÉE

**MYTHIC 60**  
5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros

emociones conocido como la Teoría Cannon-Bard que plantea la simultaneidad de las emociones y de las respuestas corporales asociadas.(1)

Este principio de homeostasis fue el concepto central en el modelo de estrés descrito por Cannon en 1932 con la publicación de su obra, *La Sabiduría del Cuerpo*, referida a la estabilidad de los sistemas fisiológicos y que ofrecía un criterio optimista sobre la capacidad del cuerpo para enfrentarse a todo tipo de agentes estresantes.(1)

Cannon preparó el terreno para gran parte del trabajo de Hans Selye, que suele ser considerado el otro padre de este campo. En la década del 1930, Selye, comienza a trabajar en el área de la endocrinología, con el estudio de la comunicación hormonal del cuerpo humano, además, inició investigaciones sobre los posibles efectos que produciría la implantación de extracto de ovario para el organismo. En el proceso de experimentación con animales, en este caso ratas, Selye, sin intención alguna sometió a los roedores a situaciones de estrés disímiles. Meses después, Selye, examinó las ratas y descubrió algo extraordinario: tenían úlceras pépticas, las glándulas suprarrenales muy grandes y los tejidos del sistema inmunitario reducidos, de lo cual le atribuyó como responsable al extracto ovárico.(1)

Es por ello que establece un grupo de control basado en ratas a las que inyectaba diariamente una solución salina, en vez del extracto, pero a las que igualmente sometía a situación de estrés importante sin intencionalidad ninguna. Al analizar a dicho grupo, luego de algún tiempo, obtuvo resultados idénticos a los anteriormente planteados. Concluyó entonces, que los efectos obtenidos nada tenían que ver con el extracto de ovario. Quizá los cambios en el cuerpo de las ratas eran una especie de respuesta no específica del organismo a una situación general desagradable producida en este caso por Selye. Para comprobarlo, puso algunas en el tejado del edificio de investigación, en invierno y otras en la sala de la caldera, a otras las sometió a un ejercicio obligado o a procedimientos quirúrgicos. En todos los casos halló un incremento en la incidencia de úlceras pépticas, un agrandamiento de las glándulas suprarrenales y una atrofia de los tejidos inmunitarios.(1)

Es así como surgió el término, estrés, el cual adquirió de sus conocimientos de física y que se refiere a la presión que ejerce un cuerpo sobre otro, a la fatiga de materiales. Se definieron, además, dos postulados importantes a los que englobaría con el nombre de Síndrome de Adaptación General: el cuerpo dispone de un conjunto de respuestas asombrosamente similares para un amplio grupo de agentes estresantes y en determinadas condiciones, los agentes estresantes pueden causar enfermedades.(1) Junto a lo cual desarrolló un esquema general de tres partes sobre el modo en que funciona la respuesta al estrés. En la fase inicial: de alarma, se percibe un agente estresante, salta una alarma metafórica en el cerebro que informa sobre el estado del organismo y se producen adrenalina y cortisol con el propósito de restaurar la homeostasis. El segundo estadio: adaptación o resistencia, se produce cuando se pone en marcha de forma eficaz el sistema de respuesta de estrés y se recupera el equilibrio. Cuando el estrés es prolongado, se entra en el tercer estadio, que Selye denominó: agotamiento, donde surgieron las enfermedades asociadas

al estrés agudo o crónico.(1)

Esos antecedentes constituyeron la base histórica y científica para el posterior desarrollo conceptual del estrés con un enfoque eminentemente fisiológico, hecho posible, a finales del siglo XX. A la par evolucionó, además, la psico-neuroendocrino-inmunología (PNEI) como una rama de las Ciencias Médicas que constituye un nexo de integración entre gran número de sistemas. Se apoya en la teoría de que todos los sistemas se interconectan entre sí y en la interrelación e interdependencia de todos los fenómenos del cuerpo humano. La relación entre las distintas partes del organismo debe permitirles funcionar armónicamente como un todo y en permanente interconexión con el medio en que se desarrollan. Este enfoque sistémico se orienta a descubrir la naturaleza precisa de la relación entre los factores orgánicos, psicológicos y ambientales.(2) Es precisamente en esta década de los 70 cuando nace el término de psico-neuroinmunología, como resultado de un experimento realizado en la Universidad de Rochester por el psicólogo Robert Ader y el inmunólogo Nicholas Cohen que estudiaron el condicionamiento del sistema inmunológico, lo que abrió la posibilidad de influir con técnicas psicológicas, para potenciarlo o inhibirlo de acuerdo a las necesidades existentes.(3)

Todo esto unido a las cifras ofrecidas por los datos de la Asociación Americana de Psicología (APA) (por sus siglas en inglés) determinó la consideración de que el estrés es una enfermedad emergente que cada año se incrementa y se percibe de manera diferente tanto en hombres como en mujeres, que experimentan estrés con mayor frecuencia en comparación con los hombres. En América Latina, el estrés laboral es un factor psicosocial considerado como una epidemia de la vida laboral moderna, que podría acrecentarse debido a un deterioro en la situación laboral, ya advertido por la Organización Internacional del Trabajo (OIT), especialmente, en mujeres y jóvenes por el incremento del desempleo.(4)

Por lo anteriormente expuesto y los datos cada vez más crecientes de poblaciones sometidas a diversas situaciones de estrés, se pudo plantear la problemática que sustentó nuestra investigación: ¿cómo actúan fisiológicamente los mecanismos como respuesta ante el estrés, al tener como base la psicología y los sistemas nervioso, endocrino e inmune? El presente trabajo pretendió responder la interrogante a la luz de los conocimientos más actuales, por lo que contempló como objetivo: explicar los mecanismos fisiológicos desencadenados como respuesta ante el estrés y vincular este proceso con la psico-neuroendocrino-inmunología. Esta investigación aportará información valiosa para la vinculación básica y clínica del estudiante de medicina y a la formación integral del futuro egresado, para lo cual fue consultada la literatura nacional e internacional más actualizada, relacionada con la temática.

## >>> DESARROLLO

Varios han sido los autores que han conceptualizado, de una manera u otra, el estrés. Diversos estudios lo definen como un patrón de respuestas del organismo frente a exigencias externas, ente ellos están:

-Levi en: Preface: Stress in Organizations Theoretical

and Empirical Approaches, Oxford University Press, 1998.

-Lu, Wang, Bacolla, Zhao, Spitzer, Vasquez en: Short Inverted Repeats Are Hotspots for Genetic Instability: Relevance to Cancer Genomes. Cell Rep, 2015.

-García, Mariscalá, Gutiérrez y Ritzel en: Using Bayesian networks to analyze occupational stress caused by work demands: Preventing stress through social support, Accident Analysis and Prevention, 2013.

McGrath y Altman: en Social and psychological factors in stress, Rinehart and Winston, 1970, definieron el estrés como un desequilibrio sustancial entre la demanda y la capacidad de respuesta. Pasca y Wagner, en: Occupational Stress, Mental Health and Satisfaction in the Canadian Multicultural Workplace, Springer 2012 también lo definieron, como un estado con síntomas psicológicos, físicos o sociales, en el que para la persona es difícil establecer un enlace entre sus habilidades y las expectativas puestas en ellos.

Los autores concuerdan, en gran medida, que se considere al estrés como un proceso de adaptación del ser humano, sobre todo, un proceso de interrelación con el medio circundante, en el cual influyen gran número de factores tanto internos como externos y que determinan la aparición de disímiles manifestaciones clínicas en correspondencia con la magnitud del estrés al que se está sometido.(5)

Después de definir el estrés, es necesario preguntarse: ¿Cómo ocurre esta cascada de mecanismos fisiológicos en respuesta al estrés?

Muchos estudios han analizado la respuesta y desde las investigaciones de Walter Cannon y Hans Selye ya existían numerosos conceptos claves bien descritos. La nueva información producida por estudios científicos en neuro-endocrinología y psico-neuro-inmunología en este nuevo siglo permiten entender con mayor detalle la respuesta fisiológica del estrés, las interacciones multidireccionales entre los cuatro sistemas mencionados y sus consecuencias en la salud del individuo. Es necesario tener en cuenta que los estudios de la respuesta del estrés realizados por Cannon y Selye fueron llevados a cabo estrictamente con animales en el laboratorio de experimentación, mientras que los estudios actuales incluyen muestras con seres humanos.(6)

El estrés, emocionalmente, está caracterizado por síntomas de ansiedad, irritación, ira y cólera, preocupación, tristeza, pánico y estados de desesperanza, que son de naturaleza transitoria. El elemento principal de la respuesta emocional del estrés es de naturaleza cognitiva debido al hecho de que el estímulo externo deberá ser percibido como estresante.

El modelo descrito por Lazarus y Folkman propone que, en respuesta a un estímulo externo de naturaleza estresante, el individuo evalúa cognitivamente la posible amenaza que este evento representa: primary appraisal, y los recursos propios o capacidad para responder a dicho estímulo: secondary appraisal. Estos procesos de evaluación cognitiva, primario y secundario, determinan la forma e intensidad de la reacción emotiva en relación al estímulo

externo. Es importante mencionar que la evaluación cognitiva por parte de un individuo, generalmente, varía en dependencia de los rasgos de la personalidad, o sea, la autoeficacia percibida, según Albert Bandura, es la experiencia previa con el estímulo estresante y nivel de soporte social. Por lo tanto, la respuesta emocional del individuo puede variar, aun cuando, las condiciones de estímulos estresantes pudieran ser semejantes, según Richard Lazarus, en su Teoría de la evaluación del estrés.

Investigadores interesados en la respuesta emocional del estrés fijan su interés en eventos estresantes de carácter universal. Seleccionan situaciones de estrés que generalmente afectan psicológicamente a la gran mayoría de las personas. Entre estos tipos de eventos se encuentran las situaciones relacionadas con el divorcio, encarcelamientos, exámenes académicos, pérdida de seres queridos, cuidado permanente de familiares con discapacidad física, diagnóstico de enfermedades terminales, dificultades financieras y otras que típicamente causan distrés emocional, según refieren Spielberger y Moscoso, en su: Estudio de medición transcultural de las emociones, publicado en Revista de Psicología. Es importante indicar que, también varían estos tipos de eventos, debido a los diferentes estilos de afrontamiento y disponibilidad económica. Finalmente, merece destacarse que la respuesta emocional del estrés es básicamente de naturaleza transitoria y temporal, en todo caso se refiere a un proceso de estrés agudo.(1,7)

En la investigación realizada se profundizaron algunas nociones básicas sobre cómo se desarrolla el estrés en el organismo humano para lo cual resulta importante comprender determinados elementos primarios. Uno de estos elementos permite considerar que durante el estrés, el análisis del estresor se descompone en tres fases: recepción del estresor y filtro de las informaciones sensoriales por el tálamo, luego, programación de la reacción al estrés donde se pone en juego el córtex prefrontal (implicado en la toma de decisión, la atención, la memoria a corto plazo) y el sistema límbico por un análisis comparativo entre la nueva situación y los recuerdos: la respuesta se hará en función de la experiencia. Finalmente, ocurre la activación de la respuesta del organismo, por vía de la amígdala para la memoria emocional y el hipocampo para la memoria explícita. Esta respuesta pone en juego el complejo hipotálamo-hipofisario, así como la formación reticular y el locus coeruleus del tallo cerebral, parte del sistema nervioso autónomo (SNA), libera noradrenalina en áreas cerebrales mesolímbicas-corticales, con lo cual se incrementa la sensación de alarma e hipervigilancia. De manera paralela la rama simpática del SNA mediante los nervios espláncnicos que llegan a la médula de la glándula suprarrenal estimula la liberación de adrenalina a la sangre para incrementar la eficiencia del corazón, pulmones y vasos sanguíneos. Esta respuesta es eficaz por unos cuantos minutos, lo cual en la mayoría de los casos es suficiente para huir de un peligro o en respuesta a una condición de estrés, sin embargo, cuando la situación se prolonga más de lo normal o el gasto energético es mayor, el organismo requiere mecanismos alostáticos adicionales que dependen de la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Esto permite al organismo aprovechar reservas de energía e inhibir procesos inmunes como la inflamación para evitar la nocicepción,(8) además, el síndrome general de adaptación se descompone,

también, en tres fases: la primera es la fase de alerta. En reacción a un estresor, el hipotálamo estimula las glándulas suprarrenales, en su parte medular, para secretar la adrenalina, cuyo objetivo es suministrar la energía en caso de urgencia. Habrá entonces una serie de respuestas del organismo como: un aumento de la frecuencia cardíaca, una vasodilatación, un aumento de la vigilancia, puesta en juego también por la noradrenalina (NAD). La segunda fase es la fase de defensa o resistencia, que se activa, solamente, si el estrés se mantiene.(8)

Las glándulas suprarrenales, en la zona fasciculada, secretan, un segundo tipo de hormona, el cortisol, una hormona de naturaleza química esteroide que repercute, principalmente, en el metabolismo de los hidratos de carbono, con una poderosa acción catabólica. Este mediador químico estimula la gluconeogénesis y garantiza un efecto hiperglucemiante y, por lo tanto, el suministro de los recursos energéticos necesarios para responder a demandas persistentes del ambiente. Simultáneamente, a corto plazo, el cortisol mantiene efectos activadores sobre componentes moleculares y celulares del sistema inmunitario, preparando y alertando al organismo de posibles infecciones. Su papel, es esta vez, el de mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir los músculos, el corazón y el cerebro. Por una parte, la adrenalina suministra la energía de urgencia, por otra, el cortisol asegura la renovación de las reservas. Es una fase de resistencia, el organismo debe resistir.

La fase de agotamiento o de relajamiento se instala si la situación persiste y se acompaña de una alteración hormonal crónica con consecuencias orgánicas y psiquiátricas. Si la situación persiste todavía más, es posible que el organismo se encuentre desbordado, incluso, agotado. Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación. Como resultado el organismo estaría invadido de hormonas que tendrán un impacto negativo sobre la salud.(9)

Esta respuesta fisiológica cumple una misión protectora y es activada de forma instantánea. La respuesta del estrés, como anteriormente se mencionó, ha sido vinculada con frecuencia a ajustes neuroendocrinos, específicamente, a la activación del eje HPA, por el cual las células neurosecretoras presentes en el núcleo paraventricular del hipotálamo secretan una hormona liberadora de corticotropina (CRH) (por sus siglas en inglés), que actúa en la hipófisis anterior o adenohipófisis, promueve la síntesis y la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) (por sus siglas en inglés). Este polipéptido es liberado a la circulación periférica hasta interactuar con receptores específicos ubicados en el área fasciculada de la corteza suprarrenal y estimula la secreción de glucocorticoides (GC), el cortisol es el más significativo en seres humanos.(9) Es así que el sistema nervioso central (SNC) es especialmente sensible a los efectos del cortisol secretado por el eje HPA. Debe mencionarse que, tanto en condición de estrés agudo como crónico, esta hormona consigue atravesar la barrera hematoencefálica, producto a las facilidades de transporte que le confiere su naturaleza química esteroide. A su vez, el cortisol logra ingresar al interior neuronal y unirse a receptores intracelulares, para conformar el complejo esteroide-receptor y promueve la transcripción de genes específicos. Simultáneamente, es necesario aclarar, que se

distribuyen ampliamente por el SNC dos tipos de receptores de cortisol: receptores de mineralocorticoides (RMC) o tipo I y receptores de glucocorticoides (RGC) o tipo II, con especial presencia en el hipocampo. Durante situaciones fisiológicas basales, el cortisol actúa sobre los receptores RMC, de mayor afinidad a los RGC. Los receptores RMC, controlan la inhibición tónica del eje HPA, mientras que, frente a situaciones de estrés, donde se registra un aumento en la concentración de cortisol, se ocupan los receptores RGC de baja afinidad a los GC, que permiten la inhibición en la secreción de CRF y ACTH.(9)

Está establecido que el estrés libera otros factores y hormonas neuroendocrinas que regulan el sistema inmune. Incluyen la hormona del crecimiento (HC), la prolactina, vasopresina, glucagón, endorfinas, encefalinas y oxitocina entre otras. El cortisol liberado por las glándulas suprarrenales facilita la preparación del sistema inmune para manejar sus defensas contra bacterias, virus, heridas e inflamaciones según Marketon y Glaser en: Stress hormones and immune function. Los mecanismos psicofisiológicos de la respuesta del estrés juegan un rol esencial en el proceso de adaptación y supervivencia. El incremento de cortisol, adrenalina, noradrenalina y otras hormonas generadas durante la situación de estrés cumplen una función eminentemente protectora y de supervivencia, con el carácter primordial de mantener el equilibrio homeostático. Estos sistemas reguladores de glucocorticoides y hormonas liberadas durante la respuesta fisiológica del estrés facilitan el proceso de adaptación del organismo.(4)

Estudios recientes en psico-neuro-inmunología y neuro-endocrinología nos demuestran la necesidad de reevaluar los modelos conceptuales tradicionales acerca del estrés. En primer lugar, es necesario dejar establecido que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene una correlación eminentemente fisiológica con la amígdala (AMG), una estructura clave en el procesamiento neurobiológico del estrés, ha sido una interfaz entre el neocórtex y el cerebro vegetativo, que es una región neural subcortical alojada en lo profundo de los lóbulos temporales, que mantiene una alta conectividad, inputs y outputs con el resto del cerebro. Desde el punto de vista funcional, la AMG ha sido asociada a la búsqueda y detección de estímulos potencialmente peligrosos, al aporte de un tono emocional a las experiencias, a la generación de memorias emocionales y al cumplimiento de una función activadora de la respuesta del estrés en el lóbulo frontal del cerebro por lo que es necesario reconocer que la experiencia del estrés se inicia en el cerebro, afecta al cerebro y a su vez, al resto de los sistemas que conforman el organismo ya que incluye la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisión.

Se han encontrado receptores opioides, gabaérgicos, para CRF y neuropéptido y, que estarían implicados en las respuestas al estrés cuando resulte excesivo o anormal. Su núcleo vasolateral parece ser el centro de relevo y el regulador más importante en las patologías por estrés, a partir del cual se generan las múltiples señales en el sistema nervioso central necesarias para producir una respuesta adaptativa al estrés agudo, las mismas que se condicionan de manera desfavorable, cuando el estrés ha sido muy grave en magnitud o excesivamente prolongado en el tiempo,(8,9,10) también, se debe tener en cuenta que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene

una correlación eminentemente fisiológica en el lóbulo frontal del cerebro y afecta el propio cerebro y a su vez, al resto de los sistemas que conforman nuestro organismo, según estudios sobre cómo las hormonas del estrés reconfiguran los circuitos neuronales y las estructuras cerebrales de Bruce McEwen y del estrés crónico de Robert Sapolsky. En este sentido, se puede afirmar que el cerebro es el órgano central de la respuesta fisiológica, psicológica y comportamental del estrés. La percepción del individuo como ingrediente cognitivo elaborado en el lóbulo frontal del cerebro determina ciertamente lo que es estresante. En segundo lugar, estudios realizados en neuro-endocrinología demuestran que cuando la respuesta del estrés percibido se transforma en un proceso crónico, facilita el inicio de un estado de distrés emocional en el que se observa una excesiva utilización o manejo ineficiente de hormonas, corticoesteroides y catecolaminas por parte de los ejes neuroendocrinos. Este estado de distrés emocional o estrés crónico produce un impacto negativo en el sistema nervioso al activar cambios bioquímicos y un desbalance hormonal que repercute en los sistemas endocrino e inmune. Ciertamente este proceso nos permite entender y apreciar la naturaleza multidireccional de las interacciones entre los estresores, el cerebro y los sistemas endocrino e inmune, como plantearon Sapolsky, Romero y Munck, en su estudio sobre la influencia de los glucocorticoides en la respuesta ante el estrés.(9)

Se ha demostrado que el estrés crónico y la activación de las vías proinflamatorias se acompañan de resistencia de los receptores a los glucocorticoides, por ejemplo, en un estudio de monocitos de sangre periférica de los cuidadores de pacientes con tumor cerebral maligno, se evidenció que, el estrés producía resistencia funcional a los glucocorticoides, al liberar la activación de las vías de control proinflamatorio de la transcripción. En otro estudio, la exposición recurrente a los estímulos estresantes aumentó significativamente la expresión del ARN mensajero y los niveles de proteínas plasmáticas de la IL-1 $\beta$ . Por último, los ratones que carecían del receptor IL-1 $\beta$  exhibieron hipertrofia suprarrenal y elevación de los niveles séricos de corticosterona como reacción al estrés, también, se ha reportado repetidamente que la concentración de la hormona cortisol se encuentra elevada en las personas deprimidas. De hecho, la falta de inhibición de la hormona liberadora de corticotropina de las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo, es la causa inmediata de las elevaciones de cortisol. Una vez activado, el hipocampo se comunica con el núcleo paraventricular del hipotálamo mediante conexiones en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) (por sus siglas en inglés), e inhibe la liberación de corticotropina. El BNST es probablemente un núcleo crucial en la regulación de la liberación de corticotropina en situaciones de estrés crónico.(1,7,9)

El avance científico en el campo de la PNIE ha facilitado un nuevo entendimiento acerca de la importancia del ambiente social y estilos de vida como factores mediadores del impacto negativo en la salud física y mental del individuo. Está claramente establecido que este impacto negativo propicia el desarrollo de un significativo número de enfermedades de carácter sistémico como, por ejemplo: la inflamación crónica, la artritis reumatoide, la fibromialgia, la fatiga de las glándulas suprarrenales, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2,

obesidad, síndrome metabólico, asma, cáncer, depresión y otras enfermedades inmunosupresoras. El deterioro de la salud es el resultado del proceso permanente de comunicación multidireccional mediante el cerebro, el estrés percibido, el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino y el sistema inmune. Este nuevo punto de vista acerca del estrés le otorga una mayor importancia al ambiente social y a los estilos de vida adquiridos por el individuo, como también nos exige otorgar prioridad, al estudio de la cronicidad en la experiencia del estrés.(1,5)

La psico-neuro-inmuno-endocrinología (PNIE) estudia la relación de los mecanismos regulatorios y de control del organismo. La conexión entre ellos se establece mediante diversos tipos de señalización molecular, por los neurotransmisores y neuromediadores, las interleucinas, citocinas y las hormonas; todos son sistemas de control porque ejercen sus efectos en múltiples órganos y sistemas y están estrechamente relacionados entre sí. El sistema inmunológico es uno de los principales mecanismos de adaptación y defensa del organismo frente a las agresiones del ambiente y de ese modo proporciona una barrera ante la infección y otras amenazas potenciales para el cuerpo conocidas como antígeno. Uno de los contextos que relacionan la esfera psicológica y la biología de los pacientes mediante interacciones socio-psico-neuro-endocrinas es sin duda el climaterio. En esta etapa la conjugación de los factores biológicos desencadenados por el declinar de la función ovárica en conjugación con la valoración individual de la paciente y la influencia de factores sociales incrementa la vulnerabilidad a la depresión.(10,11)

Las modificaciones en la modulación de los sistemas inmunes, así como las anomalías y cambios en las cascadas de inflamación documentados en las diferentes patologías médicas crónicas como el cáncer, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida, la esclerosis múltiple, la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular, las enfermedades neurodegenerativas, etc. han llevado a los investigadores del estrés a pensar que la repercusión de las alteraciones en tales sistemas y su comprensión podrían dar pautas más sólidas y estables para entender la fisiopatología, curso y respuesta al tratamiento de pacientes sometidos a estrés.(9)

Los cambios, así sean mínimos, son muy significativos en la presencia de estrés simple asociado con comorbilidades médicas y psiquiátricas de base que, combinadas, llevan a desencadenar cambios biológicos crónicos asociados con estrés, en la gran mayoría de los casos irreversibles y poco recuperables, incluso, cuando se utilizan las intervenciones con mejores pruebas en estudios de buena calidad. Los cambios en la expresión de citocinas se han asociado con modificaciones de los estados emocionales y psicológicos de los individuos con padecimientos crónicos.(9)

La mayoría de estudios provienen de investigaciones en la población enferma con cáncer y VIH-sida, que han documentado alteraciones en la expresión y porcentajes de interleucina dos, cuatro, seis, diez, factor de necrosis tumoral, en la medición de la velocidad de sedimentación globular (VSG), con cambios en la expresión de la inmunidad celular, cargas virales y conteo de la proporción de linfocitos CD4 - CD8.(9) Todos estos

resultados han llevado a proponer el estrés como factor determinante en la progresión de las enfermedades médicas crónicas citadas.

Muchos de estos cuadros crónicos cursan con el conocido *sickness syndrome*, propuesto por algunos investigadores como el equivalente en pacientes médicos del estrés postraumático de la población sometida a trauma y desastres naturales. Muchos de los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores, quimioterapéuticos y de radioterapia producen, también, cuadros sindrómicos similares a los producidos por estrés. El ejemplo clásico se ha dado en aquellos pacientes que reciben interferón gamma, que produce cuadros de efectos secundarios compatibles con estrés crónico.(9,10) Por otra parte, se ha demostrado que hormonas como la oxitocina pueden guardar relación con la aparición de padecimientos como la esquizofrenia y trastornos del espectro autista, fundamentalmente, por la acción de esta hormona en habilidades de comunicación social como la empatía, el reconocimiento de emociones y la percepción social.(10)

En la práctica médica es posible encontrar múltiples ejemplos de cómo operan las interrelaciones entre los tres sistemas y cómo puede trascender a la esfera psicológica y conductual de los pacientes. Estas evidencias clínicas validan la idea del ser humano como un ser biopsicosocial, en el que la armonía del cuerpo y la mente resulta elemento clave para la salud. Se ha demostrado que el empleo de antipsicóticos como el haloperidol inducen la depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la consiguiente disminución de cortisol, unido a una disminución paradójica de los niveles de IL-6. Este efecto farmacológico en el eje endocrino está justificado por el bloqueo de los receptores D2 de dopamina, que, también, está representado en el hipotálamo y afecta la producción de hormonas estimulantes. El mecanismo por el cual decrecen los niveles de IL-6 no está completamente esclarecido, no obstante, está demostrado que los pacientes esquizofrénicos con altos niveles de IL-6 en el primer episodio psicótico presentan mala respuesta al tratamiento.(2,9,10)

Otro ejemplo ilustra la clara conexión entre la psiquis y el sistema endocrino. En este caso el mediador de esta conexión es el cerebro, en el que mediante la actividad consciente de la corteza cerebral se logra modificar la naturaleza de los neurotransmisores del sistema límbico, encargados de las emociones y de esta manera se modula la actividad hipotalámica que se traduce en una reducción de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Subnis, en su investigación publicada: *Psychosocial Therapies for Patients With Cancer: A Current Review of Interventions using Psychoneuroimmunology Based Outcome Measures. Integrative Cancer Therapies*, realizó un meta-análisis de artículos publicados entre los años 2001 y 2012 sobre psico-neuro-inmuno-endocrinos y mostró la existencia de asociación entre los parámetros inmunitarios y la intervención terapéutica psicológica aplicada a los pacientes con cáncer. Uno de los principales aportes de este estudio es que se valida la utilidad de las intervenciones psicológicas en el cáncer, basadas en las evidencias aportadas en esos años,(7,8,10) también, se puede ver que la vinculación entre el sistema inmune y el endocrino se hace evidente en la diferencia de la intensidad de la respuesta inmune *ex vivo* en cultivos de linfocitos humanos estimulados con LPS en

distintos momentos después de realizar ejercicio físico. Esta respuesta fue medida mediante un microarreglo genético donde se analizó la expresión de 40 genes involucrados en la activación leucocitaria. En el caso de las mujeres en fase lútea del ciclo menstrual donde los niveles de progesterona son elevados, mostraron una respuesta inmune más intensa que las pacientes en fase folicular y en los hombres.(10,12)

Estos hallazgos muestran que existen conexiones entre el sistema inmune, el nervioso y el endocrino, así como, un fármaco con acción en el sistema nervioso central puede afectar la función inmunológica y endocrina. Los factores psicológicos, también, pueden influir en la respuesta inmune debido a que la psiquis tiene como base funcional el cerebro y los neurotransmisores que median su funcionamiento. Por ejemplo, el estrés crónico se relaciona con la aparición de enfermedades coronarias y el proceso de aterosclerosis. Kim y cols. en su artículo: *Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study*, publicado en: *BMJ Open*, apreciaron que era evidente en adultos mayores, que los factores psicológicos se relacionaran positiva o negativamente con procesos de metilación del ADN en genes relacionados con el proceso inflamatorio relacionado con la aterosclerosis. De esta manera se demuestra cómo los factores psicológicos pueden interrelacionarse con la expresión del material genético y afectar el fenotipo del paciente.(9,12)

Estudios centrados en tumores particulares como el caso del cáncer de mama demostró que una intervención del tipo “espiritual” basada en la práctica de ejercicios como el yoga, el Qigong, el Tai Chi, terapias de relajación y visualización, entre otras, logró disminuir las emociones negativas, así como, modificar las citocinas inflamatorias, con un impacto positivo en la supervivencia. Otro autor realizó una estrategia de lucha contra el estrés en pacientes con melanoma no metastásico. El autor demostró que la intervención terapéutica produjo un incremento en el conteo de células CD3+; CD4+; CD19+ y CD45+ respecto a los valores basales. Estos hallazgos muestran la clara relación entre la esfera psicológica y el sistema inmune, además demuestra cómo a través de la intervención psicológica se pueden modificar las poblaciones leucocitarias, presuntamente por medio de la activación del sistema nervioso autónomo.(9,10)

Aquí se demuestra una vez más el claro vínculo existente entre el sistema inmune y el sistema endocrino. En sentido contrario, el sistema inmune puede influir en el control de la glucemia por el páncreas exocrino. Se ha demostrado que la interleucina 1 (IL-1) es capaz de inducir hipoglucemia por aumento del consumo de glucosa, efecto más apreciable en la región próxima al sitio de producción de esta citosina. Experimentos en animales mostraron cómo el tratamiento con IL-1 puede alterar el funcionamiento del centro que controla la glucemia, con incremento de la actividad serotoninérgica en el hipotálamo. La relación entre los tres sistemas trasciende a procesos fisiológicos como el sueño. Existen evidencias publicadas que apoyan el fuerte papel regulador que ejerce el sueño y el ritmo circadiano sobre el sistema inmune. Este efecto no solo es mediado por la comunicación entre los tres sistemas por los neurotransmisores, hormonas y citocinas, sino por la innervación directa del sistema inmune por las fibras nerviosas

autónomas.(12)

Otro ejemplo, además, de esta vinculación es referido por Nexar y Calderón, que demostraron con evidencia clínica suficiente, cómo la acetilcolina y las descargas simpáticas pueden influir sobre la producción de especies reactivas del oxígeno en neutrófilos. En su artículo se describió la existencia de receptores específicos para elementos de secreción endocrina en los efectores de la respuesta inmune. Lo que demuestra dicha interrelación.(13)

Otros estudios muestran cómo la falta de sueño repercute de forma diferente entre adultos jóvenes y adultos mayores. En los primeros predomina el aumento de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) sin embargo, en el anciano la privación de sueño incrementa la susceptibilidad a infecciones. Las bases de ambos fenómenos se sustentan en alteraciones en la señalización por los receptores tipo Toll-4, los cuales responden de manera diferente a la privación de sueño en personas jóvenes y ancianas. Estos hallazgos pudieran ser la explicación de afecciones como la fibromialgia reumática, enfermedades asociadas a dolor crónico, ansiedad, depresión y otras manifestaciones de la esfera psicoafectiva. A pesar de no conocerse del todo su etiología, aparentemente, se deben a desórdenes psico-neuro-endocrinos asociados a trastornos del sueño. Pudiera jugar un papel importante en la génesis del dolor crónico propio de este trastorno el aumento de citocinas proinflamatorias producidas en respuesta al sueño de mala calidad.(12,13)

Los descubrimientos más recientes de la PNIE apuntan a la existencia de un vínculo entre la microbiota y la salud mental del individuo. La microbiota intestinal de niños nacidos por vía transplacentaria es dominada por los lactobacilos, bifidobacterias y bacteroides, mientras que, en los niños nacidos por cesárea, la microbiota es dominada por estafilococos, corynebacterias y porpionibacterias,(13) sin embargo, la dieta y el uso de antibióticos puede modificar esta microbiota. Se ha demostrado que la microbiota puede influenciar el desarrollo neurocognitivo del niño a través de las interacciones establecidas entre el sistema inmune, nervioso y endocrino. La explicación de este hecho parte de la acción que tiene la microbiota en el estado de activación del sistema inmune, la producción de factores como citocinas y quimiocinas pueden actuar sobre las neuroglías al promover el crecimiento axonal y dendrítico lo que favorece la interconexión neuronal y las sinapsis. Alteraciones del microbioma aumentan la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, sobre todo, cuando estas alteraciones ocurren en el primer año de vida y en la adolescencia. La microbiota en el primer año de vida puede influir en el estado de ánimo y la sociabilidad del niño, además, puede ser causa por ansiedad, insomnio y depresión. Los mecanismos que explican esta interrelación se basan en el balance entre el estado inflamatorio y anti-inflamatorio generado por las bacterias. El uso de probiótico se ha empleado como alternativas terapéuticas en trastornos psicológicos y psiquiátricos, sin embargo, se requiere de más evidencia que sustente su utilidad clínica.(10,12)

Los anteriores elementos y datos han sido investigados a profundidad por los autores del presente

trabajo para mostrar la utilidad de PNEI como una rama que explica varios eventos fisiológicos del día a día como son el estrés y que resultan más explicables a niveles más detallado por la PNEI.

## >>> CONCLUSIONES

La interacción existente entre la fisiología del estrés y los diferentes sistemas del organismo es evidente. Disciplinas como la psico-neuro-inmuno-endocrinología muestran gran número de estudios que avalan esa afirmación y hacen de esta rama de la medicina una ciencia multidisciplinaria e integral. Queda demostrado, por tanto, el papel esencial del sistema nervioso y del resto de los sistemas involucrados en la fisiología del estrés para su regulación. Regulación en la cual participan hormonas, factores estimuladores e inhibidores de estas sustancias, los principales efectores de la respuesta inmune y los aspectos psicológicos individuales de cada ser humano. Constituye, esta integración, una respuesta puramente protectora y adaptativa ante agentes estresantes de diversa naturaleza. La psico-neuro-inmuno-endocrinología como ciencia nos muestra cómo se relacionan estos sistemas, tanto en su integración, como para una adecuada respuesta al estrés agudo, que es de naturaleza protectora y adaptativa, como en una afectación de conjunto sobre el organismo, que es la respuesta al estrés crónico y produce un desbalance bioquímico que duece a como resultado, alteraciones inmunosupresoras que conducen al desarrollo de enfermedades inflamatorias, fatiga causada por el agotamiento de las glándulas suprarrenales, enfermedades metabólicas que incluyen: obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Los sistemas nervioso, endocrino e inmune se comunican por medio de rutas múltiples de tipo anatómico, hormonal y neuropéptico. Bajo condiciones normales, las interacciones entre estos sistemas conducen al mantenimiento del balance homeostático del organismo y como resultado, a una buena salud.

## >>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

## >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conceptualización: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.
  2. Curación de datos: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.
  3. Análisis formal: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.
  4. Adquisición de fondos: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.
  5. Investigación: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.
  6. Metodología: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.
  7. Administración del proyecto: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  8. Recursos: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  9. Software: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  10. Supervisión: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  11. Validación: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  12. Visualización: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  13. Redacción del borrador original: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
  14. Redacción revisión y edición: Pablo Felipe Avileira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.
- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
1. Gálvez JF. Trastornos por estrés y sus repercusiones neuro-psico-endocrinas. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2005 [citado 15/5/23];34(1):[aprox. 15p]. Disponible en: [https://www.scielo.org/co/scrio/pdf/psic/psic\\_a\\_rttex&pid=50034-7450200500010006&lng=en](https://www.scielo.org/co/scrio/pdf/psic/psic_a_rttex&pid=50034-7450200500010006&lng=en).
  2. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basic Concepts. *Acta Derm Venereol*. 2020;96(217):35-7.
  3. Kennedy S. Psychosocial Stress, Health, and the Hippocampus. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2021;15(1):812-3.
  4. Alvaro L. El cerebro social: bases neurobiológicas de interés clínico. *Rev Neurol* [Internet]. 2020 [citado 16/5/23];61(10):[aprox. 12p]. Disponible en: <https://article.impress.com/journal/RN/61/10/33588/m.6110.2015238/pdf/05457c379cc5e044a65a24165310e4.pdf>.
  5. Herrera D, Coria G, Muñoz D, Aranda A, Graillet O, Rojas F, et al. Impacto del estrés psicosocial en la salud. *Rev Neurol* [Internet]. 2017 [citado 17/5/23];12(19):[aprox. 19p]. Disponible en: <https://www.umx.edu/eneurobiologia/vols/2017/17/Herrera/HTML.html>.
  6. Desmond A, Charles Darwin. *British naturalist* [Internet]. Londres: Encyclopaedia Britannica; 2018 [citado 16/5/23]. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/scientific-theory>.
  7. Lemos M, Calle G, Roldán T, Orjuela JJ, Valencia M, Calderón JP. Factores psicosociales asociados al estrés en profesores universitarios colombianos. *Divers Perspect Psicol* [Internet]. 2019 [citado 17/5/23];13(1):[aprox. 18p]. Disponible en: <https://revistas.usantomas.edu.co/index.php/diversitas/article/view/4083/pdf>.
  8. Herman JP, McKittrick J, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*. 2016;6(1):605-21.
  9. Oro P, Esquerda M, Vilas J, Yuguero O, Pifarre J. Síntomas psicopatológicos, estrés y burnout en estudiantes de medicina. *Educ Med* [Internet]. 2019 [citado 21/5/23];20(51):[aprox. 12p]. Disponible en: <https://repositorio.udl.cat/server/api/core/bitstream/mcs/15e937f-6991-4e79-8f69-ce140a0e61d2/content>.
  10. Slavich G. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. *Teach Psychol*. 2018;43(4):346-55.
  11. Cabrera E, Alonso A, López E, López E. ¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psico-neuro-inmuno-endocrinología. *Medisur* [Internet]. 2019 [citado 15/5/23];15(8):[aprox. 18p]. Disponible en: <https://scielo.sld.cu/pdf/mv/v15n8/mv15n815.pdf>.
  12. Ramirez LA, Pérez EA, García F, Salgado H, Atzori M, Pineda JC. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotalámico-hipofisio-suprarrenal. *Biomedica* [Internet]. 2018 [citado 21/5/23];38(3):[aprox. 14p]. Disponible en: <https://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38n3/0120-4157-bio-38-03-00437.pdf>.
  13. Nexar J, Calderón AE. Influencia adrenérgica y colinérgica sobre la producción de especies reactivas de oxígeno en neutrófilos humanos. *Rev Peru Med Exp* [Internet]. 2019 [citado 21/5/23];36(1):[aprox. 22p]. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/4026/3214>.

# FORMACIÓN DE POSGRADO

## >>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

### Bioquímica y biología molecular

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/bioquimica-s/>

### Laboratorio clínico I: Q. Clínica, Hematología y Uroanálisis

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/laboratorio-clinico-i-q-clinica-hematologia-y-uroanalisis/>

### Bioquímica I (Estructural)

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: [https://www.udemy.com/course/curso\\_de\\_bioquimica\\_i/](https://www.udemy.com/course/curso_de_bioquimica_i/)

### Laboratorio clínico II: Análisis especiales (Endocrinología)

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/laboratorio-clinico-ii-analisis-especiales-endocrinologia/>

### Explorando la Biotecnología y la Biología Sintética a través

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/explorando-la-biotecnologia-y-la-biologia-sintetica-a-traves/>

### Aprende Genética

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/aprende-genetica/>

### Microbiología para no microbiólogos

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/microbiologia-para-no-microbiologos/>

### Curso básico de control de calidad en el Laboratorio clínico

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/curso-basico-de-control-de-calidad/>

### Introducción a los Ensayos Clínicos

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/introduccion-a-los-ensayos-clinicos/>

### Estadística para ciencias de la salud

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/estadistica-para-ciencias-de-la-salud/>

### Curso asesor genético

Modalidad: a distancia

Organiza Fundación Química Argentina

Web:

<https://fundacionquimica.org.ar/cursos/cursos/asesor-genetico/>

### El laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Modalidad: a distancia

Organiza SAEGRE (Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva)

Mail: [congresosaegre@gmail.com](mailto:congresosaegre@gmail.com)

Web: [http://saegre.org.ar/curso\\_online\\_laboratorio.asp](http://saegre.org.ar/curso_online_laboratorio.asp)

### Introducción a la Bioética y a los Comités de Ética

Duración: Abril a julio de 2025.

Dictado: miércoles 18 hs. (GMT-3, Buenos Aires)

Plataforma: Zoom

Web: <https://www.flacso.org.ar/formacion/cursos/>

### Seminario Intensivo de Ética de la Investigación

Duración: Abril/Mayo (A CONFIRMAR)

Plataforma: Zoom

Web: <https://www.flacso.org.ar/formacion/cursos/>

## >>> PRESENCIALES NACIONALES

### XVII Congreso Nacional Bioquímico

Organiza: CUBRA

Lugar: Termas de Río Hondo, Santiago del Estero

Fecha: 4,5 y 6 Setiembre 2025

Web: <https://cubra.org.ar/inscripciones-cubra-2025/>

### Jornadas de Actualización en Bioquímica y Biología Molecular

Fecha: Octubre 2025

Lugar: Universidad Nacional de La Plata, La Plata.

Web: <https://unlp.edu.ar/jornadas/>

### Congreso Internacional de Medicina y Bioquímica

Fecha: Octubre 2025

Lugar: Centro de Convenciones de Buenos Aires, Buenos Aires.

Web: <http://www.congresointernacional.com.ar/>

### X Congreso Argentino de Bioquímica

Fecha : Noviembre 2025

Lugar : Ciudad de Mendoza, Mendoza.

Web: <http://www.congresobiochem.com.ar/>

## >>> INTERNACIONALES

### Simposio de Bioquímica y Biotecnología

Fecha : Septiembre 2025

Lugar : Universidad de Salamanca, España.

Web: <https://www.usal.es/>

### Máster en Bioquímica y Biología Molecular

Fecha de inicio: Octubre 2025 (inscripciones abiertas desde marzo)

Lugar: Universidad de Barcelona, España.

Web: <https://web.ub.edu/web/ub/>

## >>> CONVOCATORIAS

### CONVOCATORIA PARA RECIBIR PASANTÍAS DE ALUMNOS DE LA CARRERA DE BIOQUÍMICA

La Universidad Maza, invita a los laboratorios de la provincia a sumarse al

Programa de Pasantías Educativas

dirigido a estudiantes avanzados de Bioquímica, conforme a lo establecido en la Ley 26.427 y sus normativas complementarias.

Bases y Condiciones

1. Duración de la Pasantía Mínimo: 2 meses. Máximo: 12 meses

(según Art. 13 de la Ley 26.427).

2. Jornada Laboral 4 horas diarias máximas. 5 días a la semana (hasta 20 horas semanales).

3. Asignación Estímulo (No Remunerativa) Se calculará de manera proporcional a la carga horaria, tomando como referencia: El salario básico del convenio colectivo aplicable a la empresa (si existe más de uno, se elegirá el más favorable para el pasante). Salario Mínimo, Vital y Móvil (en caso de que la actividad no cuente con convenio).

4. Pago de la Asignación La empresa deberá abonar a la Universidad Maza entre el 1° y el 10 de cada mes el monto correspondiente al pasante.

5. Requisitos para las Empresas Firmar un convenio marco con la Universidad Maza.

Designar un tutor/a responsable de guiar al pasante.  
Cumplir con las normativas de seguridad y supervisión académica.

Beneficios para los Laboratorios

Posibilidad de evaluar futuros profesionales para su equipo.  
Contribución a la formación académica de estudiantes.

Inscripción y Consultas Los bioquímicos interesados deberán completar el siguiente formulario, el cual será remitido a la Universidad Maza para conformar la base de datos donde puedan dirigirse los alumnos:

<https://form.jotform.com/251553677002050>

# BIOAGENDA // EMPRESAS

## >>> AADEE S.A.

Av. Triunvirato 4135 5° Piso (1431)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Te: 54-11-4523-4848  
Fax: 54-11-4523-2291  
www.aadee.com.ar

## >>> Avan

Padre M. Ashkar N°688 - (CP 1672) Gral San Martin, Bs As - Argentina  
Tel: (54 11) 47542168 rot - Wpp: +54 911 6228 4796  
Web: www.avan.com.ar - info@avan.com.ar

## >>> Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Av. Libertador 110 P.2 (1638)  
Vicente Lopez, Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4718 7900 - 0800 444 55 BD (23)  
crc\_argentina@bd.com  
www.bd.com

## >>> Bernardo Lew

info@bernardolew.com.ar  
0291 450 0715  
+54 9 291 575 8330  
https://www.bernardolew.com.ar

## >>> BIOARS S.A.

Estomba 961 (1427)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel./Fax (54 11) 4771-7676/ 3783  
pl@bioars.com.ar  
www.bioars.com.ar

## >>> Biocientífica S.A.

Iturri 232 (1427)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54-11) 4857-5005  
Fax: (54-11) 4857-1004 - ventas@biocientifica.com.ar  
www.biocientifica.com.ar

## >>> Biodiagnostico S.A.

Av. Ing. Huergo 1437, PB (1107)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel/fax: (54 11) 4300 9090  
info@biodiagnostico.com.ar  
www.biodiagnostico.com.ar

## >>> Bg Analizadores S.A

**Casa Central**  
Aráoz 86 | CABA  
C1414DPB | Argentina  
Tel.: +54 11 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
www.bganalizadores.com.ar  
www.linkedin.com/in/bg-analizadores-sa-  
www.instagram.com/bganalizadores/

## Neuquén

Santa Cruz 1529 | Neuquén  
Oficina Comercial Bahía Blanca  
1 de Marzo 993 PB A | Bahía Blanca  
Tel.: +54 299 447 1385 / +54 299 448 7289  
bganqn@bganalizadores.com.ar

## Bahía Blanca

San Luis 63 | Bahía Blanca | 8000 | Argentina  
Tel.: +54 9 291 441 9072  
bgabb@bganalizadores.com.ar

## >>> Cromoion SRL

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires  
mail: reporte@cromoion.com  
website: www.cromoion.com  
Tel: +54 11 4644-3205/06  
WhatsApp +54 9 11 4141-4365  
Instagram @cromoion

## >>> Cisma Laboratorios S.A

San Lorenzo 158, Tres Arroyos, Buenos Aires Arg.  
Tel: (+54) 2893 15406395 (+54) 2893 420867  
Web: cismalab.com.ar  
Emai: cismalab@cismalab.com.ar

## >>> Coya Sistemas SRL

Tel: (+54 0342) 455-1286 / 456-4842 / 417-2692  
Iturraspe 2246, Santa Fe  
Email: info@coyasistemas.com.ar

## >>> Diagnos Med S.R.L.

Conesa 859 (1426)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4552 2929  
info@diagnosmed.com  
www.diagnosmed.com

**>>> ETC Internacional S.A.**

Allende 3274 (1417)  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Tel: (54 11) 4639 3488  
 Whatsapp: +54 911 3134 8486  
 etcventa@etcint.com.ar  
 www.etcint.com.ar

**>>> Gematec S.R.L.**

Avalos 3651 (1605)  
 Munro - Buenos Aires  
 Tel: (54 11) 4794 7575 / 7676  
 Fax: (54 11) 4794 3184  
 info@gematec.com.ar  
 ventas@gematec.com.ar

**>>> Genetrics S.A. - NextLAB**

Av. del Libertador 8630 6to piso Of. 1 y 2 (1429  
 entrar así a baja cdad) - Ciudad de Buenos Aires  
 Tel. (54 11) 5263 0275 rotativo  
 E-mail: info@nextlab.com.ar  
 web: www.nextlab.com.ar

**>>> GLYM SOFTWARE S.R.L**

Piedras 519 - 8- A, Capital Federal, República  
 Argentina  
 Tel: Capital : +54 (011) 43314512 -- Mendoza + 54 (261)  
 4762331 - Córdoba +54 (351) 5685715 - Bahía Blanca +  
 54 (291) 4851101  
 administracion@glyms.com

**>>> JS Medicina Electrónica SRL**

Bolivia 460 (1603)  
 Villa Martelli, Buenos Aires  
 Tel : 4709-7707 4709-7677 4709-1131  
 Fax: 4709-7707  
 info@jsweb.com.ar  
 www.jsweb.com.ar

**>>> IACA LABORATORIOS**

- San Martín 68, Galería Plaza (8000)  
 Bahía Blanca - Buenos Aires  
 Tel: (54 291) 459 9999  
 Fax: (54 291) 459 9996 / 8  
 - Suipacha 1322 PB "B"  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Tel/Fax: (54 11) 4327 2602 / 4326 1806  
 laboratorios@iaca.com.ar  
 www.iaca.com.ar

**>>> I.B INSTRUMENTAL BIOQUÍMICO S.A**

Venezuela 3755, Villa Martelli  
 B1603BTM - Buenos Aires, Argentina  
 www.instrumental-b.com.ar

**>>> Laboratorio de Medicina**

Olaya 1644 (1414)  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Tel: 47087400 - Wpp: 1132647777  
 info@labmedicina.com  
 www.labmedicina.com

**>>> Laboratorio Bacon**

Uruguay 136 (1603)  
 Villa Martelli, Buenos Aires  
 Tel: (54 11) 4709 0171  
 bacon@bacon.com.ar  
 www.bacon.com.ar

**>>> MANLAB**

Marcelo T. de Alvear 2263 (1122)  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Tel: (54 11) 6842 1200  
 derivaciones@manlab.com.ar  
 www.manlab.com.ar

**>>> Meganalizar**

Cede Laboratorio:  
 Montecaseros 2478 (5500) Mendoza  
 Tel. (54 261) 4373241/42  
 mega@analizar-lab.com.ar  
 Administración:  
 Belgrano 925 (5500) Mendoza  
 Tel. (54 261) 4236647/9125/9333  
 gerencia@abm.org.ar

**>>> Montebio S.R.L.**

Vera 575, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Tel/fax: (54 11) 4858 0636  
 info@montebio.com.ar  
 www.montebio.com.ar

**>>> Wiener lab**

Casa Central: Riobamba 2944  
 Rosario-Argentina  
 Tel: 543414329191  
 Web: wiener-lab.com.ar  
 servicioalcliente@wiener-lab.com

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

#### Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.

#### Bacteriología

Abbott Rapid Diagnostics  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Biodiagnostico S.A.  
Britania S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL

Bg Analizadores

#### Biología Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Montebio S.R.L.  
Tecnolab s.a.

#### Biología Molecular

Abbott Rapid Diagnostics  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.  
Laboratorios Bacon S.A.I.C.  
Montebio S.R.L.  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL  
Bg Analizadores

#### Birología

B.G Analizadores S.A

#### Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Biocientífica S.A

#### Clínica General

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
JS Medicina Electrónica SRL  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A

Bg Analizadores

#### Cultivo Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
ETC Internacional S.A.

#### Endocrinología

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnóstico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Bg Analizadores

#### Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Montebio S.R.L.  
Tecnolab s.a.

#### Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

#### Hematología

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Gematec S.R.L.  
Instrumental Bioquímico S.A.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.

Bg Analizadores

#### Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
B.G Analizadores S.A  
Cromoion SRL

#### Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL

#### Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL

**Micología**

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Biodiagnostico S.A.

**Parasitología**

BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Montebio S.R.L.  
Tecnolab s.a.

**Pediatría y Neonatología**

AADEE S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.  
Laboratorios Bacon S.A.I.C.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Cromoion SRL

**Toxicología y Forense**

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
Biocientífica S.A.  
Montebio S.R.L.  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL

**Virología**

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL

**Bg Analizadores**

>>> Equipamiento e Insumos  
para Laboratorios

**Accreditación de Laboratorios**

Biodiagnostico S.A.  
**Agitadores**  
BIOARS S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Instrumental Bioquímico S.A.

**Aparatos de Medición**

BIOARS S.A.  
Laboratorios Bacon  
Roche Diagnostics Argentina  
Bg Analizadores

I.B Instrumental Bioquímico S.A

**Autoanalizadores**

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
B.G Analizadores S.A  
JS Medicina Electrónica SRL  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Bg Analizadores

**Balanzas**

ETC Internacional S.A.

**Centrífugas**

ETC Internacional S.A.

**Citómetros**

Abbott Rapid Diagnostics  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.

**Cromatógrafos**

Tecnolab s.a.

**Coagulómetro**

AADEE S.A.  
BIOARS S.A.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL

**Bg Analizadores****ECLIA**

Roche Diagnostics Argentina

**Espectrofotómetros**

BIOARS S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Montebio S.R.L.  
Tecnolab s.a.

**Gases en sangre y electrolitos**

AADEE S.A.  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
B.G Analizadores S.A  
Gematec S.R.L.  
JS Medicina Electrónica SRL  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare

**Insumos para Laboratorios**

AADEE S.A.  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.  
Gematec S.R.L.  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
Avan Tecnologías IVD

**Laboratorio receptor de derivaciones**

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

**Stambouliau Laboratorio**  
(Laboratorio acreditado bajo la  
norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el  
estándar MA2 de la Fundación  
Bioquímica)

Bg Analizadores

Meganalizar

**Laboratorio receptor de derivaciones  
en Biología Molecular**

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

**MANLAB**  
(Acreditado en Biología Molecular en  
Fundación Bioquímica Argentina)

**Stamboulia Laborator**  
(Laboratorio acreditado bajo la  
norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el  
estándar MA2 de la Fundación  
Bioquímica)

**Laboratorio receptor de derivaciones  
en Inmunología**

**MANLAB**

**Meganalizar**

**Stamboulia Laborator**  
(Laboratorio acreditado bajo la  
norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el  
estándar MA2 de la Fundación  
Bioquímica)

**Laboratorio receptor de derivaciones  
en Inmunoserología**

**IACA LABORATORIOS**

**Laboratorio de Medicina**  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

**MANLAB**

**Meganalizar**

**Stamboulia Laborator**  
(Laboratorio acreditado bajo la  
norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el  
estándar MA2 de la Fundación  
Bioquímica)

**Laboratorio receptor de derivaciones  
en Histocompatibilidad e  
Inmunogenética**

**MANLAB**  
(Laboratorio habilitado según  
Resolución N° 252-253/12 del  
INCUCAI, para la Tipificación de  
Receptores y Donantes para  
Trasplantes de Órganos)

**Stamboulia Laborator**  
(Laboratorio acreditado bajo la  
norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el  
estándar MA2 de la Fundación  
Bioquímica)

**Laboratorio receptor de derivaciones  
en Medicina Genómica**

**MANLAB**  
(Acreditado en Biología Molecular en  
Fundación Bioquímica Argentina)

**Stamboulia Laborator**  
(Laboratorio acreditado bajo la  
norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el  
estándar MA2 de la Fundación  
Bioquímica)

**Luminiscencia**

**Biodiagnostico S.A.**

**Diagnos Med S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Material Descartable**

**Becton Dickinson Argentina S.R.L.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Material de Vidrio**

**Montebio S.R.L.**

**Material para Electroforesis**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Tecnolab s.a.**

**Biocientífica S.A**

**Bg Analizadores**

**MEIA**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Micropipetas**

**B.G Analizadores S.A**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

**Genómica - Microarrays**

**Biocientífica S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Quimioluminiscencia**

**Biodiagnostico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

**Reactivos**

**AADEE S.A.**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**B.G Analizadores S.A**

**BIOARS S.A.**

**Biocientífica S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**Diagnos Med S.R.L.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**I.B Instrumental Bioquímico S.A**

**Roche Diagnostics Argentina**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

**Cromoion SRL**

**RIA - IRMA**

**Diagnos Med S.R.L.**

**Montebio S.R.L.**

**Servicio Técnico**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**Instrumental Bioquímico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

**Bg Analizadores**

**I.B Instrumental Bioquímico S.A**

**Software**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**BIOARS S.A.**

**Diagnos Med S.R.L.**

**Genetrics S.A. - NextLAB**

**Termocicladores**

**Biodiagnostico S.A.**

**Roche Diagnostics Argentina**

**GLYM SOFTWARE S.R.L**

**Avan Tecnologias IVD**

**Coya Sistemas S.R.L**

**Test Rápidos**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**B.G. Analizadores S.A**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Cromoion SRL**

**Biocientífica S.A**

# ¡Tu camino hacia el éxito!



**Compromiso  
con el cliente**



**Plataforma de  
Experiencia  
Comprobada**



Revista

**bianálisis**

— CELEBRAMOS —  
★ 21 ★  
th  
— ANIVERSARIO — ★

*Junto a la Bioquímica*

Revista  
**bi**análisis

*¡gracias!*