



ASOCIACIÓN  
BIOQUÍMICA  
ARGENTINA

# ByPC

# Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación  
Bioquímica Argentina

Vol. 90 - Nº2

May.- Ago. de 2026

Ciudad de Bs. As. Argentina

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa

ISSN 2684-0359 Ed. electrónica

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina - Volumen 90 - Nº2 - Mayo - Agosto de 2026

ByPC Bioquímica y Patología Clínica

Marvin Minsky [Estados Unidos, 1927/2016]. Matemático, científico cognitivo e inventor. Entre sus logros iniciales se destacan la construcción de uno de los primeros simuladores de redes neuronales artificiales y la invención del microscopio confocal. Es reconocido como una de las figuras fundacionales del campo de la inteligencia artificial. En 1959, cofundó, junto con John McCarthy, el MIT Artificial Intelligence Laboratory, uno de los centros más importantes en el desarrollo temprano de esta disciplina.

## EDITORIAL

- Pág. 10 **Más allá de los algoritmos: el laboratorio clínico en la era de la inteligencia artificial.**

*Beyond the algorithms: the clinical laboratory in the era of artificial intelligence.*

Bárbara S. Arias

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- Pág. 12 **Asociación entre la presencia de anticuerpos antigangliósidos y niveles de interleuquina 6 en pacientes con neuropatías periféricas.**

*Association between the presence of anti-ganglioside antibodies and interleukin 6 levels in patients with peripheral neuropathies.*

Belacin, Bárbara; Bevan, Thomas Benjamín; Gerván, Natalia Nora; Ramos, Hernan Nicole; Pedano, Valeria Cristina.

- Pág. 19 **Asociación entre deficiencia de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular en una población femenina.**

*Association between Vitamin D deficiency and cardiovascular risk factors in a female population.*

Castelbianchi, María Paula; Castro, Mara; Pacheco Ana Belén; Millozzi, Natalia Paola.

- Pág. 26 **Detección del virus papiloma humano mediante el test de VPH y su correlación con la citología cervical.**

*Detection of human papillomavirus through HPV testing and its correlation with cervical cytology.*

Hasta, Nicolás Agustín; Paz, Valeria Florencia; Daiana López Tiscornia.

- Pág. 30 **Microbiota vaginal en la menopausia: relevancia de la identificación de las especies de Lactobacillus.**

*Vaginal microbiota in menopause: Relevance of identifying Lactobacillus species.*

Perazzi, Beatriz Elizabeth; Navas Álvarez, Cynthia Araceli; Román, María Agustina; Reyes, Ana Paula; Ledinic, Antonella Belén; Payalef, Sandra Noemí; Puñal, Agustina Paula; Maldonado, Verónica Andrea; Losada, Mirta Olga; Gómez Cherey, Juan Facundo; Ortiz, Javier Enrique.

- Pág. 38 **Nuevas evidencias de gammopatías monoclonales a partir de hiperbilirubinemia facticia.**

*New Insights into Monoclonal Gammopathies Associated with Spurious Hyperbilirubinemia.*

Prener, Paola Claudia; Gazzeli, Luciana Soledad; Soriano, María de los Angeles; Gálvez, Silvia Mabel.

- Pág. 45 **La citología y el efecto citopático del poliomavirus en una muestra de orina pediátrica: reporte de un caso.**

*Cytology and the cytopathic effect of polyomavirus in a pediatric urine specimen: A case report.*

Giménez, Cintia; Guerra, Fernando; Rocher, Adriana; Mendeluk, Gabriela.

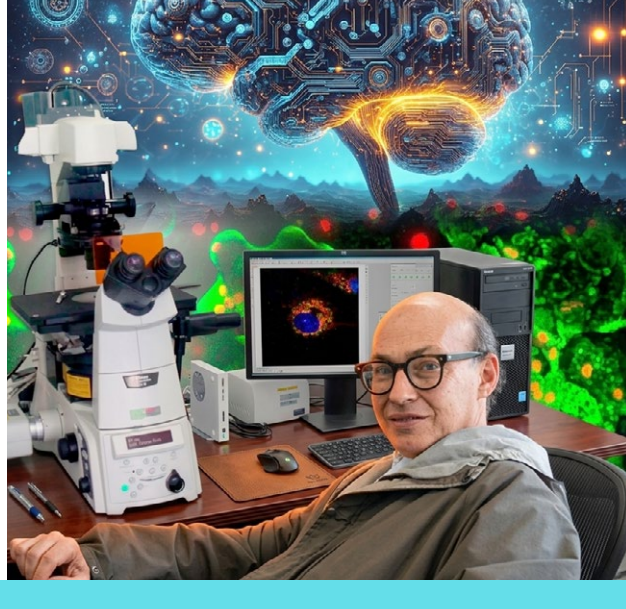
## ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Pág. 50 **Biología aplicada a la salud: nuevas bioterapias y modelos de enfermedad para artritis reumatoide.**

*Biotechnology applied to health: New Biotherapies and Disease Models for Rheumatoid Arthritis.*

Gómez, Tomás Matías; Abregu, Ludmila; Miglio Rodríguez, Verónica Paola; Osorio Aguilar, Rocío Allen; Sterin Prync, Aída Edith.

- Pág. 57 **CURSOS**



En este número de Bioquímica y Patología Clínica iniciamos una nueva serie de Fotos de Tapa dedicada a recorrer la historia de algunos de los avances que hoy forman parte de la práctica cotidiana del laboratorio. El propósito de esta sección es conocer quiénes fueron los pioneros en el desarrollo de técnicas que actualmente consideramos indispensables, comprender el contexto en el que surgieron y valorar el ingenio de quienes, muchas veces sin dimensionarlo, abrieron nuevos caminos para el diagnóstico, la investigación y la medicina moderna.

La primera pregunta que nos proponemos responder es: ¿quién inventó el microscopio confocal?

La microscopía confocal fue desarrollada por Marvin Minsky, científico estadounidense que buscaba mejorar la observación de muestras biológicas complejas. En 1957, patentó este tipo de microscopio, introduciendo un principio innovador que transformó la obtención de imágenes microscópicas: el uso de un *pinhole* o pequeño orificio de apertura. Gracias a este recurso óptico, fue posible excluir gran parte de la luz desenfocada procedente de planos distintos al que se desea observar, lo que permitió obtener imágenes de mayor nitidez, contraste y resolución que las logradas mediante la microscopía convencional.

El funcionamiento del microscopio confocal se basa en iluminar la muestra mediante un haz de luz altamente focalizado, generalmente un láser, que incide sobre un único punto por vez. A diferencia del microscopio tradicional, que ilumina una región más amplia de la muestra, la microscopía confocal realiza un barrido punto por punto a lo largo de toda su superficie. La luz emitida o reflejada por cada punto atraviesa luego el *pinhole*, que actúa como un filtro espacial: bloquea la luz proveniente de planos fuera de foco y permite que solo llegue al detector la señal correspondiente al plano focal analizado. De este modo, se obtienen imágenes más definidas y con menor interferencia de estructuras ubicadas por encima o por debajo del nivel de interés.

Otra ventaja decisiva de esta técnica es su capacidad para obtener imágenes a distintas profundidades dentro de una misma muestra. Esto permite capturar una secuencia de secciones ópticas que luego pueden procesarse digitalmente y combinarse para generar reconstrucciones tridimensionales. Esta posibilidad convirtió a la microscopía confocal en una herramienta de enorme valor para el estudio de tejidos, células y estructuras subcelulares, especialmente en muestras relativa-

mente gruesas o complejas.

En contraste, la microscopía óptica convencional utiliza una iluminación más amplia y carece de un sistema eficaz para eliminar la luz desenfocada. Por ello, si bien resulta muy útil para la observación general de muestras delgadas, suele ofrecer imágenes menos nítidas en preparados de mayor espesor y presenta mayores limitaciones para el análisis tridimensional. En síntesis, mientras la microscopía tradicional permite una visualización global, la microscopía confocal aporta una observación más precisa, detallada y profunda de la arquitectura biológica.

Aunque la idea de Minsky fue extraordinariamente adelantada a su tiempo, la consolidación de la microscopía confocal como técnica de uso extendido llegó décadas más tarde, cuando los avances en fuentes láser, detectores y procesamiento computacional hicieron posible su desarrollo instrumental pleno. Desde entonces, se ha convertido en una herramienta fundamental en áreas como la biología celular, la histología, la microbiología, la neurociencia y la medicina experimental.

Marvin Minsky nació en Nueva York, Estados Unidos, el 9 de agosto de 1927, y falleció en Boston, Massachusetts, el 24 de enero de 2016. Fue matemático, científico cognitivo e inventor, y es reconocido como una de las figuras fundacionales del campo de la inteligencia artificial. Desarrolló gran parte de su carrera en el Massachusetts Institute of Technology (MIT), donde dejó una huella decisiva en la investigación interdisciplinaria. Se graduó en Harvard y obtuvo su doctorado en Princeton. Entre sus logros iniciales se destacan la construcción de uno de los primeros simuladores de redes neuronales artificiales y la invención del microscopio confocal, contribuciones que revelan la amplitud de sus intereses científicos y su notable capacidad para vincular problemas de diferentes disciplinas.

Su relación con la inteligencia artificial fue especialmente influyente. En 1959, cofundó, junto con John McCarthy, el MIT Artificial Intelligence Laboratory, uno de los centros más importantes en el desarrollo temprano de esta disciplina. Minsky sostuvo que la inteligencia no debía entenderse como un proceso único y centralizado, sino como el resultado de la interacción de múltiples sistemas simples, idea que desarrolló con profundidad en su obra *The Society of Mind*. También participó en la célebre Dartmouth Conference de 1956, considerada el punto de partida formal de la inteligencia artificial como campo científico.

A lo largo de su trayectoria trabajó sobre temas tan diversos como redes neuronales, percepción visual, robótica, aprendizaje, representación del conocimiento y filosofía de la mente. Su legado excede ampliamente un solo invento: su pensamiento interdisciplinario contribuyó a tender puentes entre la biología, la física, la computación y las ciencias cognitivas. Sin embargo, para el ámbito del laboratorio y la observación biológica, su nombre ocupa un lugar singular por haber concebido una herramienta que transformó la manera de ver, analizar e interpretar la complejidad del mundo microscópico.

Así, al recordar a Marvin Minsky no solo evocamos al creador del microscopio confocal, sino también a un científico capaz de imaginar soluciones innovadoras que, con el tiempo, redefinieron campos enteros del conocimiento y siguen teniendo impacto en la práctica científica actual.

## COMISIÓN DE LA REVISTA

### DIRECTOR

#### Dr. Fernando D. Brites

- Facultad de Farmacia y Bioquímica.  
Universidad de Buenos Aires.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### SECRETARIA CIENTÍFICA

#### Dra. Fabrina Capece

- Hospital General de Niños Pedro Elizalde.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### COMITÉ EDITORIAL

#### Dr. Orlando Gabriel Carballo

- Laboratorio Rossi.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- Universidades del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

#### Dra. Isabel Desimone

- Hospital Interzonal General de Agudos Evita.  
Lanús, provincia de Buenos Aires.
- Universidad Kennedy.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

#### Dr. Jaime Kovensky

- Hospital Dr. Arturo Umberto Illia.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Medicina, Universidad Nacional de la Matanza.  
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

#### Dr. Julián Verona

- Hospital Municipal Subzonal Dr. Felipe Fossati.  
Balcarce, provincia de Buenos Aires, Argentina.

### CORRECCIÓN DE ESTILO

Lic. Débora Schmer Miranda (Español)

Lic. María Victoria González Eusevi (Inglés)

### SECRETARIOS ADMINISTRATIVOS

Sr. Gastón Goldberg

Sr. Jorge Signorelli

### ASESORES\*

\*Las personas integrantes de este cuerpo no forman parte del Comité Editor y por lo tanto no participan en las decisiones editoriales respecto a la aceptación o rechazo de publicación de artículos presentados a la revista. No obstante, eventualmente son consultados por los editores respecto a temas específicos de su campo disciplinar de conocimiento.

**Aresio Plaza Lopez.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

**Carlos Alberto von Mühlen.** Hospital Molinos de Viento, Porto Alegre, Brasil.

**Carlos Calvo Monfil.** Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

**Dora Ruchanzky.** Universidad de la República del Uruguay, Uruguay.

**Fernando Antúnez.** Hospital Maciel, Administración de Servicios de Salud del Estado, Montevideo, Uruguay.

**Ignacio García de la Torre.** Hospital General de Occidente y Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

**Luis García de Guadiana Romualdo.** Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España.

**María Montserrat Blanes González.** Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

**Pablo Daniel Lapunzina Badi.** Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Adriana Factorovich.** Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Alejandra Scziotta.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Alejandra Ginaca.** Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Alberto Lazarowski.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Alberto Villagra.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Alicia Arechabala.** Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Alicia Blanco.** Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Angela Famiglietti.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Belén Bouzas.** Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Carlos Vay.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Cesar Collino.** Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

**Claudia Ayuso.** Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Claudia Menghi.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Daniel Bustos.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Eduardo Mormandi.** Hospital Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Fernando Goldbaum.** Instituto Leloir, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Gabriel Migliarino.** Universidad de Morón, Morón, Argentina.

**Gabriela Mendeluk.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Gabriela Santiso.** Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Gloria Cerrone.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Graciela Ponce.** Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

**Graciela Ramos.** Hospital Carlos G Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Jorge Quarleri.** Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

**Jorge Rey.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**José Margariños.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Laura Boero.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Leticia Madalena.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Luis Cuniberti.** Universidad Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**María José Rial.** Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**María Laura D' Ambrosio.** Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús, Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Marta Martinuzzi.** Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Monica Aixalá.** Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Nestor Litwin.** Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

**Nilda Fink.** Fundación Bioquímica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Nora Slobodianik.** Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Patricia Otero.** Hospital Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Patricia Sorroche.** Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Sara Kauffman.** Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Silvia González.** Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Stella Carchio.** Hospital Prof. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Viviana Osta.** Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA**

Fundada el 3 de septiembre de 1934

**COMISIÓN DIRECTIVA**

**PRESIDENTE**

**Dra. Silvia B. González**

**VICEPRESIDENTE**

**Dra. Patricia Otero**

**SECRETARIA**

**Dra. Viviana Osta**

**TESORERA**

**Dra. Isabel Desimone**

**VOCALES**

**1° Vocal Titular**

**Dra. María José Rial**

**2° Vocal Titular**

**Dr. Eduardo Mormandi**

**3° Vocal Titular**

**Dra. María Rugiero**

**1° Vocal Suplente**

**Dr. Alberto Villagra**

**2° Vocal Suplente**

**Dra. M. de la Paz Domínguez**

**3° Vocal Suplente**

**Dra. Alejandra Svartz**

**COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS**

**Titular 1ª**

**Dra. Silvia Morilla**

**Titular 2ª**

**Dra. Estella Meyer**

**Titular 3ª**

**Dra. Silvia Cajiao**

**1° Vocal Suplente**

**Dra. Florencia Minotti**

**2° Vocal Suplente**

**Dra. Laura Colitto**

**COMISIONES INTERNAS**

**PRENSA Y DIFUSIÓN**

**Presidente: Dra. Rocío Romero**

**Secretaria: Dra. Florencia Minotti**

**Vocales: Dr. Eduardo Mormandi**

**Dra. Fabrina Capece**

**Dra. Nuria Cañellas**

**CERTIFICACIÓN**

**Presidente: Dr. Alberto Villagra**

**Secretaria: Dra. Viviana Osta**

**Vocal: Dra. María José Rial**

**COMISIÓN CULTURA**

**Presidente: Dra. Silvia Morilla**

**Secretario: Dr. Alberto Villagra**

**CURSOS**

**Presidente: Dra. Silvia González**

**Secretaria: Dra. María Soledad**

**Caldirola**

**Vocales: Dra. María José Rial**

**Dra. María de la Paz**

**Domínguez**

**Dra. Alejandra Svartz**

**Dra. Rocío Romero**

**Dra. Laura Colitto**

**COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR**

**Dra. Mónica Aixalá**

**Dr. Gloria Alvarez**

**Dra. Liliana Arias**

**Dra. Alicia Blanco**

**Dr. Orlando Gabriel Carballo**

**Dra. Silvia González**

**Dr. César Colino**

**Dr. Eduardo Mormandi**

**Dr. Jorge Rey**

**Dra. María José Rial**

**Dra. Sandra Rozental**

**Dra. Gabriela Santiso**

**Dra. Nora Slobodianik**

**PREMIOS Y DISTINCIONES**

**Dra. Alicia Blanco**

**Dr. Fernando Brites**

**Dra. Nilda Fink**

**Dr. Néstor Litwin**

**Dr. Miguel Angel De Cristóforo**

# REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

## Instrucciones para los autores

Los trabajos enviados a la Revista ByPC deben ser originales y no deben haber sido publicados o estar postulados simultáneamente en otras revistas u órgano de difusión científica nacional o extranjero, tanto en forma impresa como electrónica.

Para la preparación de manuscritos, se siguen los requerimientos de las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas (ICMJE, según su sigla en inglés) disponible en <https://www.icmje.org/recommendations/browse>

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista ByPC: <http://www.revistabypc.org.ar/>.

Cualquier duda podrá despejarse ingresando al instructivo o solicitar asistencia a [revistabypc.aba@gmail.com](mailto:revistabypc.aba@gmail.com)

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor en artículos a publicar en la revista, se debe obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

## 1. Requisitos para el envío de manuscritos

- Manuscrito en letra Arial tamaño 12 con doble espacio en todas las secciones.
- Empezar cada sección o componente en una nueva página.
- Revisar la secuencia: título; autores; lugares o instituciones de trabajo; datos del autor de correspondencia; ORCID y correo electrónico de cada autor, resumen y palabras clave en español; título, resumen y palabras clave en inglés americano; secciones: introducción; materiales y métodos; resultados; discusión; conclusiones; agradecimientos, referencias bibliográficas, leyendas de las figuras; tablas; y figuras (cada una en página separada).
- Las ilustraciones no deben ser más grandes que 203 x 254 mm. Además adjuntar las imágenes en archivo separado en formato .fpg en alta resolución, es decir 300 dpi.
- Incluir los permisos para reproducir material publicado previamente o usar imágenes que pueden identificar a las personas.

## 2. Carta al Director

Carta dirigida al Director de la Revista en la cual se solicita la publicación del artículo. Debe contener el título del trabajo, categoría a la cual pertenece (ver ítem 3), nombre y apellido de todos los autores, dirección, teléfonos y dirección de e-mail del autor de contacto, una dirección de e-mail alternativa, un párrafo con valor de declaración jurada en la que se manifieste que el artículo cumple con todos los requisitos de publicación en ByPC, y que todos los autores cumplen los criterios de autoría establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (consultar en: [icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html](https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html)) y aprueban la publicación del trabajo (ver punto 4.2.f de este reglamento)

## 3. Secciones de la revista

SECCIONES	EXTENSIÓN MÁXIMA PALABRAS	RESUMEN EXTENSIÓN PALABRAS	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS MÁX.	N° MÁX. TABLAS Y FIGURAS	N° MÁX. FOTOS
Artículo original	2500	250	40	6	2
Comunicación breve y Casos clínicos	1400	150	15	4	-
Actualización o Revisión*, o Artículos especiales	2000 4000	150	20 40		
Comentarios	1300	-	10		
Consensos y guías*	sin especificar	150			
Cartas al editor*	1500	-	5		
Comentarios a libros	800				

► \* **Revisiones, Cartas al Editor, guías y consensos:** Las revisiones, cartas al editor, guías y consensos serán usualmente solicitados por el Comité Editorial de la Revista a autores considerados expertos en el campo, la disciplina o la especialidad en cuestión. Sin embargo, serán consideradas para su publicación las que fueran enviadas espontáneamente. Deberán seguir los lineamientos expuestos para la publicación de artículos originales, con la diferencia de que su texto no necesitará contar con resultados y discusión.

## 4. Preparación de los manuscritos

### 4.1. Generalidades:

El archivo deberá ser nombrado solamente con el apellido del primer autor y la leyenda "y col." si correspondiese (Ej.: Pérez y col). El texto debe estar dividido en secciones con los títulos de Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Los artículos extensos pueden requerir subtítulos dentro de algunas secciones (especialmente en las secciones de Resultados y Discusión) para aclarar sus contenidos. Debe estar escrito en procesador de texto Word, en tamaño de página A4, con márgenes de al menos 25 mm, empleando letra Arial tamaño 12. Usar doble espacio, incluyendo la página del título, resumen, texto, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas individuales y leyendas.

Numerar las páginas consecutivamente empezando con la página del título. Poner el número de la página en la esquina inferior derecha de cada página.

#### 4.2 La primera página debe contener:

- a) El título, que debe ser conciso pero informativo. Se recomienda que incluya alguna de las palabras clave y que no supere las 15 palabras.
- b) El apellido y luego, separado por coma, los nombres completos de los autores, lo cual debe ir seguido de punto y coma, y los datos del siguiente autor. A continuación del nombre de cada autor, se debe colocar, a modo de superíndice, el número que haga referencia al lugar de trabajo al que pertenece dicho autor. El autor al cual debe ir dirigida la correspondencia debe ser destacado con un asterisco también a modo de superíndice [Ej.: Ramírez, Juan Carlos<sup>1\*</sup>; Benítez, Laura<sup>2</sup>; Romero, Mario<sup>3</sup>]. A efectos de asignación de autoría se deberán respetar los criterios expresados en el punto 4.2.f.
- c) Se deberá incluir para cada autor su correspondiente identificador digital permanente como investigador/a denominado ORCID [ingrese al enlace para conocer cómo obtenerlo] y su correo electrónico.
- d) Cada lugar o institución de trabajo con el número asignado al autor correspondiente. No se deben emplear abreviaturas. Debe constar primero el nombre del servicio o laboratorio, luego el correspondiente al departamento y por último el de la institución, todo separado por comas y seguido de punto. A continuación, se debe incluir el nombre de la ciudad, la provincia y el país, también separados por comas y con punto final [Ej.: Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina]. Se sugiere revisar si su institución se encuentra el registro Research Organization Registry [ROR] <https://ror.org/search>
- e) Nombre completo del autor responsable de recibir la correspondencia, su lugar de trabajo, la dirección postal, y la dirección de e-mail.
- f) Criterios de autoría

- Se deberá consignar la participación de cada uno de los autores del estudio, tal como lo exige el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas [ICMJE, por sus siglas en inglés] en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas, disponibles en: <https://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2021.pdf>. Para tener la condición de autoría de los estudios cada uno de los autores deberán satisfacer todas las condiciones siguientes:  
Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.  
Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.  
Haber aprobado la versión final del manuscrito.  
Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.  
Por lo tanto, para responder a este aspecto se deberá incluir la siguiente fórmula en el cuerpo del artículo ubicándola de-

bajo de la Declaración de conflictos de intereses:

“Todos los autores han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.”

Las personas que participaron en el estudio, pero que no satisfacen los cuatro criterios de autoría mencionados, podrán enumerarse como colaboradores en la sección Agradecimientos [ver punto 4.5.e]

#### 4.3 La segunda página debe contener:

- a) El resumen en castellano de no más de 250 palabras. Debe estar estructurado de la siguiente manera: introducción, objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir dichos subtítulos de manera explícita. El resumen debe establecer los propósitos del estudio o investigación, procedimientos básicos (selección de los sujetos de estudio o animales de laboratorio; métodos de observación y analíticos), los hallazgos principales y las conclusiones más relevantes. Debería enfatizarse en los aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones. Se recomienda incluir los valores correspondientes a los hallazgos más relevantes acompañados de la forma de expresión de los mismos [Ej.: Media  $\pm$  D.E.] y el tratamiento estadístico, si correspondiese. En el resumen no se deben utilizar abreviaturas.
- b) Palabras clave. Los autores deben colocar, e identificar como tales, tres a diez palabras clave o frases cortas que servirán para la indización cruzada del artículo y deben ser publicadas con el artículo. Las palabras claves en español deben ser términos estándar incluidos en el diccionario de Descriptores de Ciencias de la Salud DeCS: <https://decs.bvsalud.org/es/>

#### 4.4 La tercera página debe contener:

- a) Título en inglés americano. Debe cumplir los mismos requisitos que el título en castellano.
- b) Resumen en inglés americano [Abstract]. Debe cumplir los mismos requisitos que el resumen en castellano e incluir los siguientes subtítulos: Introduction, Objectives, Materials and Methods, Results y Conclusions.
- c) Palabras clave en inglés americano [Key words]. Deben cumplir los mismos requisitos que las palabras clave en castellano. Las palabras claves en inglés deben ser términos estándar incluidos en el diccionario MeSH [Medical Subject Headings]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

#### 4.5 Las páginas subsiguientes, comenzando cada sección en página aparte, deben contener:

- a) Introducción. En la introducción, se debe expresar el contexto o los antecedentes del estudio [por ejemplo, la naturaleza del problema y su importancia] y enunciar el propósito específico u objetivo de la investigación o la hipótesis que se pone a prueba en el estudio u observación. A menudo, la investiga-

ción se centra con más claridad cuando se plantea como pregunta. Tanto los objetivos principales como los secundarios deberán estar claros, y deberá describirse cualquier análisis de subgrupos predefinido. Se deben incluir sólo las referencias que sean estrictamente pertinentes y no añadir datos o conclusiones del trabajo que se presenta.

- b) **Materiales y Métodos.** Debe describir detalladamente los sujetos experimentales (humanos o animales), el equipamiento, los reactivos y los procedimientos utilizados, con la inclusión de las marcas registradas cuando corresponda y referencias al utilizar métodos establecidos.

Indicar las consideraciones éticas que correspondan si han participado en el estudio seres humanos (aprobación por comités de ética y obtención de consentimiento informado). ByPC adhiere a las normas éticas establecidas por el Comité de Ética de las Publicaciones (Committee on Publication Ethics -COPE- <https://publicationethics.org/>). También, indicar las consideraciones éticas que correspondan si se han utilizado en el estudio animales de experimentación (Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, CICUAL).

Se recomienda dividir la sección Materiales y Métodos mediante el empleo de subtítulos en el caso de ser demasiado extenso. Incluir una sección de "Análisis de datos" en la cual se describan las formas de expresión de los resultados y los métodos estadísticos empleados, si correspondiese. Estos deben ser descriptos con suficiente detalle para permitir que un lector experto con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados que se presentan. Cuando sea posible, cuantificar los hallazgos y presentarlos con los indicadores de medida de error o de incertidumbre adecuados (como los intervalos de confianza).

Evitar basarse únicamente en la comprobación de hipótesis estadísticas, como el uso de valores  $p$ , que no dan información sobre la magnitud del efecto. Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos deberán corresponder a manuales o artículos habitualmente citados para tal fin (con los números de página incluidos). Definir también los términos estadísticos, abreviaturas y la mayoría de símbolos. Especificar el software utilizado.

En caso que corresponda, se sugiere incluir una sección de "Cálculo del tamaño muestral".

- c) **Resultados.** Presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica en el texto, tablas e ilustraciones, y destacando en primer lugar los hallazgos más importantes. No repetir en el texto los datos de las tablas o ilustraciones; resaltar o resumir sólo las observaciones más importantes.

Los materiales extra o suplementarios y los detalles técnicos pueden situarse en un anexo donde se puedan consultar para no interrumpir la secuencia del texto.

Cuando los datos se resuman en este apartado, los resultados numéricos no sólo deben presentar los derivados (por ejemplo, porcentajes) sino también los valores absolutos a partir de los cuales se calcularon, y especificar los métodos estadísticos utilizados para analizarlos.

Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente

necesarias para ilustrar el tema del artículo y para evaluar su grado de apoyo. Usar gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas; no duplicar datos en los gráficos y tablas. Evitar usos no técnicos de términos estadísticos, como "azar" (que implica un dispositivo de aleatorización), "normal," "significativo," "correlaciones" y "muestra". Cuando sea científicamente adecuado, incluir análisis en función de variables como edad y sexo.

- d) **Discusión.** Destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio, en el contexto de las evidencias científicas más accesibles. No repetir en detalle datos que aparezcan en la Introducción o en el apartado Resultados.

En la Discusión se deben comparar y contrastar los resultados obtenidos con los de otros estudios relevantes, exponer las limitaciones del estudio, y explorar las implicaciones de los resultados para futuras investigaciones y para la práctica clínica.

En el caso de estudios experimentales, es útil empezar la discusión resumiendo brevemente los principales resultados, y luego explorar los posibles mecanismos o explicaciones de dichos hallazgos.

- e) **Conclusiones.** Redactar un resumen de los hallazgos claves, mostrando cómo responden a los objetivos e hipótesis planteados por los investigadores. Evitar hacer afirmaciones rotundas y sacar conclusiones que no estén debidamente respaldadas por los datos del estudio. En particular, evitar afirmaciones sobre los costes y beneficios económicos a menos que el manuscrito incluya datos económicos con sus correspondientes análisis. Evitar afirmaciones o alusiones a aspectos de la investigación que no se hayan llevado a término. Cabe la posibilidad de establecer nuevas hipótesis cuando tengan base, pero calificándolas claramente como tales. Resaltar la importancia y las implicaciones del estudio, evitando introducir nueva información y dejando una impresión final en el lector, a menudo sugiriendo futuras investigaciones o aplicaciones prácticas.

- f) **Agradecimientos.** Una o más declaraciones deben especificar:

a) Las contribuciones que necesitan agradecerse pero que no justifican una autoría, tales como apoyo general por una jefatura de departamento; b) Agradecimientos al apoyo técnico; c) Agradecimiento al apoyo financiero y material, que debe especificar la naturaleza del apoyo; y d) Las relaciones que pueden tener un conflicto de intereses.

Las personas que han contribuido intelectualmente al artículo, pero cuyas contribuciones no justifican una autoría, pueden ser mencionadas y sus funciones o contribuciones pueden ser descritas - por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica de los propósitos del estudio", "recolección de información" o "participación en el ensayo clínico"; tales personas deben haber dado sus permisos para ser mencionadas. Los autores son responsables de obtener los permisos escritos de las personas a quienes se agradece. La ayuda técnica debe ser agradecida en un párrafo aparte de los agradecimientos de otras contribuciones.

## **5. Aspectos que deben tenerse en cuenta en la redacción del manuscrito (Normas Vancouver actualizadas a 2016)**

### 5.1 Citas bibliográficas:

Es la presentación textual o resumida, de ideas expresadas por otros autores que sirven de apoyo al investigador, se contraponen a lo que él dice o aportan mayor información sobre un tema determinado. Las citas son un tipo de texto incrustado en otro texto. Las citas en estilo Vancouver por lo general utilizan un sistema de secuencia numérica. Son numeradas consecutivamente en el orden de aparición en el texto. Se identifican con números arábigos entre corchetes, ejemplo [1].

#### a) Tipo de citas

- Cita directa: La que se transcribe textualmente. Ejemplo: “La cita textual breve, de menos de cinco renglones, se inserta dentro del texto entre comillas, y el número correspondiente se coloca al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación” [3].
- Cita corta: Menos de cinco renglones.
- Cita larga: Más de cinco renglones. Se escribe fuera del texto, dejando doble espacio y sangría, entre comillas y en bastardilla.
- Cita indirecta: Mención de las ideas de un autor con palabras de quien escribe. Se escribe dentro del texto sin comillas, el número de la referencia se escribe inmediatamente después de citar su idea. Ejemplo: La mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín [5].

#### b) Tipo de cita según redacción

- Cita integral: Es aquella donde el nombre del autor forma parte de la oración. El nombre se integra dentro del texto. El número de la referencia se escribe después del apellido del autor y antes de citar su idea. Ejemplos:  
Como dice Londoño [5] la mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín. Cita Indirecta  
Según Sanz Pinyol [1] “Desde el punto de vista de la caracterización de los discursos, en el aula suelen producirse diferentes géneros” Cita directa
- Cita no integral: No se menciona el nombre del autor dentro del texto. Ejemplos:  
ε la mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín [5]. Cita Indirecta  
“Desde el punto de vista de la caracterización de los discursos, en el aula suelen producirse diferentes géneros” [1]. Cita directa

### 5.2 Referencias bibliográficas:

- Conjunto de datos suficientemente detallados que permite identificar un documento. En el caso de que la referencia citada disponga de un identificador de objeto digital (DOI) u otro homologable (ARK, Handle, etc) esta información deberá formar parte de la referencia de acuerdo a las normas de Vancouver. Deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que son mencionadas en el texto. Identificar las referencias en el texto, cuadros y leyendas con números arábigos entre corchetes. Las referencias citadas sólo en los cuadros o en las leyendas de las figuras deben ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida por la primera identificación en el texto del cuadro o figura particular.
- Usar el estilo basado en los formatos utilizados por la US National Library of Medicine (NLM) en el Index Medicus. Los títulos

de las revistas deben ser abreviados de acuerdo al estilo que utiliza el Index Medicus. Consultar la lista de revistas indizadas en el Index Medicus, publicado anualmente como una separata por la NLM y como una relación en el volumen del mes de enero del Index Medicus.

- Evitar el uso de los resúmenes como referencias. Las referencias a artículos aceptados pero no publicados deben ser designadas como “en prensa” o “en avance”; los autores deben obtener permiso por escrito para citar tales artículos así como la verificación de que ellos han sido aceptados para publicación. La información de los manuscritos remitidos pero no aceptados debe ser citada en el texto como “observaciones no publicadas” con el consentimiento escrito de los autores.
- No citar una “comunicación personal” a menos que proporcione información esencial no disponible de una fuente pública, en cuyo caso el nombre de la persona y la fecha de la comunicación deben ser citados entre paréntesis en el texto. Para los artículos científicos, los autores deben obtener permiso por escrito y confirmación de exactitud de la fuente de la comunicación personal.
- Las referencias deben ser verificadas por el autor o autores en los documentos originales.
- El estilo de Requisitos Uniformes (de Vancouver) se basa principalmente en el estilo estándar ANSI adaptado por la NLM para su base de datos.

#### a) Artículos de revistas

- Si una revista lleva paginación continua a través de un volumen (como muchas revistas médicas lo hacen), el mes y el número del volumen deben ser omitidos: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.
- Más de seis autores:  
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-12.
- La organización como autor:  
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:2824.
- Sin autor mencionado:  
Cancer in South Africa (editorial). *S Afr Med J* 1994; 84: 14.
- Artículo no escrito en inglés:  
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infatapatellar seneruptur hos tidligere frisk kv-vinne. *Tdsskr Nor Laegeforen* 1996; 116: 412.
- Volumen con suplemento:  
Shen M Zhang QF. Risk assesement of nikel carcinogenicity and occupational lung cancer *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1: 275-82.
- Número con suplemento:  
Paybe DK, Sullivan ME, Massie MJ. Women’s psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2. 89-97).
- Volumen con parte:  
Ozben T, Nacirarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem*

1995; 32 (Pt 3): 303-6.

- Número con parte  
People GH, Mills SM. One Hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 PH): 377-8.
  - Número sin volumen  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320): 110-4.
  - Sin número, ni volumen:  
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 3:25-33.
  - Compaginación en números romanos:  
Fisher GA, Sikie BI. Drug in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr 9(2): xi-xii.
  - Tipo de artículo indizado tal como es requerido:  
Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347: 1337.  
Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [resumen] *Kidney Int* 1992; 42: 1285.
  - Artículo conteniendo una retractación:  
Garcy CE, Schwarzman AL, Rise ML. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction de Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML. In: *Nat Genet* 1994; 6.: 426-31]. *Nat Genet* 1995; 11: 104.
  - Artículo retractado:  
Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retractado en *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 31271. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1083-8.
  - Artículo con errata publicada:  
Hamlin JA, Kahn AM. Herniorraphy in symptomatic patients following inguinal hernia repair [publicado con errata en *West J Med* 1995; 162:2781]. *West J Med* 1995; 162: 28-31.
- b) Datos respaldatorios de investigación depositados en repositorios de datos.
- López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica. [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. [enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro].

## 6. Tablas

Todas las tablas deben agruparse a continuación de las leyendas de las figuras, cada una en página separada. Deberán estar numeradas secuencialmente con números romanos, contener un título antes de la tabla y aclaraciones al pie, si fuese necesario. Al pie de cada tabla debe figurar la aclaración de las abreviaturas empleadas, así como toda la información relacionada con la forma de expresión de los resultados y el tratamiento estadístico que los autores consideren necesaria. Las tablas deben ser comprensibles por sí mismas. Para la elaboración de las tablas, se recomienda utilizar el procesador de texto Word y seleccionar el Estilo de Tabla "Tabla básica 1".

## 7. Figuras

Todas las figuras deben agruparse a continuación de las tablas, cada una en página separada. Deberán estar numeradas secuencialmente con números arábigos. Las fotografías y las figuras podrán tener colores, aunque, en el caso de las figuras, el fondo debe ser blanco. El título de las figuras no debe incluirse junto a las mismas sino en la sección "Leyendas de Figuras". En dicha leyenda, debe incluirse el título de la figura, la aclaración de las abreviaturas empleadas y toda la información relacionada con la forma de expresión de los resultados y el tratamiento estadístico que los autores consideren necesaria. En caso de figuras, fotografías o tablas tomadas de otra publicación, se debe citar la fuente y además enviar el permiso escrito otorgado por el propietario intelectual de dicho material para que el mismo sea publicado en ByPC.

## 8. Ortografía y formas de expresión

- Se debe evitar la utilización de palabras en otros idiomas y, cuando ello sea indispensable, deberán ser colocadas en itálica (Ej.: in vitro).
- El estadístico "p" debe ser escrito en minúscula.
- En la expresión de los resultados, se debe dejar espacio entre la cifras y los símbolos o las unidades (Ej.:  $p < 0,05$ ;  $32 \pm 2$  g/L).
- Unidades: se deben emplear las unidades utilizadas más frecuentemente en nuestro medio para cada analito (Ej.: glucosa, urea, ácido úrico, lípidos, lipoproteínas, apoproteínas en mg/dL).
- Todas las abreviaturas o siglas deben ser aclaradas en el cuerpo del texto del manuscrito la primera vez que aparecen, ubicándolas entre paréntesis, a pesar de que se trate de abreviaturas ampliamente conocidas, por ej. hemoglobina (Hb). Cuando el manuscrito sea redactado en idioma español, se prefiere el uso de abreviaturas y siglas en idioma español. En el caso de que se usen en idioma inglés porque son ampliamente conocidas o usadas en esa disciplina, debería aclararse el término completo en inglés, al menos la primera vez que aparecen en el texto por ejemplo VDRL (Venereal Disease Research Laboratory en inglés). Es conveniente emplear sólo siglas convencionalmente aceptadas, por ej. inmunofluorescencia indirecta (IFI), líquido cefalorraquídeo (LCR) y abreviaturas estándar reconocidas por la Real Academia Española, por ej. número (núm.), sociedad anónima (S.A.) No abreviar términos cortos ni aquellos que se usan pocas veces, no inventar nuevas abreviaturas, a menos que se trate de un término largo que se utiliza muchas veces en el texto y para el cual no existe una abreviatura estándar. No se recomienda utilizar abreviaturas en el Título ni en el Resumen, no comenzar las oraciones con abreviaturas.
- En la expresión de los resultados, tanto la media como la mediana deben contener la misma cantidad de decimales que sus respectivos desvíos estándar, errores, percentilos o rangos (Ej.  $9,25 \pm 0,78$ ).
- En la expresión de los resultados, la separación entre el entero y los decimales se debe hacer mediante comas y no con puntos, lo cual es propio del idioma inglés (3,25), excepto para el resumen en inglés (Abstract), en el cual se deben emplear puntos (3.25).
- En el texto, cuando un número aparece al principio de la oración, deberá ser escrito en letras (Ej. Veinte pacientes).

## Más allá de los algoritmos: el laboratorio clínico en la era de la inteligencia artificial

El laboratorio es un espacio compartido que va más allá de equipos, reactivos y resultados. Es un lugar de trabajo, un terreno técnico y científico, pero también social. A partir de esta última observación, puede surgir la denominación “espacio humano” y, en contraposición, aparece “la tecnología”. Antes, esta palabra se asociaba al futuro, pero, ahora que ya forma parte de nuestro presente, ese futuro se representa con la inteligencia artificial (IA). Sin embargo, ¿la IA es el futuro o ya es el presente también? El imaginario colectivo del futuro dejó de ser el de una imagen azul de luz fría, repleta de robots y hologramas, para ser reemplazado por la automatización, el trabajo remoto y las agendas multitareas manteniendo en gran medida intacto el espacio físico de trabajo.

Antes de profundizar en la presencia de la IA en la bioquímica clínica, es necesario introducir ciertos términos básicos, cuyas definiciones pueden variar según el área y su alcance. En general, un modelo de IA puede describirse como un algoritmo entrenado con una cantidad inmensa de datos para reconocer patrones, realizar predicciones o tomar decisiones de manera autónoma. La palabra clave en esta explicación es entrenado. La IA se diferencia de un *software* tradicional en que es capaz de aprender. Al igual que un humano, luego de pasar por un entrenamiento, aprende las reglas y, posteriormente, las aplica; no se limita únicamente a seguirlas. Según el tipo de modelo, la IA puede clasificar datos o crear nuevos aprendiendo de patrones subyacentes.

Un aspecto clave de la IA recae en su capacidad de realizar cálculos no solo en un tiempo significativamente menor que el del cerebro humano, sino también abarcando análisis multiparamétricos. Un buen sistema con apoyo de IA puede procesar modelos matemáticos complejos y así detectar nuevos patrones, correlaciones no evidentes y tendencias tempranas. Un profesional capacitado y atento también es capaz de hacerlo, pero, probablemente, requeriría más tiempo, un recurso valioso del que tal vez no disponga mientras debe realizar otras actividades de mayor prioridad. De esta manera, esta nueva herramienta podría actuar como un asistente que le advierta a los bioquímicos de sus hallazgos o conclusiones sin quitarles tiempo ni sumarles tareas.

Las posibilidades de nuevos análisis multiparamétricos son inmensas. El laboratorio produce rutinariamente una gran cantidad de resultados que pueden ser tomados como variables potencialmente vinculables. La bioquímica asistencial es, por naturaleza, un agente generador de datos. La IA necesita datos; el laboratorio clínico los tiene.

Un ejemplo claro de desarrollo y aplicación es uno de los proyectos del Departamento de Informática en Salud

del Hospital Italiano de Buenos Aires. Este equipo multidisciplinario creó un programa institucional dedicado a la aplicación de la IA en salud y condujo diferentes proyectos junto a universidades. Durante la pandemia de SARS-CoV-2, desarrollaron modelos predictivos y herramientas de análisis de datos para evaluar pacientes con COVID-19, con el fin de evaluar múltiples variables simultáneamente y detectar patrones asociados a una evolución desfavorable. Este sistema utilizó datos clínicos y demográficos, biomarcadores inflamatorios y resultados del laboratorio bioquímico para predecir la gravedad de la enfermedad, el riesgo de hospitalización o el ingreso a terapia intensiva.

Ahora bien, los datos existen, pero no todos son útiles o, mejor dicho, no son útiles sin contexto. Esto lleva a un nuevo rol que los bioquímicos están preparados para ocupar: la curación de datos. Una misma colección de resultados de una medición A no significa lo mismo en la población B que en la población C. Este criterio interpretativo debe ser transmitido a los modelos de IA para que sus conclusiones sean correctas y extrapolables. Cuando los profesionales de la salud leen una publicación científica, revisan el origen del conjunto de datos para saber si es aplicable en su área. Factores tan simples como la edad, tan específicos como una condición subyacente o el seguimiento de un tratamiento pueden cambiar completamente la interpretación. Contar con un conjunto de un millón de valores de hematócrito, por ejemplo, no puede entrenar de manera correcta un modelo si no se indican los grupos etarios involucrados. Los bioquímicos pueden intervenir, corregir, aportar y curar esa base de datos aplicando su criterio profesional. Estos ajustes permiten no solo mejorar el modelo, sino también adaptarlo a las necesidades del lugar y de los usuarios, una gran ventaja sobre programas informáticos genéricos.

Otro aspecto que se debe destacar son los medios de transmisión de los datos bioquímicos. Esto lleva a la digitalización como punto clave de encuentro entre el laboratorio y la IA. Es tan simple como real: en un laboratorio donde todo se registra en papel, la IA no puede ingresar. Entonces, surge la pregunta inevitable: ¿todos los centros de salud están igual de próximos a evolucionar con la IA? Desde un punto de vista más negativo, ¿todos los bioquímicos están igualmente amenazados de ser reemplazados? En un espacio donde los autoanalizadores son escasos, el control de calidad queda únicamente registrado a mano en un libro de actas. De igual manera, donde una plataforma digital integral es inconcebible, la introducción de una herramienta de vanguardia será casi imposible, incluso si está disponible. Llega el momento de reflexionar sobre cuán cerca o lejos está la introducción de “lo nuevo” dependiendo del presente

de cada laboratorio. La IA es útil pero no es mágica: requiere de ciertos recursos para funcionar.

Por último, las nuevas herramientas pueden ser científicas o administrativas. En el afán de alcanzar la excelencia profesional, a menudo se proyecta la IA como un ente superior capaz de recordar todos los umbrales críticos y criterios diagnósticos, con el poder de correlacionar un sinnúmero de parámetros. Sin embargo, deja a su paso muchas dudas sobre la validación de su entrenamiento. Entonces, ¿por qué no redirigir todo ese esfuerzo hacia el desarrollo de modelos que resuelvan problemas secundarios de los bioquímicos? Desde la acumulación de tareas administrativas y la carga manual de datos hasta la revisión de fallas en las órdenes o la demora en la publicación de resultados, la IA puede tener un impacto positivo en la gestión operativa del laboratorio sin interferir en el criterio profesional.

Luego de navegar por este amplio mar de posibilidades que presenta la IA, es posible que haya cambiado un poco esa visión imaginativa del futuro. Es probable que el espacio de trabajo continúe viéndose igual por muchos años: seguirá siendo un espacio social y de intercambio, pero se incorporarán asistentes digitales, más plataformas de datos y nuevos sistemas automatizados. Tal vez se logre que todos los datos se vinculen en una gran red virtual con interfaces más dinámicas e intuitivas que simplifiquen el día a día del equipo humano. De esta manera, los bioquímicos tendrán menos tareas repetitivas y más tiempo para ser personas de ciencia.

---

### Dra. Bárbara S. Arias<sup>ORCID</sup>

Bioquímica - Doctora en Microbiología

Asesora científica en innovación biotecnológica y colaboradora en start-ups de medicina diagnóstica basada en IA.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir [copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato] y adaptar [remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra] siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación [revista, editorial y URL de la obra], no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Asociación entre la presencia de anticuerpos antigangliósidos y niveles de interleuquina 6 en pacientes con neuropatías periféricas

*Association between the presence of anti-ganglioside antibodies and interleukin 6 levels in patients with peripheral neuropathies*

Belacin, Bárbara<sup>1</sup>; Bevan, Thomas Benjamín<sup>1</sup>; Gerván, Natalia Nora<sup>1</sup>; Ramos, Hernan Nicole<sup>1</sup>; Pedano, Valeria Cristina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Bioquímico. Nuevo Hospital San Roque. Córdoba, Córdoba, Argentina.

1. \*Contacto: Belacin, Bárbara. Rondeau 69 [5900] Córdoba, Argentina; [barbibela.98@gmail.com](mailto:barbibela.98@gmail.com).

## Resumen

**Introducción:** Las neuropatías inmunomediadas son causadas por respuestas inmunitarias contra antígenos propios del sistema nervioso periférico. En la fisiopatogenia, están involucrados autoanticuerpos, células y mediadores solubles, como las citocinas inflamatorias. **Objetivos:** Determinar la asociación entre la presencia de anticuerpos antigangliósidos, los niveles de interleuquina 6 y reactantes de fase aguda (RFA) en pacientes con neuropatías periféricas de dos hospitales de la ciudad de Córdoba, entre 2022 y 2024; evaluar la frecuencia de neuropatías periféricas inmunomediadas en la población estudiada. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio prospectivo, analítico, correlacional, de corte transversal que incluyó pacientes con sospecha de neuropatía periférica, mayores de 18 años. Además, se estableció un grupo control para interleuquina 6, formado por trabajadores de la salud, sin patologías previas. **Resultados:** se analizaron 37 pacientes; no se encontraron diferencias significativas entre la concentración de interleuquina 6 de los controles, los pacientes con anticuerpos antigangliósidos positivos y aquellos con anticuerpos negativos (p-valor: 0.1466). Lo mismo se observó en los niveles de RFA (p-valor: 0.6346). La frecuencia de neuropatías periféricas inmunomediadas calculada fue menor que la mundial y similar a la reportada para Argentina. **Conclusiones:** En este estudio, no hubo correlación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos antigangliósidos, los niveles de interleuquina 6 y RFA en pacientes con neuropatías periféricas. Al comparar la incidencia mundial de neuropatías periféricas inmunomediadas con la obtenida en el estudio, la frecuencia en la población estudiada es menor con respecto a lo indicado en las diferentes bibliografías.

**Palabras clave:** autoanticuerpos; gangliósidos; interleuquina 6; citocinas; reactantes de fase aguda

## Abstract

**Introduction.** Immune-mediated neuropathies are caused by immune responses against self-antigens of the peripheral nervous system. The pathophysiology involves autoantibodies, cells, and soluble mediators, such as inflammatory cytokines. **Objectives.** i) To determine the association between the presence of anti-ganglioside antibodies, and levels of Interleukin 6 and acute phase reactants in patients with peripheral neuropathies from hospitals in Córdoba city, Argentina, between 2022 and 2024. ii) To assess the frequency of immune-mediated peripheral neuropathies in the population studied. **Materials and Methods.** Ambispective, analytical, correlational, cross-sectional study, including patients with suspected peripheral neuropathy, over 18 years of age. Additionally, a control group, consisting of healthcare workers without previous pathologies, was established for interleukin 6. **Results.** A total of 37 patients were analyzed. No significant differences were found in the Interleukin 6 levels between control patients, patients with positive anti-ganglioside antibodies, and patients with negative antibodies (p-value: 0.1466). The same was observed for the levels of acute phase reactants (p-value: 0.6346). The frequency of immune-mediated peripheral neuropathies calculated was lower than the global rate and similar to that reported for Argentina. **Conclusions.** We found no statistically significant correlation between the presence of anti-ganglioside antibodies and the levels of Interleukin 6 and acute phase reactants in patients with peripheral neuropathies. The incidence of immune-mediated peripheral neuropathies obtained in this study was lower than the global incidence indicated in various reports.

**Keywords:** autoantibodies; gangliosides Interleukin 6; cytokines; acute phase reactants.

## Introducción

Las polineuropatías son desórdenes neurológicos de etiologías diversas, como traumatismos, enfermedades metabólicas, autoinmunes, etc.. Las neuropatías periféricas inmunomediadas (NPIM) resultan de una respuesta inmune contra antígenos propios del sistema nervioso periférico (SNP), la cual es mediada por autoanticuerpos dirigidos contra la mielina o proteínas nodales, células, con la ruptura de la barrera hematoencefálica, que provoca destrucción de la mielina y daño axonal<sup>1,2</sup>. Se asocian a infecciones previas, como *Campylobacter Jejuni*, virus Zika y citomegalovirus<sup>1</sup>, donde, mediante mecanismos de mimetismo molecular, se producen anticuerpos que reaccionan de manera cruzada con gangliósidos de los nervios periféricos<sup>3</sup>.

Las NPIM incluyen trastornos agudos, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y variantes, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), la neuropatía axonal motora aguda (AMAN) y el síndrome de Miller-Fisher (SMF), y trastornos crónicos como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP) y la neuropatía motora multifocal (NMM)<sup>2,4</sup>.

El SGB tiene mayor prevalencia en hombres (3:2), a una edad media de 50 años, con una incidencia mundial anual de 0,81 a 1,89 casos cada 100.000 personas y es la causa más común de parálisis flácida aguda<sup>2</sup>. En Argentina, la incidencia de SGB es de 0,63 casos por cada 100.000 habitantes, con predominio en hombres: el 37% de los casos corresponde a menores de 15 años, un 37% se da de 15 a 49 años y un 26%, a 50 años o más<sup>4</sup>.

Dentro de la inmunopatogenia, se pueden mencionar mecanismos de la inmunidad innata y la adaptativa. En el caso de la innata, la acción de los macrófagos daña la célula de Schwann y el axón<sup>6-8</sup>, mientras que el aumento de citocinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6) perpetúa la respuesta autoinmune y estimula la síntesis de

RFA, como la proteína C- reactiva (PCR). Estas moléculas podrían utilizarse como posibles biomarcadores de riesgo y pronóstico<sup>9-11</sup>. En cuanto a la inmunidad adaptativa, los anticuerpos antigangliósidos (AGA) se asocian a diferentes fenotipos clínicos según su especificidad<sup>1,12</sup>. En SMF, se hallan AGA anti- GQ1b y GT1a, en AMAN, AGA anti- GM1 y GD1a, mientras que en AIDP son poco frecuentes. Algunos casos se asocian a anticuerpos contra proteínas nodales y paranodales, no detectables por las técnicas convencionales para AGA, al igual que en el 15-20% de los pacientes con CIDP, donde se identifican autoanticuerpos contra CASPR1, Contactin1 y NF155<sup>13</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la asociación entre la presencia de anticuerpos antigangliósidos y los niveles de IL-6 en pacientes con neuropatías periféricas de dos hospitales de la ciudad de Córdoba desde el año 2022 al 2024; además, analizar la asociación entre la presencia de neuropatía periférica con anticuerpos antigangliósidos positivos y la elevación de los reactantes de fase aguda, como velocidad de eritrosedimentación y PCR; por último, evaluar la frecuencia de neuropatías periféricas inmunomediadas en la población estudiada.

## Materiales y métodos

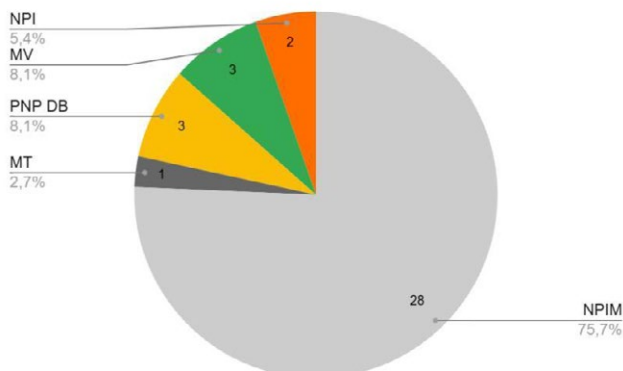
Se realizó un estudio prospectivo, analítico, correlacional y transversal en el Laboratorio de Inmunología del Servicio Bioquímico desde septiembre del 2022 a junio del 2024.

Se incluyeron pacientes con sintomatología compatible con NP, derivados por el Servicio de Neurología de dos hospitales de la ciudad de Córdoba, a los cuales se les solicitó la determinación de AGA.

## Muestras y grupos de estudios

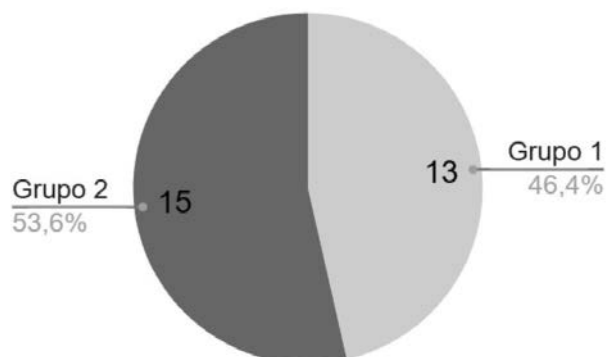
Se recolectaron muestras de sangre de pacientes con sospecha de NPIM, de las cuales se obtuvo suero y se conservó a -20°C hasta su análisis.

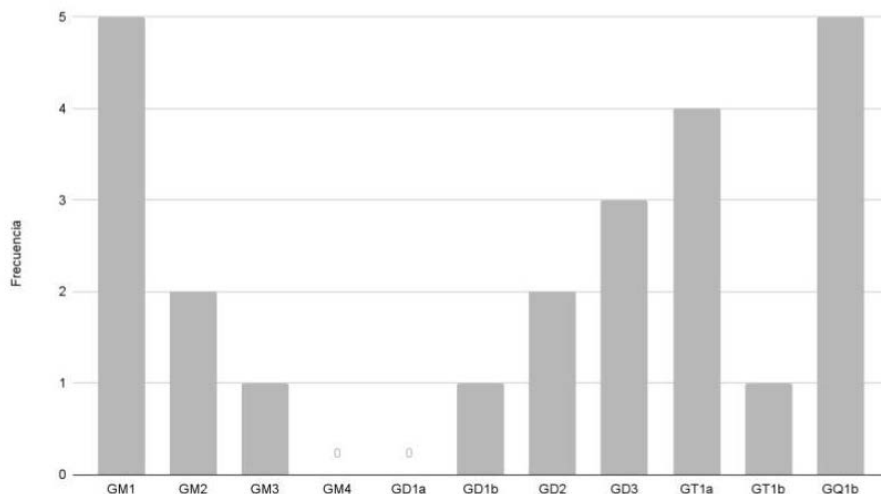
**Figura 1.** Distribución del diagnóstico de los pacientes del estudio.



► NPI, neuropatía periférica idiopática; MV, meningoencefalitis viral; PNP DB, polineuropatía periférica diabética; MT, mielitis transversa; NPIM, neuropatías periféricas inmunomediadas.

**Figura 2.** Clasificación de pacientes con diagnóstico de neuropatía periférica inmunomediada según el resultado de anticuerpos antigangliósidos.



**Figura 3.** Frecuencia de las especificidades de los anticuerpos antigangliósidos en pacientes con neuropatías periféricas inmunomediadas.

► AGA, anticuerpos antigangliósidos.

De acuerdo con los resultados, se conformaron los siguientes grupos: grupo 1: pacientes con NPIM y AGA positivos; grupo 2: pacientes con NPIM y AGA negativos; grupo 3: pacientes en los que se descartó el diagnóstico de NPIM; grupo 4: todos los pacientes con AGA negativos; grupo 5: grupo control de concentración sérica de IL-6. Grupo control: 27 personas sin patología de base, integrado por 16 mujeres y 11 hombres, con una edad promedio de  $32,5 \pm 9,5$  años (rango de 20 a 55 años).

La presencia de AGA se determinó por inmunoensayo lineal (LIA) (Generic Assay®) siguiendo las instrucciones del fabricante. Esta técnica cualitativa identifica AGA de isotipo IgG e IgM utilizando tiras reactivas recubiertas de antígenos. Si los AGA están presentes, se unirán a los antígenos; luego, con un anticuerpo secundario conjugado con una enzima peroxidasa y la adición de su sustrato, se detecta el inmunocomplejo formado, que genera un precipitado de color. Se consideraron positivas aquellas muestras que produjeron una barra coloreada.

La IL-6 se determinó por electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el autoanalizador COBAS e-411 (ROCHE®, Alemania) con un valor de referencia (VR):  $<7$  pg/mL. Los RFA fueron evaluados a través de la velocidad de eritrosedimentación (VSG) y la PCR. La determinación de VSG fue obtenida mediante método manual de Westergreen (WG), con VR:  $<20$  mm/h. Mediante inmunoturbidimetría, se cuantificó la concentración de PCR en el autoanalizador COBAS 6000 (ROCHE®, Alemania), con VR:  $<5$  mg/L. Ambos estudios se agruparon como RFA.

### Crterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes atendidos por el Servicio de Neurología, mayores de 18 años con sospecha de NP que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con otras patologías de base inmunológica no asociadas a neuropatías.

### Consideraciones éticas

Se solicitó a los participantes un consentimiento informado en el cual constaba información sobre el estudio, datos filiatorios y clínicos del paciente. El consentimiento aclaró que la muestra se usaría para realizar dicho estudio, aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Niño y el Adulto del Polo Sanitario de la Ciudad de Córdoba.

### Análisis de datos

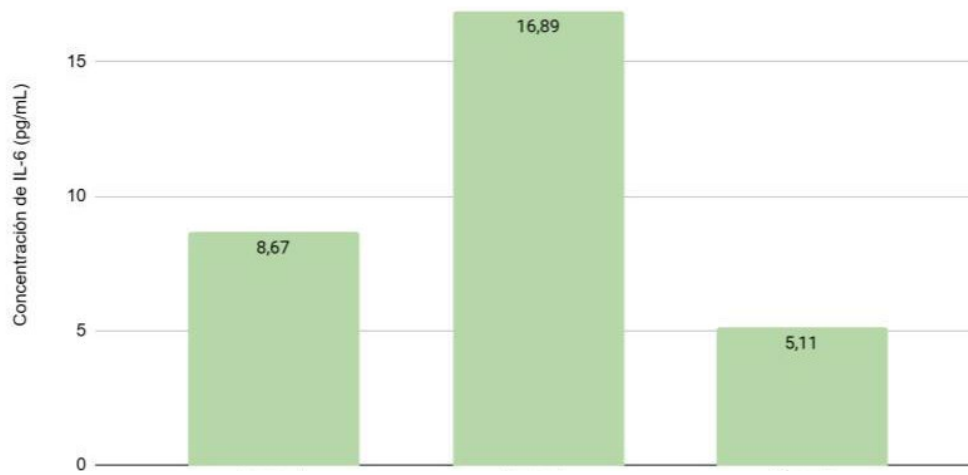
Los datos cualitativos se describieron utilizando frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para la asociación entre las variables, se realizaron test de Chi cuadrado. Se calcularon los OR asociados a las variables, con sus intervalos de confianza correspondientes (IC 95%). Para las variables cuantitativas, se analizó la distribución de las mismas mediante pruebas de Shapiro-Wilk y prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov. Se utilizaron como medidas descriptivas media y desvío estándar, y valores mínimo-máximo. Para comparar entre grupos, se utilizaron test T o de Wilcoxon o test de Kruskal-Wallis, según correspondiese. Para analizar asociaciones entre variables cuantitativas, se realizaron test de correlación de Spearman o de Pearson, según correspondiese, y se calcularon las funciones que mejor se ajustaban a las nubes de puntos.

Se utilizaron gráficos de barras para las variables categóricas y gráficos de dispersión para las correlaciones entre variables cuantitativas. P-valor  $<0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizaron Excel e Infostat como software estadístico para la carga y el análisis de los datos.

### Resultados

#### Población

Del total de 37 pacientes, 27 fueron hombres y 10 mujeres, con una media de edad de 41 años (de 18 a 67). Se elaboró una tabla (Tabla I), donde se compilaban datos de

**Figura 4.** Promedio de concentraciones de IL-6 en los grupos 1, 4 y 5.

► IL-6, interleuquina 6.

los pacientes del grupo 1, proporcionando una visión integral de los resultados.

Se analizaron 37 muestras con sospecha de NPIM: 28 fueron diagnosticados con este tipo de neuropatía y los 9 restantes se clasificaron con otras patologías como mielitis transversa, polineuropatía diabética, meningoencefalitis viral y neuropatías idiopáticas (grupo 3) (Figura 1). De los pacientes con NPIM, 13 obtuvieron un resultado positivo de AGA (grupo 1), mientras que 15, uno negativo (grupo 2). En total, 24 pacientes obtuvieron un resultado negativo para AGA (grupo 4) (Figura 2).

### Anticuerpos antigangliósidos (AGA)

Las distintas especificidades de los AGA presentes en el grupo 1 se pueden observar en la Figura 3. La mayoría de los resultados de AGA positivos fueron para GM1 y GQ1b, con 5 cada uno; para GT1a, 4 resultados; GD3 con 3, seguido de GD2 y GM2 con 2 cada uno y, por último, GT1b, GD1b y GM3 con 1 cada uno. GD1a y GM4 no presentaron resultados positivos.

### Asociación entre NPIM y AGA

Se analizó la asociación entre la presencia o no de NPIM y el resultado de los AGA. Todos los pacientes en quienes se descartó la NPIM obtuvieron resultados negativos para AGA. Al analizar a los pacientes diagnosticados con NPIM, el 46% presentó al menos un AGA positivo. Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p=0,0111$ ).

### Incidencia obtenida en dos hospitales de la ciudad de Córdoba

En los pacientes estudiados, se calculó la incidencia anual de los diagnósticos obtenidos en los años 2022 y 2023. Para SGB, se obtuvo una incidencia de 0,52 cada 100.000 habitantes para el primer año y de 0,45 para el segundo. Para NMM, se obtuvo un valor de 0,16 cada 100.000 habitantes para 2022 y de 0,10 para 2023. En CDIP, hubo un único caso en el año 2023, con una incidencia de 0,1. Por último, para SMF, se obtuvo un solo caso durante el 2022; la incidencia en ese año fue de 0,05.

### Niveles de interleuquina 6 (IL-6)

Se midieron los valores de IL-6 en los 37 pacientes y en las 27 muestras control, grupo 5 (Figura 4). Los valores obtenidos fueron: grupo 5: 5,11 pg/mL  $\pm$  2,23 (mín.: 1,4 – máx.: 13,06); grupo 1: 8,67 pg/mL  $\pm$  16,94 (mín.: 1,4 – máx.: 61,67); grupo 4: 16,89 pg/mL  $\pm$  34 (mín.: 1,4 – máx.: 156,10). A pesar de las diferencias observadas, los resultados fueron no significativos ( $p=0,1466$ ).

Al analizar los resultados de IL-6 (Tabla II), se establecen dos grupos según el valor de referencia ( $<7$  pg/mL). Se encontró que el 68% ( $n=25$ ) de los pacientes con sospecha de NPIM tenía valores dentro del intervalo de referencia, mientras que el 32% ( $n=12$ ) presentó valores aumentados ( $>7$  pg/mL). En este último grupo, se observó mayor frecuencia de pacientes con AGA negativos (83% vs. 56%) ( $p=0,097$ ) y sin NP (33% vs. 20%) ( $p=0,348$ ). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### Reactantes de fase aguda

Se realizó el análisis para evaluar la asociación entre la presencia o ausencia de AGA y los RFA. Entre quienes presentaron RFA elevados, el porcentaje de AGA positivos fue de 43%. En pacientes con RFA dentro del valor de referencia, el 33% tuvo AGA positivos. Estas diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,6346$ ) (Figura 5 y Figura 6).

### Discusión

En este estudio, se determinó la presencia de AGA en 37 pacientes con sospecha de NPIM; 28 de ellos fueron diagnosticados con la patología investigada: 13 con AGA positivos (grupo 1), 15 con AGA negativo (grupo 2). Nueve pacientes fueron diagnosticados con otras patologías, y conformaron el grupo 3, donde se identificaron mielitis transversa, polineuropatía diabética, meningoencefalitis viral y neuropatías idiopáticas. Todos los pacientes con AGA negativos se clasificaron como grupo 4. Al comparar el grupo 1 y el grupo 2, se

**Tabla I.** Tipo de neuropatía y especificidad de los anticuerpos antigangliósidos asociados.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10	CASO 11	CASO 12	CASO 13
AGA (+)	GT1a y GQ1b	GM1 y GD1b	GD3, GT1a, GT1b, GQ1b	GQ1b	GM1	GM1	GM2 y GD2	GD2 y GD3	GT1a y GQ1b	GD3 y GQ1a	GM1, GM2, GT1a y GQ1b	GM1	GM3
IL 6	2	<1,5	4,96	5,99	<1,5	<1,5	<1,5	22,82	3,04	2,28	<1,5	3	61,67
RFA	N	-	N	E	E	N	N	E	-	N	N	N	N
DX	SGB	NMM	SGB	SGB	NMM	SGB	SGB	SGB	NMM	SGB	-	SMF	CIDP
SÍN-TOMA	ATAXIA Y PARES TESIA MMII Y MMSS	DEB MMSS	DIP, PARES-TESIA, DEB	OFTAL-MOPLE-JÍA	DOLOR NEU-ROPÁTICO	PARE SIAS MMII	PARE SIA PAL-PEBRAL	CUADRI-PARE SIA, PRE-DOMINIO MMSS	ATAXIA MMSS	PARES-TESIAS, DISFONÍA Y DISFAGIA	-	OFTAL-MOPLE-JÍA	PARE SIAS Y PARES-TESIAS
	AGUDA	AGUDA	AGUDA	AGUDA	SUBAGUDA	AGUDA	AGUDA	CRÓNICA	CRÓNICA	AGUDA	SUBAGUDA	CRÓNICA	CRÓNICA

► AGA, anticuerpos antigangliósidos ; IL-6, interleuquina 6; RFA, reactantes de fase aguda; DX, diagnóstico; N, normal; E, elevado; SGB, síndrome de Guillain Barré; SMF, síndrome de Miller Fisher; CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; NMM, neuropatía multifocal motora; MMSS, miembros superiores; MMII, miembros inferiores; DIP, diplopía; DEB, debilidad; MSD, miembro superior derecho.

observó que aproximadamente la mitad (46%) de los pacientes diagnosticados con NPIM presentó al menos un AGA positivo, hecho que destaca la relevancia de su detección para completar el diagnóstico en esta población.

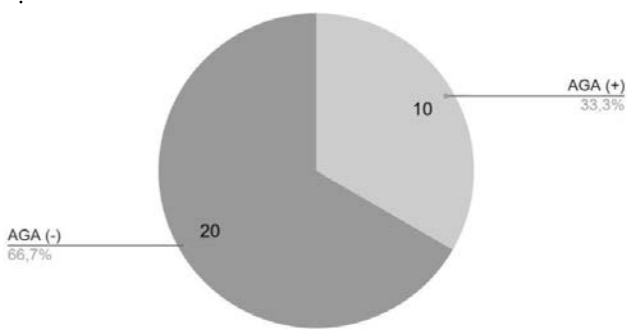
Aunque la descripción de síntomas no fue un objetivo del estudio, se observó que, ante la presencia de anti-GQ1b, los síntomas fueron motores, con afección ocular (oftalmoplejía, diplopía y ataxia) y luego, sensitivos; con anticuerpos anti-GT1a, se evidenciaron mayormente síntomas motores (ataxia y diplopía); y los que presentaron anti-GM1 mostraron síntomas motores y sensitivos en igual proporción. Lo hallado en el grupo estudiado coincide con lo descrito en las

diferentes bibliografías citadas<sup>2,14-16</sup>. Por otro lado, la mayoría de los pacientes con AGA positivos desarrolló NPIM aguda, exceptuando los casos 8,9,12 y 13 (Tabla I), donde el curso fue crónico.

Los pacientes del grupo 2 fueron diagnosticados con NPIM sin presentar AGA positivos. Si bien hay una asociación positiva entre la presentación de AGA y el desarrollo de una NPIM, un resultado negativo no descarta el diagnóstico.

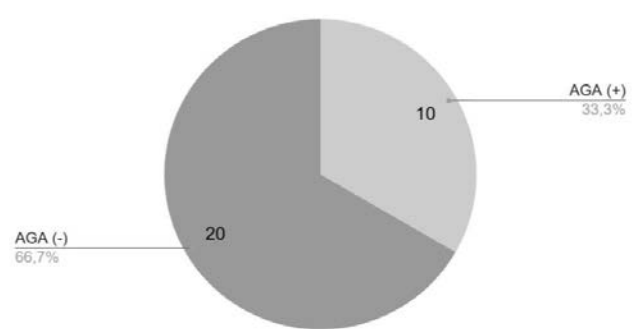
Las NPIM son un grupo de enfermedades raras con incidencias anuales globales que varían entre 0,81 a 1,89 casos cada 100.000 habitantes por año para SGB; 0,29 a 0,6 en NMM y 0,8 a 8,9 en la CIDP<sup>2</sup>. Afecta más a hombres,

**Figura 5.** Distribución de pacientes con reactantes de fase aguda elevados según el resultado de anticuerpos antigangliósidos.



► AGA, anticuerpos antigangliósidos.

**Figura 6.** Distribución de pacientes con reactantes de fase aguda con valores dentro de valores de referencia según el resultado de anticuerpos antigangliósidos.



► V.R, valores de referencia; AGA, anticuerpos antigangliósidos.

**Tabla II.** Distribución de los casos según la concentración de IL-6.

IL-6					
Variables	<7 pg/mL (n=25)		≥7 pg/mL (n=12)		p-valor
	Nº	%	Nº	%	
Anticuerpos antigangliósidos					
Negativos	14	56%	10	83%	0,0907
Positivos	11	44%	2	17%	
Neuropatía periférica inmunomediada					
No	5	20%	4	33%	0,384
Sí	20	80%	8	67%	

## ► IL-6, interleuquina 6

y la tasa de incidencia mundial aumenta en personas de 40 años y, desde los 50, en Argentina<sup>2,4,19</sup>. En el grupo 1, SGB fue la patología más frecuente, seguida por NMM, SMF y CDIP. Dado que la distribución de neuropatías varía según la región, como señalan Shahrizaila *et al.*<sup>18</sup>, estos estudios epidemiológicos son clave para el análisis poblacional en Argentina.

En la población estudiada, la incidencia fue menor que en la mundial anual, probablemente debido a que se limitó a individuos del sistema público de salud y a que el rango etario (media de 41 años) excluyó a personas de edad avanzada, quienes presentan mayor incidencia de la patología.

Aunque la incidencia obtenida fue menor que la mundial, en 2022, se observó mayor cantidad de casos de SGB y NMM con respecto a 2023, posiblemente vinculados al aumento de NPIM asociadas al virus SARS-CoV-2. Diversos estudios han señalado este virus como posible desencadenante de la patología. En el "Registro argentino de manifestaciones neurológicas por coronavirus-19 (COVID-19)"<sup>20</sup>, publicado en el año 2021, se reportaron seis casos de pacientes que, tras contraer COVID-19, desarrollaron SGB<sup>21</sup>, lo que refuerza la asociación entre ambas.

Además, la vacunación implementada para combatir esta infección también podría estar relacionada con este efecto, como han descrito numerosos trabajos<sup>22-24</sup>. No obstante, se requieren más investigaciones para afirmar estas asociaciones por lo que sería importante ampliar la investigación en un futuro.

Al evaluar los niveles de IL-6 para cada grupo (1,2,3,4 y 5), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Lo mismo sucedió al comparar la presencia de AGA. La mayoría de los pacientes con niveles de IL-6 elevados no presentó AGA positivos (p-valor 0,1416). Además, los pacientes diagnosticados con NPIM mostraron niveles de IL-6 dentro de los valores de referencia (n=20),

mientras que, en el grupo 2, predominaron niveles de IL-6 elevados. Esta última situación podría deberse a que los autoanticuerpos detectados en el estudio no estén involucrados en la inmunopatogenia y a que aún no se haya descrito este hecho.

Los hallazgos en el grupo 3 fueron similares a lo mostrado por otros autores, quienes describieron que las citocinas y células proinflamatorias participan en la fisiopatogenia de las patologías nombradas provocando el aumento de la concentración de IL-6<sup>25,26</sup>.

Una desventaja de este estudio es que solo se clasificó las NPIM en agudas y crónicas, sin evaluar las fases que incluye el proceso agudo. Por tal motivo, se podría pensar que los pacientes del grupo 1 estaban cursando la fase de recuperación de la enfermedad. Se ha expuesto que, durante la fase de progresión, la concentración de las citocinas inflamatorias aumenta, mientras que, en la fase de recuperación, la IL-6 retorna a sus niveles basales<sup>17,27</sup>.

Por contraparte, en los dos pacientes con AGA positivos, que presentaron un valor de IL-6 muy elevado, el diagnóstico fue NPIM crónica de larga evolución. Se propone que, si bien la IL-6 es un RFA que se eleva en las primeras horas de la respuesta inflamatoria y luego disminuye, el constante estímulo inflamatorio podría ser la causa de la concentración elevada de esta citocina en estos pacientes. Por lo tanto, un nivel normal de IL-6 podría asociarse a una evolución favorable en el cuadro clínico del paciente, mientras que niveles elevados evidenciarían lo contrario. Estudios futuros destinados a evaluar el comportamiento de IL-6 en NPIM crónicas podrían ser útiles en el seguimiento y pronóstico de la neuropatía.

Por último, al analizar los niveles de RFA con NPIM y AGA positivos, encontramos que, al igual que con la IL-6, no hay una asociación estadísticamente significativa entre ellos, aunque Altaweel YA y cols.<sup>11</sup> demuestran que la medición

de la PCR sería de utilidad para predecir daño y mortalidad en pacientes con SGB. Evaluar la asociación entre la morbilidad y esta proteína únicamente en este grupo de pacientes podría ser de gran utilidad para investigaciones futuras.

### Agradecimientos

Se agradece al Servicio de Neurología de ambos hospitales involucrados por la colaboración en el presente trabajo. Además, a nuestros compañeros bioquímicos y técnicos de laboratorio del Nuevo Hospital San Roque por el apoyo.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Referencias bibliográficas

- Leonhard SE, Mandarakas MR, De Assis Aquino Gondim F, Bateman K, Brito Ferreira ML, Cornblath DR, et al. Guía basada en la evidencia. Diagnóstico y manejo del síndrome de Guillain-Barré en diez pasos. *Medicina* [B Aires]. 2021;81(5):817-36, [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802021000500817](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000500817)
- Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):31, <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0027-2>
- Goodfellow JA, Willison HJ. Gangliosides and autoimmune peripheral nerve diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;156:355-82, <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.12.010>
- Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Antiganglioside antibodies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2020;408:116576, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116576>
- Codebó A, Bonanno D, Almeida V, Dorigo A, Gazia V, Poyard E, et al. Síndrome de Guillain-Barré en Argentina: su importancia para la salud pública ante la emergencia del virus del Zika. *Rev Argent Salud Pública*. 2016;7(28):38-40, <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/170>
- Sun T, Chen X, Shi S, Liu Q, Cheng Y. Peripheral blood and cerebrospinal fluid cytokine levels in Guillain Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:717, <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00717>
- Nyati KK, Prasad KN, Rizwan A, Verma A, Paliwal VK. TH1 and TH2 response to Campylobacter jejuni antigen in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2011;68(4):445-52, <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.51>
- Li S, Jin T, Zhang HL, Yu H, Meng F, Concha\_Quezada H, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are elevated in Guillain-Barré syndrome and downregulated by IVIg treatments. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:740947, <https://doi.org/10.1155/2014/740947>
- Wu CL, Chao CH, Lin SW, Chien YY, Huang WY, Weng WC, et al. Case report: Plasma biomarkers reflect immune mechanisms of Guillain-Barré syndrome. *Front Neurol*. 2021;12:720794, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.720794>
- Debnath M, Nagappa M, Talukdar PM, Subbanna M, Sundaravadevi P, Shivakumar V, et al. Comprehensive cytokine profiling provides evidence for a multi-lineage Th responses in Guillain Barré Syndrome. *Cytokine*. 2018;110:58-62, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.04.026>
- Altaweel YA, Abdelaziz S, Fathy HA, AbdelBadea S. Correlative study between C-reactive protein, clinical severity, and nerve conduction studies in Guillain-Barré syndrome. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):4, <https://doi.org/10.1186/s41983-018-0006-2>
- Cutillo G, Saariaho AH, Meri S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(4):313-22, <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0388-9>
- Bhagavati S. Autoimmune disorders of the nervous system: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Front Neurol*. 2021;12:664664, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.664664>
- Shastri A, Al Aigyan A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7288, <https://doi.org/10.3390/ijms24087288>
- Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Antiganglioside antibodies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2020;408:116576, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116576>
- Reisin RC, Salutto VL, Aguirre F, Alvarez V, Barroso F, Bendersky M, Berardo A, et al. Utilidad de la identificación de anticuerpos en neuropatías periféricas, neuronopatías y ganglionopatías: revisión. *Neurol Argent*. 2020;12(2):98-112, <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.01.004>
- García-Forcada A. Neuropatías, radiculopatías y plexopatías. *Medicine* [Baltimore]. 2019;12(75):4423-36, <https://www.medicinaonline.es/es-neuropatias-radiculopatias-y-plexopatias-articulo-S0304541219300745#:ff:text=Las%20radiculopat%C3%ADas%20son%20tambi%C3%A9n%20frecuentes%20posradioterapia%20o%20infiltraci%C3%B3n%20metast%C3%A1sica>.
- Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-28, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
- Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):732-9. PMID: 33320513.
- Alessandro L, Appiani F, Bendersky M, Borrego Guerrero B, Bruera G, Cairola P, et al. Registro argentino de manifestaciones neurológicas por coronavirus-19 [COVID-19]. *Neurol Argent*. 2021;13(2):84-94, <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.04.001>
- Yevgi R. Relationship between acute phase reactants and disability in Guillain-Barré syndrome during the COVID-19 pandemic. *Arch Med Res*. 2022;53(2):179-85, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.10.002>
- Mushtaq HA, Khedr A, Koritala T, Bartlett BN, Jain NK, Khan SA. A review of adverse effects of COVID-19 vaccines. *Infez Med*. 2020;30(1):1-10, <https://doi.org/10.53854/liim-3001-1>
- Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A, Gastritis E, Andreakos E, Dimopoulos M. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends Mol Med*. 2022;28(7), <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.04.007>
- Yu M, Nie S, Qiao Y, Ma Y. Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature. *Front Immunol*. 2023;14:1078197, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1078197>
- Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3554, <https://doi.org/10.3390/ijms24043554>
- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013;31(1):79-138, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.008>
- Soltani Z E, Rahmani F, Rezaei N. Autoimmunity and cytokines in Guillain-Barré syndrome revisited: review of pathomechanisms with an eye on therapeutic options. *Eur Cytokine Netw*. 2019;30(1):1-14, <https://doi.org/10.1684/ecn.2019.0424>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Asociación entre deficiencia de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular en una población femenina

*Association between Vitamin D deficiency and cardiovascular risk factors in a female population*Castelbianchi, María Paula<sup>1</sup>; Castro, Mara<sup>2</sup>; Pacheco Ana Belén<sup>2</sup>; Millozzi, Natalia Paola<sup>3\*</sup><sup>1</sup>Servicio de Laboratorio, Hospital Materno Provincial. Córdoba, Argentina<sup>2</sup>Servicio de Laboratorio, Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Córdoba, Argentina.<sup>3</sup>Laboratorio Millozzi. Las Perdices, Córdoba.\*Contacto: Millozzi, Natalia Paola. Laboratorio Millozzi, completar dirección postal [C.P. 5291] Las Perdices, Córdoba; [natimillozzi@gmail.com](mailto:natimillozzi@gmail.com)

## Resumen

Introducción: Se reconocieron, además de la función ósea, funciones pleiotrópicas de la vitamina D (Vit-D), vinculadas con enfermedades crónicas, entre ellas, la enfermedad cardiovascular (ECV). En Argentina, las ECV representan la principal causa de muerte. La gravedad de estas dependerá de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) a los que se expone el paciente. Por ello, es importante realizar prevención controlando los FRCV para reducir la incidencia de enfermedades coronarias. Objetivos: a) Comparar parámetros bioquímicos y antropométricos entre los grupos con y sin déficit de Vit-D, en una población adulta femenina de un hospital de Córdoba; b) Evaluar la asociación entre deficiencia de Vit-D y cada factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Materiales y métodos: Se incluyeron 252 mujeres, que se clasificaron de acuerdo con los niveles de Vit-D. Se determinaron perfil lipídico y parámetros antropométricos, y se los comparó con los valores de Vit-D. Resultados: Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos con déficit y sin déficit de Vit-D en todos los parámetros bioquímicos y antropométricos, excepto la altura y el c-HDL. En el grupo con déficit de Vit-D, la diabetes *mellitus* tipo 2 fue el FRCV con mayor probabilidad de padecer un ECV [OR=5,85,  $p < 0,019$ ], seguido por hipertensión arterial (HTA) [OR=5,80,  $p = 0,0048$ ], obesidad [OR=2,359,  $p = 0,003$ ], dislipemia [OR=3,29,  $p < 0,0001$ ], edad [OR=2,72,  $p = 0,0018$ ] e índice cintura/cadera (ICC) [OR=1,93,  $p = 0,016$ ]. El tabaquismo resultó ser no significativo [OR=1,84,  $p = 0,075$ ]. Conclusión: En pacientes con niveles de Vit-D inferiores a 30 ng/mL, se debería evaluar la presencia de FRCV como estrategia de prevención en la detección temprana de ECV.

**Palabras clave:** vitamina D; factores de riesgo cardiovascular; obesidad; dislipemia; diabetes; obesidad.

## Abstract

Introduction: In addition to its role in bone health, Vitamin D (Vit-D) has been recognized for its pleiotropic functions, which are associated with chronic diseases, including Cardiovascular Disease (CVD). In Argentina, CVD is the leading cause of death. The severity of the condition depends on the cardiovascular risk factors (CVRFs) to which the patient is exposed. Therefore, prevention by controlling CVRFs is essential to reduce the incidence of coronary diseases. Objectives: a) to compare biochemical and anthropometric parameters between groups with and without Vit-D deficiency, in an adult female population from a hospital in Córdoba city (Argentina) and b) to evaluate the association between Vit-D deficiency with different CVRFs. Materials and Methods: A total of 252 women were included and classified according to their Vit-D levels. Lipid profile and anthropometric parameters were measured and compared with Vit-D values. Results: Significant differences ( $p < 0.05$ ) were found between the group with and without Vit-D deficiency in all biochemical and anthropometric parameters except height and HDL-c. In the group with Vit-D deficiency, the CVRF with the highest likelihood of developing CVD was type 2 diabetes mellitus [OR=5.85,  $p < 0.019$ ], followed by hypertension [OR=5.80,  $p = 0.0048$ ], obesity [OR=2.359,  $p = 0.003$ ], dyslipidemia [OR=3.29,  $p < 0.0001$ ], age [OR=2.72,  $p = 0.0018$ ], and waist-to-hip ratio [OR=1.93,  $p = 0.016$ ]. Smoking was not a significant CVRF [OR=1.84,  $p = 0.075$ ]. Conclusion: In patients with Vit-D levels below 30 ng/mL, the presence of CVRFs should be assessed as a preventive strategy for the early detection of CVD.

**Keywords:** Vitamin D, cardiovascular risk factors, dyslipidemia, obesity, diabetes, high blood pressure.

## Introducción

La vitamina D (Vit-D) es una hormona esteroide liposoluble. Se produce en la piel a partir de la exposición al sol o se obtiene a partir de suplementos y/o alimentos que la contienen<sup>1</sup>. Durante la exposición al sol, en los queratinocitos, el colesterol se transforma en 7-dehidrocolesterol, y este, en provitamina D3. Finalmente, la provitamina D3 se isomeriza a vitamina D3 o colecalciferol<sup>2</sup>.

Para que la Vit-D adquiera actividad biológica, requiere de su activación, que implica dos pasos de hidroxilación, el primero en el hígado y el segundo en el riñón, que dan como resultado la formación de calcitriol o  $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ]. Esta es la responsable de las acciones biológicas<sup>1</sup>.

El 80-90% de la Vit-D se produce endógenamente, si la exposición al sol es adecuada, y solo el 10-20% se absorbe por ingestión. La producción endógena depende del tiempo de exposición a rayos ultravioleta B<sup>3</sup>, por lo tanto, sus concentraciones séricas varían durante las estaciones del año y alcanzan un pico a los 30-60 días de exposición máxima a la luz solar. Además, múltiples factores, como la pigmentación de la piel, etnia, edad, sexo, ciertas enfermedades y medicación influyen en su concentración<sup>3</sup>.

La síntesis de Vit-D depende de la concentración de melamina en la piel, ya que la melanina bloquea parte de la radiación ultravioleta. De esta manera, las personas de piel oscura experimentarán una síntesis más lenta que las de piel clara<sup>1</sup>.

En adultos mayores, la capacidad de la piel para producir y absorber Vit-D está disminuida, y los riñones no la activan eficazmente, como sucede en personas jóvenes. Además, las personas mayores se encuentran confinadas en su casa y, por lo tanto, menos expuestas al sol<sup>1</sup>.

Hay varios mecanismos que podrían explicar la asociación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de Vit-D: inactividad física, dieta inadecuada y el secuestro de Vit-D al tejido graso, lo que reduce su biodisponibilidad en la circulación sistémica<sup>1</sup>.

Existe una controversia sobre qué concentraciones de Vit-D se consideran deficientes o insuficientes<sup>4</sup>. En general, valores por debajo de 30 nmol/L se consideran asociados a mayor riesgo de raquitismo/osteomalacia, mientras que concentraciones entre 50 y 125 nmol/L parecen ser seguras para la salud esquelética. Pero, si consideramos 30 nmol/L como el umbral para hipovitaminosis D, la pregunta es si lo podremos aplicar con los métodos de laboratorio actualmente utilizados<sup>5</sup>.

La Vit-D y la hormona paratiroidea (PTH) son los principales reguladores de la homeostasis del calcio y juegan un papel importante en el metabolismo óseo<sup>1</sup>. En investigaciones de laboratorio y estudios epidemiológicos, las acciones de la Vit-D han ganado más atención desde que se informó que múltiples tejidos y células expresan receptores de Vit-D, lo que sugiere su participación en la diferenciación celular/proliferación, secreción de hormonas y en el sistema inmunitario. La Vit-D regula más de 300 genes, lo que ha

permitido reconocer sus funciones pleiotrópicas, que están vinculadas con diversas enfermedades crónicas incluyendo síndrome metabólico y obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes *mellitus* tipo 1, dislipemias, hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedades autoinmunes e infecciosas y cáncer<sup>3, 5, 6</sup>.

En el mundo y en Argentina, las ECV representan la principal causa de muerte debida, en su mayoría, a la aterosclerosis. La gravedad de esta condición dependerá, por una parte, del grado de exposición del paciente a factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), como HTA, obesidad, tabaquismo, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y dislipemia. y, por otra, del género, edad y genética<sup>7</sup>.

La ECV presenta diferencias entre hombres y mujeres<sup>8</sup>. Muchas mujeres desconocen su riesgo cardiovascular, ya que las manifestaciones clínicas suelen ser silentes. La prevención primaria es esencial en la práctica médica, con un enfoque en el control de los FRCV, para reducir la incidencia de enfermedades coronarias. Dado que el déficit de Vit-D es más común en mujeres, surge la necesidad de incorporar nuevos parámetros bioquímicos que faciliten una mejor detección del riesgo cardiovascular en esta población<sup>9</sup>.

Los objetivos del presente trabajo fueron: evaluar la asociación del déficit de Vit-D con los FRCV en una población femenina y realizar la comparación de los parámetros bioquímicos y antropométricos entre los grupos con y sin deficiencia de Vit-D en la población estudiada.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, con caso-control, retrospectivo y transversal en una población femenina que asistió al Hospital Tránsito Cáceres de Allende de la provincia de Córdoba, Argentina, entre enero y diciembre de 2018, bajo el programa "Círculo de la mujer". Este trabajo fue aprobado por el Comité de Capacitación, Docencia e Investigación de la institución.

Tamaño muestral: al tratarse de un estudio retrospectivo observacional, se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron todos los casos disponibles en la base de datos institucional que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, correspondientes al período de enero a diciembre de 2018, por lo tanto, el tamaño muestral final estuvo determinado por la cantidad de registros completos y aptos para el análisis estadístico.

Criterios de inclusión: se incluyeron mujeres entre 18 y 70 años, con registros completos de historia clínica y laboratorio. Las pacientes tenían un ayuno de 12 h.

Criterios de exclusión: se excluyó a mujeres con suplementos de Vit-D, bifosfato y calcio; enfermedad renal; celiaquía; enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; enfermedad hepática; hospitalizadas y embarazadas; menores de 18 años y mayores de 70 y aquellas de quienes no se hubiera calculado/medido algún parámetro clínico y/o bioquímico.

Muestra: se obtuvieron muestras de suero mediante venopunción, recolectadas en tubos sin anticoagulante.

**Tabla I.** Comparación de las variables cuantitativas en los grupos sin deficiencia de vitamina D y con deficiencia de vitamina D.

Variable cuantitativa	Sin deficiencia de VIT D (N=90)			Con deficiencia de VIT D (N=162)			
	Mediana	P (25)	P (75)	Mediana	P (25)	P (75)	p (2 colas)
Edad (años)	29,0	24,0	39,0	39,0	31,0	48,0	<0,0001
Peso (Kg)	64,0	58,0	72,0	80,0	67,0	92,0	<0,0001
Altura (m)	1,6	1,5	1,6	1,6	1,5	1,7	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,9	22,7	28,8	31,6	26,7	35,9	<0,0001
CC (cm)	82,5	76,0	90,0	95,0	85,0	105,0	<0,0001
CCAD (cm)	100,0	94,0	107,0	110,0	102,0	124,0	<0,0001
ICC	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	0,9	<0,05
CT (mg/dL)	159,0	136,0	184,0	185,0	161,0	203,0	<0,0001
cHDL (mg/dL)	55,5	47,0	62,0	51,5	45,0	60,0	NS
cLDL (mg/dL)	100,0	81,0	118,0	120,0	96,0	143,0	<0,0001
TG (mg/dL)	83,0	61,0	119,0	110,0	81,0	151,0	<0,0001
cNO-HDL (mg/dL)	106,5	88,0	128,0	129,0	104,0	153,0	<0,0001
VIT D (ng/mL)	32,2	25,3	35,4	19,6	15,3	23,7	<0,0001

► IMC, índice de masa corporal; CC, circunferencia de cadera cintura; CCAD, circunferencia de cadera; ICC, índice cintura/cadera; CT, colesterol total; cHDL, colesterol HDL; cLDL, colesterol LDL; TG, triglicéridos; cNO-HDL, colesterol NO-HDL; N, número de sujetos; VIT D, vitamina D. Los valores están expresados en mediana [P25-P75]. NS=no significativo.  $p < 0,05$  se considera significativo.

Posteriormente, se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos, separándose el suero del paquete globular. Se excluyeron las muestras que presentaban hemólisis.

Se determinaron colesterol total (CT), Vit-D, triglicéridos (TG), colesterol-HDL (cHDL) y colesterol-LDL (cLDL). CT y TG se cuantificaron por el método enzimático/colorimétrico; cLDL y cHDL, por método homogéneo (Analizador Cobas c311- Roche®). La Vit-D se midió por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Analizador Cobas 411- Roche®).

El control de calidad analítica se ajustó al protocolo del laboratorio evaluando precisión (control de calidad interno) y exactitud (Programa de Aseguramiento Externo de la Calidad, ProgBA-CEMIC).

Además, se evaluaron parámetros antropométricos: índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC: tomada con la paciente de pie, en espiración, medida en la parte más estrecha de la cintura), circunferencia de cadera (CCAD, medición a nivel de los trocánteres mayores, que, en general, coincide con la sínfisis pubiana; la paciente deberá estar de pie con los pies juntos) e índice cintura/cadera (ICC).

Las variables categóricas y cuantitativas a tener cuenta fueron: HTA (presión arterial sistólica  $>140$  mm/Hg), DM2 (pacientes diagnosticadas previamente con DM2 e infor-

mada en su historia clínica, bajo tratamiento antidiabético o con valores de glucosa basal en ayuno  $\geq 126$  mg/dL, según la Guía ALAD 2019)<sup>6</sup>, tabaquismo (consumo  $\geq 1$  cigarrillo/día), dislipemia aterogénica (TG  $>150$  mg/dL y HDL  $<40$  mg/dL, según la Sociedad Europea de Cardiología y la European Atherosclerosis Society). De acuerdo con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideró obesa a una paciente con IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> y CC  $>88$  cm; y se consideró un mayor riesgo de morbilidad un ICC  $>0,85$ .

Análisis estadístico: para el análisis de la población en estudio, se utilizó el programa InfoStat. Todas las pruebas se consideraron estadísticamente significativas con un  $p < 0,05$ .

La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución sesgada se informaron como *mediana* y *rango intercuartílico* (P25, P75), mientras que las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron con *media* y *desviación estándar* (ds). Se utilizó la prueba de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas entre los grupos. Para las variables categóricas, se utilizó chi-cuadrado, y su efecto se analizó a través de razones de disparidad (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Tabla II.** Asociación entre el déficit de vitamina D y los FRCV.

FRCV	VIT D y FRCV		
	N (%)	OR (IC 95 %)	p-valor
Tabaquismo	55 (21%)	1,84 (0,94-3,60)	0,075
Obesidad: (IMC $\geq$ 30 Kg/m <sup>2</sup> )	110 (44%)	4,79 (2,66-8,63)	<0,0001
DM2	21 (8%)	5,85 (1,33-25,70)	0,019
HTA	30 (12%)	5,80 (1,70-19,70)	0,0048
Dislipemia	176 (70%)	3,29 (1,88-5,77)	<0,0001
Edad $\geq$ 45 años	76 (30%)	2,72 (1,45-5,09)	0,0018
ICC $\geq$ 0,85	105 (42%)	1,93 (1,13-3,31)	0,016

► N, número de pacientes; (%) porcentaje de pacientes; OR (IC 95%), Odds Ratio e intervalo de confianza 95%; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; IMC, índice de masa corporal; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HTA, hipertensión arterial; ICC, índice cintura/cadera; VIT D, vitamina D; NS, no significativo; p<0,05 se considera significativo.

## Resultados

Se incluyeron, en principio, 350 pacientes, de las cuales 98 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión. De las pacientes resultantes, 90 pertenecían al grupo sin déficit de Vit-D y 162, al grupo con déficit de Vit-D.

En la Tabla I, se puede observar la distribución de los parámetros bioquímicos y antropométricos y las características poblacionales de ambos grupos, expresados con sus respectivas medianas y su rango (P25, P75); también se muestran los resultados comparativos entre los grupos con y sin deficiencia de Vit-D. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en edad, peso, IMC, CC, CCAD, ICC, CT, cLDL, TG y cNO-HDL entre ambos grupos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en c-HDL ni en altura.

En la Tabla II, se presentan los factores de riesgo con mayor influencia en la determinación del riesgo cardiovascular en el grupo con deficiencia de vitamina D. Se observó que la DM2 fue el factor de mayor riesgo, seguido de HTA, obesidad, dislipemia, edad e ICC. El tabaquismo fue el único factor de riesgo que no mostró asociación estadísticamente significativa.

## Discusión

Los casos de deficiencia de Vit-D aumentaron de manera significativa en los últimos años<sup>10</sup>.

El Instituto de Medicina y la Sociedad Alemana de Nutrición recomendaron, basándose en la salud ósea, una concentración mínima de 20 ng/mL. Sin embargo, la mayoría de las directrices, incluso de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología, al analizar las relaciones entre Vit-D y riesgo de enfermedades no óseas, señalaron concentraciones por encima de 30 ng/mL que es el nivel más aceptado por la mayoría de los investigadores, tanto en el ámbito mundial como en nuestro país, ya que garantiza la

salud ósea y ofrece beneficios adicionales no clásicos de la Vit-D<sup>11,12</sup>, por lo que, en este trabajo, se consideró hipovitaminosis a un valor de Vit-D por debajo de 30 ng/mL.

La deficiencia y/o insuficiencia de Vit-D aumenta el riesgo de hígado graso no alcohólico, DM2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, HTA, enfermedades renales y ECV debido a la activación de una cascada proinflamatoria, que puede resultar en aumento de rigidez arterial y disfunción endotelial<sup>13</sup>.

La OMS indica que, en las ECV, la principal causa radica en la aterosclerosis<sup>7</sup>. Esto puede deberse a una mayor producción de óxido nítrico, disminución del daño oxidativo y reducción de la expresión de interleucina 6<sup>13</sup>. Por este motivo, en este trabajo, se analizaron pacientes con y sin deficiencia de Vit-D y su asociación con cada uno de los FRCV.

El primer factor analizado fue la edad. Se observó que las pacientes con déficit de Vit-D eran las de mayor edad. Esto puede estar relacionado con la disminución de estrógenos en mujeres menopáusicas. Los estrógenos tienen un efecto cardioprotector: actúan reduciendo la actividad de lipoproteína-lipasa, inhibiendo el reclutamiento de células inflamatorias para el sitio de lesión (placa ateroma) y disminuyendo la captación y el metabolismo de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en los macrófagos, lo que reduce la formación de células espumosas<sup>14</sup>. La abstinencia de estrógenos se reconoce como la principal causa de aumento de ECV en mujeres posmenopáusicas debido a la microremodelación de células cardíacas y endoteliales. Esos efectos dependen, en gran medida, de la presencia de receptores de estrógeno dentro del miocardio y el endotelio. Un nivel bajo de Vit-D puede promover críticamente alteraciones moleculares que conduzcan hacia una remodelación celular aberrante. Las mujeres, después de la menopausia, tienden a tener una

hipovitaminosis D pronunciada, que, junto con el hipoestrogenismo, parece permitir efectos negativos más relevantes sobre la salud del corazón.

La Vit-D también influye en la producción de estrógenos. Se ha observado que la deficiencia de Vit-D puede afectar la función de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos, lo que podría llevar a niveles más bajos de estrógeno.<sup>15</sup> Es por ello que se sugiere que los niveles bajos de Vit-D en mujeres de mayor edad pueden deberse a la disminución de estrógenos.

Otros de los factores analizados fueron el peso, IMC, CC, CCAD e ICC, y se observaron valores más elevados en pacientes con deficiencia de Vit-D. La obesidad se describe como una acumulación de grasa excesiva y un peso corporal superior al 20% del peso ideal<sup>16</sup>. IMC es el más utilizado para evaluar obesidad, pero tiene limitaciones en personas con baja masa muscular o alto contenido adiposo; además, no distingue entre raza, género y edad. El ICC es importante en la evaluación de exceso de grasa abdominal, ya que es un indicador sin costo y fácil de aplicar, pero se altera con la menopausia y, cuando existe un aumento simultáneo de cintura y cadera, se mantendría constante<sup>7</sup>.

La Vit-D es liposoluble en grasa, y el tejido adiposo actúa como su reserva. En personas con obesidad, su deficiencia podría estar relacionada con su almacenamiento en adipocitos, lo que disminuye su biodisponibilidad<sup>16,17</sup>. Esto, a su vez, puede activar el hipotálamo provocando aumento del apetito, elevando los niveles de PTH y disminuyendo la sensibilidad a la insulina<sup>17</sup>.

Otra teoría establece que el cambio de expresión del receptor de Vit-D (VDR) en el tejido adiposo es la principal causa del vínculo entre obesidad e insuficiencia de Vit-D. Como es producido por células de páncreas, tejido adiposo y músculo esquelético, el VDR regula la expresión de genes que gobiernan el equilibrio calcio/fosfato, la proliferación celular, la respuesta inmunológica, la tolerancia a glucosa y la sensibilidad a la insulina<sup>16</sup>.

Además, la deficiencia de Vit-D reduce el calcio intracelular, que inhibe la liberación de insulina de las células empujando la tolerancia a la glucosa<sup>10</sup>.

La adiponectina es secretada por tejidos grasos de forma inversamente proporcional al peso corporal y al IMC. Podría representar un vínculo entre la deficiencia de Vit-D y la resistencia a la insulina, ya que la adiponectina tiene capacidades de sensibilización a la insulina en los tejidos y efectos moduladores en la gluconeogénesis. Además, sus sensores se encuentran en células pancreáticas. El metabolismo de adiponectina y glucosa está mediado por la osteocalcina, que se ve afectada por la Vit-D<sup>13</sup>. Esto explicaría el OR obtenido en este trabajo para DM2, que permite concluir la posible existencia de una asociación entre el déficit de Vit-D y el riesgo de padecer DM2.

Respecto del perfil lipídico, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin deficiencia de Vit-D para CT, TG, c-LDL y cNO-HDL, pero no, en

los valores de c-HDL.

La hipertrofia de adipocitos conduce a la obesidad. Una investigación reveló que la Vit-D podría inhibir la adipogénesis y la acumulación de TG en los preadipocitos<sup>13</sup>. Niveles elevados de TG llevan a la aparición de LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas que partículas de LDL más grandes. La presencia de estas partículas lleva a que las dislipemias sean

infradiagnosticadas y, como consecuencia, infratratadas, ya que las pacientes pueden sufrir un evento cardiovascular aun con niveles de cLDL bajos<sup>7</sup>. Además, la deficiencia de Vit-D demostró afectar negativamente al transportador ABCA1 (*ATP-binding A1*), lo que interfiere con el flujo de colesterol hacia el exterior y favorece la formación de células espumosas<sup>10</sup>. Es por ello que niveles bajos de Vit-D pueden conducir a un aumento de niveles de CT, TG, c-LDL y cNO-HDL y, por ende, aumentar el riesgo cardiovascular.

Al analizar los efectos de la Vit-D sobre la presión arterial, en un estudio realizado por Tabrizi *et al.*, los investigadores observaron que genera supresión de proliferación de células de músculo liso vascular<sup>13,18</sup>. Además, se identificó su acción sobre receptores de cardiomiocitos y células musculares lisas de la pared vascular disminuyendo la formación de placas de ateroma y generando un efecto antiinflamatorio<sup>19,20</sup>. Esto se debe a que la liberación excesiva de renina que se produce ante una deficiencia de Vit-D resulta en una mayor liberación de angiotensina II y endotelina-1, que son potentes vasoconstrictores. La angiotensina II activa el NADH oxidasa, aumenta la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que lleva a contracción de células del músculo liso y contribuye a la HTA<sup>21</sup> e hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>22</sup>. Por ello, los niveles de Vit-D están asociados inversamente a la presión arterial o a la actividad de la renina plasmática tanto en personas normotensas como hipertensas<sup>23</sup>. Según diversos estudios, la HTA es más prevalente en mujeres; esto puede deberse a cambios hormonales en la menopausia<sup>24</sup>.

Aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de Vit-D y consumo de tabaco, en otros estudios, se han observado asociaciones tanto en fumadores activos como pasivos. Esto puede deberse a una disminución en la producción cutánea de esta vitamina, especialmente en personas mayores, debido al envejecimiento de la piel<sup>25</sup>.

Otros estudios han demostrado que la exposición al humo del tabaco también influye negativamente en la ingesta de alimentos que contienen Vit-D, ya que el humo del tabaco podría alterar el sabor de la comida. Además, se ha planteado la hipótesis de que el tabaquismo podría afectar la absorción intestinal de la Vit-D, aunque aún se requieren investigaciones experimentales.

Debido a la presencia de compuestos toxicológicamente dañinos, el humo es cancerígeno, neurotóxico y disruptor endócrino, lo cual podría contribuir a la deficiencia de Vit-D. Quizás, la falta de asociación en este trabajo pueda deberse

a respuestas poco precisas de las pacientes al ser consultadas sobre su consumo<sup>26</sup>.

Es importante destacar que los FRCV afectan de manera diferente a hombres y mujeres, y más del 80% de las mujeres de edad media presenta uno o más FRCV<sup>27</sup>. Se ha observado en diversos estudios que las mujeres entre 18 y 45 años presentan un mayor riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares isquémicos<sup>28-30</sup>. Estos hallazgos sugieren el estudio de otros FRCV, como el uso de anticonceptivos, presencia de migrañas, problemas de fertilidad, complicaciones durante el embarazo (partos prematuros, preeclampsia y diabetes gestacional), entre otros<sup>31-35</sup>.

En el 2011, la American Heart Association incluyó en su "Guía Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer"<sup>36</sup> la identificación de nuevos factores de riesgo específicos para las mujeres. Además, en 2019, el Colegio Americano de Cardiología introdujo el concepto de factores de riesgo específicos de género (FREG) en su guía sobre prevención primaria de ECV. Estos FREG están asociados con un mayor riesgo de ECV aterosclerótica incidente en mujeres<sup>37,38</sup>.

En conclusión, este trabajo destaca la asociación significativa de la deficiencia de Vit-D (< 30 ng/mL) con los FRCV en esta población y la importancia de incorporar la medición de Vit-D en mujeres que presenten al menos un FRCV, dado que podría ser de gran utilidad en la práctica clínica para la evaluar riesgo cardiovascular y como estrategia de prevención.

### Agradecimientos

El siguiente agradecimiento corresponde a una de las autoras, María Paula Castelbianchi.

Este trabajo y la recolección de los datos fueron realizados durante mi residencia en Química Clínica en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende, un lugar que recuerdo con mucho cariño y al que estoy muy agradecida por la formación recibida de todos sus profesionales. En especial, quiero agradecer al equipo del Laboratorio Central y al Laboratorio de Bacteriología y de Tuberculosis de la Provincia de Córdoba, ya que, sin su apoyo y colaboración, este trabajo no habría sido posible. Gracias a cada uno de ellos.

### Conflicto de interés

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

### Referencias bibliográficas

- Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I—metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Adv Lab Med*. 2020;19(2):81-96. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00169-7>
- Talavera Ramirez Y, Ares RM, Pedrozo WR, Bonneau GA. Evaluación del déficit de vitamina D en mujeres adultas. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2019;56(4):18-25.
- Schramm S, Lahner H, Jöckel KH, Erbel R, Führer D, Moebus S. Impact of season and different vitamin D thresholds on prevalence of vitamin D deficiency in epidemiological cohorts—a note of caution. *Endocrine*. 2017;56(3):658-66. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1292-7>
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling P, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):234–40. Doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01414>
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon L, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89–116. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11554-019-09532-w>
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2019. *Rev ALAD*. 2019;9(Sup1):1-120. ISSN:2248-6518. [https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
- Castelbianchi MP; Castro M; Pacheco AB y cols. Valoración del Colesterol No-Hdl como indicador de riesgo cardiovascular en una población femenina. *Bioinforma Digital*. 2020;1. <https://colegiobioquimicocba.org.ar/bioinforma>.
- Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, et al. Women's ischemic syndrome evaluation. Current status and future research directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *Circulation*. 2004;109(6):e44–6. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000116205.96440.FE>
- Wang T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2016;67:261-72. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051214-025146>
- De Oliveira V, Muller Lara G Dutra Lourenço E, Boff BD, Zirbes Stauder G. Influencia de la vitamina D en la salud humana. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2014;48(3):329-37.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* [Internet]. 2015;11(2):151–71. Disponible en: <http://www.osteologia.org.ar>
- Tabrizi R, Akbari M, Lankarani KB, Heydari ST, Kolahdooz F, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on endothelial activation among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab (Lond)* 2018;15:85. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0320-9>
- Gasbarrino K, Di Iorio D, Daskalopoulou SS. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2022;43:460–73. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab756>
- Crescioli C. El papel de los estrógenos y la vitamina D en la protección de los cardiomiocitos: una perspectiva femenina. *Biomoléculas*. 2021;11(12):1815. Doi: <https://doi.org/10.3390/biom11121815>
- Kauser H, Palakeel J, Ali M, Chaduvula P, Chhabra S, Lamsal S, et al. Factors showing the growing relation between vitamin D, metabolic syndrome, and obesity in the adult population: a systematic review. *Cureus*. 2022 Jul;14(7):e27335. Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27335>
- Oliveira R, Novaes J, Azeredo L, Candido AP, Leite I. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr*. 2014;17(4):787-94. Doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980013001225>
- Arévalo C, Núñez M, Barcia R, Sarandria P, Miyazato M. Déficit de vitamina D en mujeres adultas de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina* 2009;69:635-39.
- García Fernández E, Luca B. Patología de la Vitamina D. *Medicine [Programa de Formación Médica Continuada Acreditado]*. 2012;11(16):961-70. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70411-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70411-0)
- Lupoli R, Vaccaro A, Ambrosino P, Poggio P, Amato M, Di Minno MND. Impact of vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis: a pooled analysis of cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2146-53. Doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00342>
- Araya Quesada Y, Wexler Goering L, Cubero Castillo E, Padrón Pereira C. Riesgo de niveles bajos de vitamina D en la población y cómo la fortificación de alimentos puede corregirlos. *Rev. Venez. Cienc. Tecnol*.

- Aliment 2017;8(2):148-77.
22. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29(4):636-45. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834320f9>
  23. Emo Peters B, Araújo Martini L. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(2):179-85. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200014>
  24. Zilberman JM. Menopausia: hipertensión arterial y enfermedad vascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35(2):77-83. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.11.001>
  25. Ortega RM, Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Lorenzo Mora AM, Lozano-Estevan MC. Problemática nutricional en fumadores y fumadores pasivos. *Nutr Hosp.* 2021;38(2):31-34. Doi: <https://doi.org/10.20960/nh.3794>
  26. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahinig F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67–90. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.052>
  27. Kunstmann SF, Gainza DK. Enfermedad Cardiovascular en la Mujer: Fisiopatología, presentación clínica, factores de riesgo, terapia hormonal y pruebas diagnósticas. *Rev Med. Clin. Condes* 2015; 26(2) 127-32. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.001>
  28. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Nieuwenhuizen K, Klijn CJM, de Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology.* 2019;92:e2444–e2454. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007533>
  29. Leppert MH, Ho PM, Burke J, Madsen T, Kleindorfer D, Sillau S, et al. Young women had more strokes than young men in a large, United States claims sample. *Stroke.* 2020;51:3352–3355. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030803>
  30. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, Yu AYX, Pequeno P, Fan J, et al. Stroke incidence by sex across the lifespan. *Stroke.* 2021;52:447–451. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032898>
  31. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Stern B, Mitchell B, Kittner S. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke.* 2007;38(9):2438-45. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.488395>
  32. Leppert MH, Burke JF, Lisabeth LD, Madsen T, Kleindorfer D, Sillau S, et al. Systematic review of sex differences in ischemic strokes among young adults: are young women disproportionately at risk? *Stroke.* 2022;53(2):319-27. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037117>
  33. Bushnell CD, Kapral MK. Advances in stroke: stroke in women. *Stroke.* 2022;53:605–07. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036975>
  34. Shah T, Virani SS. Lipid-lowering therapies: risks in women and evidence-based options. *Tex Heart Inst J.* 2018;45(4):238–9. Doi: <https://doi.org/10.14503/THIJ-18-6691>
  35. Murugappan G, Leonard SA, Farland LV, Lau E, Shadyab A, Wild RA, et al. Association of infertility with atherosclerotic cardiovascular disease among postmenopausal participants in the Women's Health Initiative. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1038-46. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.005>
  36. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e32820faaf8>
  37. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal R, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-3209. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
  38. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn

RT, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e596-e646. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar o crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Detección del virus papiloma humano mediante el test de VPH y su correlación con la citología cervical

*Detection of human papillomavirus through HPV testing and its correlation with cervical cytology*

Hasta, Nicolás Agustín<sup>1\*</sup>; Paz, Valeria Florencia<sup>1</sup>; Daiana López Tiscornia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Biología Molecular, Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Diego Paroissien, Buenos Aires, Argentina

\*Contacto: Hasta, Nicolás Agustín. Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Interzonal General de Agudos Dr. D Paroissien, Isidro Casanova, Buenos Aires, Argentina. Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 6000; [nico.hasta@gmail.com](mailto:nico.hasta@gmail.com).

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de cuello uterino (CCU) es una enfermedad prevenible causada principalmente por infecciones persistentes por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. La detección molecular del VPH y la citología cervical son herramientas claves para el tamizaje. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en pacientes atendidas en el Hospital Interzonal General de Agudos Doctor Diego Paroissien durante 2024, utilizando pruebas moleculares según el algoritmo del Instituto Provincial del Cáncer de Buenos Aires; identificar los genotipos predominantes; analizar la correlación entre los resultados moleculares y citológicos. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se analizaron 2260 muestras obtenidas según el algoritmo del Instituto Provincial del Cáncer. El test de VPH se realizó por PCR en tiempo real (cobas® 4800). Los resultados fueron correlacionados con datos citológicos disponibles y variables clínicas. **Resultados:** El 12% de las muestras fue positivo para VPH de alto riesgo. Predominaron los genotipos no 16/18 (75,3%), seguidos por VPH 16 (16,2%) y 18 (5,9%). Solo 115 muestras VPH positivas incluyeron epitelio de transformación; 38 presentaron daño epitelial, incluyendo un carcinoma y seis lesiones intraepiteliales de alto grado. No se hallaron diferencias significativas entre genotipos y daño epitelial ( $p=0,76$ ) ni con microbiota acompañante ( $p=0,935$ ). **Conclusión:** El test molecular de VPH mostró alta sensibilidad para detectar infecciones antes de alteraciones citológicas, reforzando su uso como prueba primaria de tamizaje. Se recomienda mejorar la toma de muestras citológicas y continuar monitoreando la distribución genotípica para ajustar estrategias preventivas y de vacunación.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano; Genotipos de alto riesgo; Tamizaje; Citología cervical; PCR en tiempo real; Cáncer de cuello uterino; Salud pública.

## Abstract

**Introduction.** Cervical cancer (CC) is a preventable disease primarily caused by persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Molecular HPV testing and cervical cytology are key tools for screening. **Objectives.** Evaluate the prevalence of high-risk HPV infection in patients attended at Interzonal Doctor Diego Paroissien Hospital during 2024, using molecular testing based on the algorithm proposed by the Provincial Cancer Institute of Buenos Aires; identify the predominant genotypes and analyze the correlation between molecular and cytological findings. **Materials and Methods.** A descriptive, observational, and retrospective study. A total of 2260 samples were analyzed following the screening algorithm of the Provincial Cancer Institute. HPV testing was performed using real-time PCR (cobas® 4800). Results were correlated with available cytological reports and clinical variables. **Results.** Twelve percent of samples tested positive for high-risk HPV. Among these, 75.3% corresponded to non-16/18 oncogenic genotypes, 16.2% to HPV 16, and 5.9% to HPV 18. Only 115 HPV-positive samples included transformation zone epithelium. Cytological alterations were observed in 38 cases, including one epithelial cell carcinoma and six high-grade intraepithelial lesions. No significant differences were found between genotypes and epithelial damage ( $p=0.76$ ) or associated microbiota ( $p=0.935$ ). **Conclusion.** HPV molecular testing demonstrated high sensitivity for early detection of oncogenic infections, even before cytological alterations appear, supporting its use as the primary screening method. Improving cytological sampling quality is recommended. Continued monitoring of local genotype distribution is essential for adapting prevention and vaccination strategies.

**Keywords:** Human papillomavirus; High-risk genotypes; Screening; Cervical cytology; Real-time PCR; Cervical cancer; Public health.

## Introducción

Los virus del papiloma humano (VPH) conforman una familia grande y diversa de virus, que comprende más de 230 tipos completamente caracterizados. En la actualidad se continúan identificando nuevos genotipos de VPH.

Se estima que el 75% de las mujeres están expuestas al virus en algún momento de sus vidas, pero el 90% de los casos presenta una respuesta inmune eficaz, capaz de erradicar la infección. Las infecciones persistentes por VPH, constituyen el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (CCU).

El CCU es el cuarto cáncer más común en mujeres a nivel mundial y, aunque es prevenible, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en los países de ingresos bajos y medianos, siendo un problema de salud pública. En Argentina se estima que fallecen a causa del CCU unas dos mil mujeres por año, con un promedio de edad de 46 años. Representa la tercera causa de muerte por cáncer ginecológico, con una marcada disparidad geográfica que afecta principalmente a mujeres en situación de vulnerabilidad social. [1]

El CCU cumple con los criterios de cáncer prevenible ya que presenta lesiones precursoras, de lenta progresión, que diagnosticadas y tratadas a tiempo evitan la aparición o desarrollo de lesiones malignas. La aplicación de técnicas de tamizaje de calidad, el seguimiento y tratamiento adecuados pueden disminuir hasta un 80% la prevalencia de CCU.

Estudios moleculares, clínicos y epidemiológicos han permitido demostrar en forma inequívoca, una relación causal entre la infección por el VPH y el CCU. El descubrimiento de esta asociación le valió al investigador alemán Harald zur Hausen el Premio Nobel de Medicina de 2008. [2,3] Ciertos tipos de VPH son la causa del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras. Se denomina a genotipos de alto riesgo u oncogénicos a los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, ya que son más probables a progresar al cáncer que las infecciones por otros tipos de VPH. Aproximadamente el 70% de los CCU tiene como agente causal VPH 16 o 18 [4-6]

En 2006, la Food & Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) autorizó el uso de una vacuna tetravalente que contenía partículas L1 de los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18 y la Agencia Europea de Medicamentos autorizó su comercialización. La vacunación induce la producción de anticuerpos neutralizantes que protegen contra la infección persistente y la neoplasia cervical, vaginal y vulvar. En los últimos 15 años, los programas de vacunación contra el VPH se han introducido progresivamente en los países de altos ingresos, pero también en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, especialmente utilizando la vacuna tetravalente. [5] En Argentina está indicado en el Calendario Nacional de Vacunación la administración de la vacuna contra el VPH a partir de los 11 años para niñas desde el año 2011 y para niños desde el año 2017. Más recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos también autorizó una vacuna nonavalente contra los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. [7,8]

Para ofrecer un tratamiento oportuno y adecuado es fundamental la detección del VPH de alto riesgo para prevenir el CCU. Las dos pruebas de detección oportuna más utilizadas en el plano mundial son el test de VPH, que permite la detección del ADN viral y la citología cervical, conocida como Prueba de Papanicolaou (PAP). Las guías más recientes de la OMS recomiendan al test de VPH como método preferente. [9]

En mujeres y personas con útero de entre 25-29 años se recomienda la realización de una prueba de Papanicolaou (PAP) con frecuencia 1-1-3, es decir, que luego de dos PAP normales anuales, puede realizarse la citología cada tres años. En mujeres y personas con útero de 30-64 años se utiliza el test de VPH, que puede realizarse cada 5 años si su resultado es negativo. [1,6]

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de infección por el virus papiloma humano de alto riesgo mediante pruebas moleculares según el algoritmo propuesto por el Instituto Provincial de Cáncer de la Provincia de Buenos Aires, a pacientes que concurren al Hospital Interzonal General de Agudos Doctor Diego Paroissien durante el año 2024. Identificar los genotipos virales predominantes, con especial atención a los tipos 16 y 18; evaluar la correlación entre los hallazgos moleculares y los resultados citológicos disponibles.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo sobre muestras obtenidas durante el año 2024, provenientes de mujeres de entre 30 y 65 que acuden a distintos centros de salud y atención primaria de la salud pertenecientes a la región XII. Todas las participantes accedieron al test de VPH como prueba primaria de tamizaje en el marco del programa de prevención del CCU del Instituto Provincial del Cáncer.

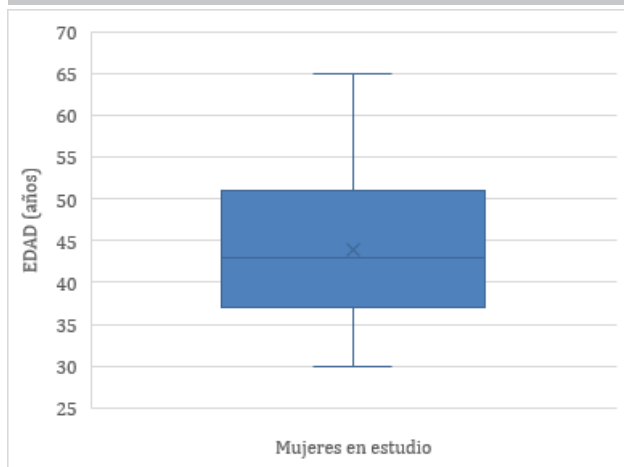
Se tomaron muestras del cuello uterino con hisopos FLOQSwab, permitiendo obtener células cervicales exfoliadas, las cuales fueron preparadas para citología convencional y las células residuales que quedaron en el hisopo se resuspendieron en viales Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc).

El test de VPH se realizó en el Hospital Interzonal General de Agudos Doctor Diego Paroissien en el servicio de Biología Molecular según las instrucciones del fabricante utilizando la prueba de VPH cobas® 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) que utiliza la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.

Los datos epidemiológicos y resultados de laboratorio fueron registrados en el Sistema de Información del Tamizaje (SITAM), desde donde se extrajeron para el análisis. También se consideraron los informes citológicos disponibles cuando la muestra fue apta para citología (test reflex), siguiendo los criterios del Sistema Bethesda 2014.

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y frecuencias relativas para evaluar la distribución de genotipos, la asociación con variables clínicas y la relación entre resultados moleculares y citológicos.

El presente trabajo fue realizado respetando las normativas éticas vigentes, preservando la confidencialidad de los datos personales y con aprobación institucional correspondiente.

**Figura 1.** Distribución de la edad de las mujeres en estudio.

► Se muestran valores mínimos [30 años], máximos [65 años], promedio [43,9 años] y cuartiles 25 [37 años], 50 [43 años] y 75 [51 años].

## Resultados

Se analizaron un total de 2260 muestras de mujeres de entre 30 y 65 años, con una mediana de edad de 43 años y una moda de 34 años (Figura 1).

Del total, 1989 muestras (88%) resultaron negativas para genotipos de VPH de alto riesgo, mientras que 271 muestras (12%) fueron positivas.

La genotipificación mediante PCR reveló que, dentro del grupo positivo, 44 casos (16,2%) correspondieron al genotipo VPH 16, 16 casos (5,9%) al VPH 18, 204 (75,3%) a otros genotipos oncogénicos de alto riesgo (AR) no 16/18 y 7 casos (2,6%) presentaron confecciones. La combinación más frecuente en estos últimos fue VPH 16 junto con otros AR no 16/18 (n=4). (Tabla I).

En cuanto a la citología cervical, de las 271 muestras VPH positivas, 214 fueron consideradas aptas según criterios anatomopatológicos. Se excluyeron 52 muestras sin resultado al

momento de análisis de este trabajo y 5 insatisfactorias (por inflamación o hemorragia). De las 214 muestras aptas, solo 115 incluían epitelio endocervical o de la zona de transformación, necesario para detectar lesiones relacionadas con VPH. Como datos importantes a observar de la citología, se seleccionó la flora acompañante, el estado inflamatorio del epitelio y la presencia o no de daño epitelial.

La microbiota acompañante fue mayoritariamente inespecífica (lactobacilos) (n=71) pero también se han encontrado preparados con desplazamiento de la flora normal hacia vaginosis (n=33), trichomonas + cocobacilos y en menor medida hacia actinomicas (n=5).

De los preparados observados 81 tenían un patrón inflamatorio, y 38 preparados tenían algún tipo de daño epitelial siendo lo más frecuente el daño atípico de las células escamosas (n=26). Cabe destacar que un preparado fue de un carcinoma de células epiteliales y que 6 tenían lesiones intraepiteliales de alto grado.

Se evaluó mediante test estadísticos si algún genotipo era más propenso a producir lesiones y no se encontraron diferencias (p=0,76), si algún genotipo era más propenso encontrarse en alguna microbiota en particular y tampoco se encontraron diferencias (p=0,935).

## Discusión

La tasa de positividad del estudio de VPH encontrada en nuestro estudio fue del 12% siendo el genotipo más frecuente hallado lo que se denominó genotipos de alto riesgo no 16/18, seguido por el genotipo 16 y en último lugar el 18. Esto es concordante con estudios realizados por Graciela Beatriz Jorda et cols en Misiones en el 2020, Amorosi Cyntia et cols en Neuquén durante 2024. (10,11)

El predominio de genotipos oncogénicos no 16/18 (75,3%) resalta la importancia de estrategias de tamizaje que incluyan la detección de un amplio espectro de genotipos. Dado que los programas de vacunación actuales en Argentina coexisten la vacuna tetravalente como la nonavalente, podría llegar a existir una presión de selección positiva sobre los otros genotipos de

**Tabla I.** Resultados de la genotipificación del virus papiloma humano.

		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Porcentaje total (%)
Muestras detectables para VPH (N=271) (12%)	Genotipo AR no 16/18	204	75,3	9,02
	Genotipo 16	44	16,2	1,94
	Genotipo 18	16	5,9	0,70
	Confección Genotipo 16 + 18	1	0,4	0,04
	Confección Genotipo 16 + Genotipo AR no 16/18	4	1,5	0,17
	Confección Genotipo 18 + Genotipo AR no 16/18	2	0,7	0,08
	Total	271	100,0	12,00

► VPH, virus papiloma humano; AR, alto riesgo.

alto riesgo. Para ello nos encontramos trabajando en la identificación individual de los genotipos de alto riesgo, para poder aportar información a la conformación de la vacuna.

Con respecto a la citología lo primero que nos llama la atención es la cantidad de muestras aptas y con epitelio de transición suficiente para la posterior correcta evaluación, por lo que recomendaríamos el trabajo con los efectores de salud para la correcta toma de muestra.

La baja proporción de alteraciones citológicas en las muestras VPH positivas destaca las limitaciones de la citología como único método de detección, en particular en fases iniciales de la infección, en comparación con la detección molecular que permite identificar la presencia del virus antes de que genere cambios morfológicos evidentes, lo que respalda su uso como prueba primaria de tamizaje, tal como recomiendan las guías actuales de la OMS.

La no existencia de diferencias entre los genotipos a la hora de producir daño epitelial se podría llegar a explicar por el simple hecho de que todos los genotipos evaluados son de alto riesgo y no se tiene en consideración a los genotipos de bajo riesgo. Por otro lado, que no haya asociaciones entre algún tipo de microbiota con los diferentes genotipos marca el punto que el desplazamiento de la flora normal no es necesario para que ocurra la infección por VPH.

## Conclusión

El estudio demuestra la importancia del test molecular de VPH en la detección temprana de infecciones por genotipos oncogénicos, incluyendo aquellos no cubiertos por la vacuna tetravalente. La alta sensibilidad del test de PCR permite detectar infecciones en etapas previas a las alteraciones citológicas, lo cual resulta clave para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

Los hallazgos refuerzan la necesidad de adoptar el test de VPH como método de tamizaje primario en mujeres mayores de 30 años, complementado por la citología únicamente en casos positivos, según los algoritmos diagnósticos actuales. Asimismo, se evidencia la importancia de mejorar la calidad de la toma de muestras citológicas, especialmente en lo que respecta a la inclusión del epitelio de transformación.

Por último, se recomienda realizar estudios adicionales que incluyan la paridad en el grupo negativo para evaluar adecuadamente este posible factor de riesgo, así como seguir monitoreando la distribución genotípica local para ajustar las políticas de vacunación y detección de forma contextualizada.

## Agradecimientos

Agradecemos a los integrantes del laboratorio de Biología Molecular y a la Residencia de Bioquímica Clínica, por su dedicación y compromiso con este trabajo de investigación.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés.

## Referencias bibliográficas

- Ramírez AT, Valls J, Baena A, Rojas FD, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;26:100593, <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100593>
- O'ryan G, Miguel; valenzuela, María Teresa. Virus papiloma humano y cáncer cérvico-uterino. *Rev. Méd. Chile, Santiago,* v. 136, n. 11, p. 1367-1370, nov. 2008, <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008001100001>.
- Carvajal LJ, Herrero R, Angulo MM, Schussler J, Porras C, Ocampo R, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in young women from Guanacaste and Puntarenas, Costa Rica, 2004-2005. *Salud Publica Mex.* 2023;65(3):253-64, <https://doi.org/10.21149/14286>
- Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: A population-based study. *Sex Transm Dis.* 2003;30(8):593-9, <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000085181.25063.6c>
- Correa RM, Baena A, Valls J, Colucci MC, Mendoza L, Rol M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. *PLoS One.* 2022;17(7):e0272205, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272205>
- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 ;359(9312):1093-101, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08151-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08151-5)
- León-Maldonado L, López-Olmedo N, Murillo R, Hurtado-Salgado E, Allen-Leigh B, Armengol-Alonso A, et al. Cervical cancer screening. *Salud Publica Mex.* 2024;66(4):549-55, <https://doi.org/10.21149/15894>
- Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevalence distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2009;18(1):321-30, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0510>
- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. Geneva: WHO; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240030824>
- Jordá Graciela Beatriz, et cols. Prevalencia del virus papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina). *Rev. Chil. Infectol.* 2020; 37(2): 111-116, [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182020000200111#:ff:text=http%3A//dx.doi.org/10.4067/s071620182020000200111](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000200111#:ff:text=http%3A//dx.doi.org/10.4067/s071620182020000200111)
- Amorosi C, Pires N, Altuna ME. Prevalencia de genotipos de alto riesgo del virus Papiloma Humano en mujeres testeadas en un servicio de laboratorio ambulatorio en la ciudad de Neuquén, Argentina. En: XXIV Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología [SADI]; 2024; Argentina. Buenos Aires: SADI; 2024. Resumen N.º 6465868. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/prevalencia-de-genotipos-de-alto-riesgo-del-virus-papiloma-humano-en-mujeres-testeadas-en-un-servicio-de-laboratorio-ambulatorio-en-la-ciudad-de-neuquen-argentina/>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Microbiota vaginal en la menopausia: relevancia de la identificación de las especies de *Lactobacillus*

*Vaginal microbiota in menopause: Relevance of identifying Lactobacillus species.*

Perazzi, Beatriz Elizabeth<sup>1,2,\*</sup>; Navas Álvarez, Cynthia Araceli<sup>3</sup>; Román, María Agustina<sup>3</sup>; Reyes, Ana Paula<sup>1,2</sup>; Ledinic, Antonella Belén<sup>3</sup>; Payalef, Sandra Noemí<sup>1,2</sup>; Puñal, Agustina Paula<sup>3</sup>; Maldonado, Verónica Andrea<sup>3</sup>; Losada, Mirta Olga<sup>1,2</sup>; Gómez Cherey, Juan Facundo<sup>3</sup>; Ortiz, Javier Enrique<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Bacteriología Clínica, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>División Ginecología, Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

\*Contacto: Perazzi, Beatriz Elizabeth. Lavalleja 2726 (1824), Lanús Oeste. [beatrizperazzi@gmail.com](mailto:beatrizperazzi@gmail.com)

## Resumen

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de desbalance del contenido vaginal, vaginosis bacteriana (VB), candidiasis, tricomonosis, vaginitis microbiana inespecífica (VMI), y caracterizar la microbiota lactobacilar en pacientes menopáusicas, comparadas con premenopáusicas. **Métodos:** A través de un estudio consecutivo, prospectivo y transversal, estudiamos pacientes pre y posmenopáusicas mediante examen clínico, estudio de balance del contenido vaginal y cultivo. La identificación de lactobacilos se realizó por MALDI-TOF. **Resultados:** Se analizaron 2180 pacientes divididas en: grupo 1 (G1 - n=477) y grupo 2 (G2 - n=1703). La prevalencia de desbalance fue para G1: 23,1% (110/477) y para G2: 40,9% (697/1703) ( $p < 0,01$ ). G1 presentó mayor prevalencia de *Lactobacillus gasseri* (60,7% versus 34,1%;  $p < 0,01$ ), menor prevalencia de *L. crispatus* (17,6% versus 31,1%;  $p < 0,01$ ) y de *L. jensenii* (10,6% versus 24,6%;  $p < 0,01$ ). VB fue más prevalente en G2 (33,9% - 577/1703) que en G1 (20,1% - 96/477) ( $p < 0,01$ ). VMI fue más prevalente en G1 (8,4% - 40/477) que en G2 (3,4% - 58/1703) ( $p < 0,01$ ). Las etiologías más prevalentes de VMI en G1 fueron *Streptococcus agalactiae* (17,5% - 7/40), *Escherichia coli* (12,5% - 5/40) y *Staphylococcus aureus* (12,5% - 5/40). **Conclusiones:** VMI fue la entidad con mayor prevalencia en menopáusicas. Se observó elevado porcentaje de menopáusicas con microbiota lactobacilar. *L. gasseri* fue la especie predominante, relacionada con disfunción vaginal por su escaso rol protector y por disminución de *L. crispatus* y *L. jensenii*, que predispondría a VMI.

**Palabras clave:** menopausia, microbiota, enfermedad vaginal, *Lactobacillus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*.

## Abstract

**Objectives:** To analyze the prevalence of vaginal content unbalance, bacterial vaginosis (BV), candidiasis, trichomoniasis, and nonspecific microbial vaginitis (NMV), and to characterize the lactobacillary microbiota in menopausal patients compared to premenopausal women. **Methods:** A consecutive, prospective, and cross-sectional study was performed. Pre- and postmenopausal patients were examined through clinical examination, vaginal content balance assessment, and culture. Lactobacilli were identified using MALDI-TOF. **Results:** A total of 2,180 patients were analyzed and divided into two groups: Group 1 (G1 - n=477) and Group 2 (G2 - n=1,703). The prevalence of unbalance was: G1 (23.1% - 110/477) and G2 (40.9% - 697/1703) ( $p < 0.01$ ). G1 showed a higher prevalence of *Lactobacillus gasseri* (60.7% vs. 34.1%;  $p < 0.01$ ) and a lower prevalence of *L. crispatus* (17.6% vs. 31.1%;  $p < 0.01$ ) and *L. jensenii* (10.6% vs. 24.6%;  $p < 0.01$ ). BV was more prevalent in G2 (33.9% - 577/1703) than in G1 (20.1% - 96/477) ( $p < 0.01$ ). NMV was more prevalent in G1 (8.4% - 40/477) than in G2 (3.4% - 58/1703) ( $p < 0.01$ ). The most prevalent NMV etiologies in G1 were *Streptococcus agalactiae* (17.5% - 7/40), *Escherichia coli* (12.5% - 5/40), and *Staphylococcus aureus* (12.5% - 5/40). **Conclusions:** NMV was the most prevalent entity among menopausal women. A high percentage of menopausal women showed a lactobacillary microbiota. *L. gasseri* was the predominant species, associated with vaginal dysfunction due to its limited protective role and the decreased presence of *L. crispatus* and *L. jensenii*, which may predispose to NMV.

**Keywords:** Menopause, Microbiota, Vaginal Disease, *Lactobacillus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*.

## Introducción

La vagina y las comunidades bacterianas que allí residen son un ejemplo de ecosistema finamente equilibrado. El huésped proporciona beneficios a las comunidades bacterianas en forma de nutrientes, de los cuales algunos provienen de las células descamadas y otros, de secreciones glandulares. Las comunidades bacterianas juegan un papel protector contra infecciones del tracto genital inferior, como vaginosis bacteriana (VB), candidiasis, infecciones de transmisión sexual (ITS) e infecciones del tracto urinario (ITU)<sup>1</sup>.

La microbiota vaginal está dominada por el género *Lactobacillus* en edad reproductiva. *L. crispatus* es la especie más protectora y junto con *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. iners* conforman las 4 especies más frecuentes en la colonización vaginal. Estos microorganismos contribuyen a la homeostasis vaginal mediante mecanismos que previenen la colonización e infección por otros patógenos que compiten tanto por nutrientes biodisponibles como por la adherencia al epitelio vaginal, la liberación de ácido láctico, peróxido de hidrógeno, ácidos grasos de cadena corta y bacteriocinas<sup>2</sup>.

Sin embargo, la microbiota no es constante durante la vida de la mujer, ya que está relacionada directamente con el nivel estrogénico<sup>3</sup>.

Se sabe que la menopausia es un período que está marcado por el final de la función ovárica, lo que se traduce en la depleción de ovocitos, niveles séricos elevados de hormona folículoestimulante, niveles más bajos de estrógeno y el cese permanente de la menstruación<sup>4,5</sup>. En las pacientes menopáusicas, lo más frecuente es encontrar una disminución de *Lactobacillus* spp. secundaria a una disminución de estrógenos, que controlan la maduración y proliferación epitelial vaginal y la acumulación de glucógeno necesario para el crecimiento y mantenimiento de la microbiota lactobacilar<sup>6</sup>.

La disminución de las tasas de colonización por *Lactobacillus* y la alteración de las especies dominantes (sustitución de *L. crispatus*) conducen a un pH vaginal más elevado y, consecuentemente, a una mayor predisposición a infec-

ciones del tracto genitourinario<sup>7</sup>. En contraste con lo que sucede en las mujeres premenopáusicas, los bacilos Gram-negativos y los cocos Gram-positivos son los organismos más comunes hallados en la vagina<sup>8</sup>. Waetjen *et al.*<sup>9</sup> observaron que los microorganismos aerobios más frecuentemente encontrados en la microbiota vaginal de pacientes menopáusicas fueron *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Corynebacterium* spp., *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, el cultivo del contenido vaginal como única herramienta de evaluación puede prestarse a confusión e indicar que una microbiota vaginal habitual en la menopausia (por ejemplo, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* y enterococos) se interprete como patógena<sup>10</sup>. Por ello, la evaluación de extendidos con coloración de Gram y May-Grunwald Giemsa prolongado puede ser útil, aunque deben diferenciarse dos condiciones principales: presencia de reacción inflamatoria vaginal (RIV) y ausencia de la misma (colonización)<sup>11</sup>. La metodología microscópica del balance del contenido vaginal (BACOVA) integra la evaluación de la microbiota vaginal por medio de la estimación del valor numérico (VN) y se constituye junto con la RIV como los indicadores más importantes para estudiar la disfunción vaginal<sup>12</sup>.

Los objetivos del trabajo fueron: 1) Analizar las características epidemiológicas de pacientes menopáusicas, comparadas con un grupo control (premenopáusicas); 2) Evaluar el desbalance del contenido vaginal mediante estados vaginales básicos (EVB) por metodología BACOVA en pacientes menopáusicas comparadas con un grupo control (premenopáusicas); 3) Caracterizar la microbiota lactobacilar en pacientes de ambos grupos; 4) Determinar la prevalencia de VB, candidiasis, tricomonosis y vaginitis microbiana inespecífica (VMI) en ambos grupos.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio consecutivo, prospectivo,

**Tabla I.** Estados vaginales básicos de balance versus desbalance en pacientes menopáusicas comparados con el grupo control.

Estado de desbalance vs.balance vaginal	Pacientes menopáusicas		Grupo control		OR (p)
	n	%	n	%	
Estado de desbalance	110	23,1	697	40,9	0,4 (<0,01)
Estado de balance	367	76,9	1006	59,1	
Total	477	100	1703	100	

**Tabla II.** Comparación de microbiota lactobacilar vs. no lactobacilar en ambos grupos de estudio.

Microbiota	Pacientes menopáusicas		Pacientes premenopáusicas		OR	p
	n	%	n	%		
Lactobacilar	197	41,3	1073	63	2,41	<0,01
No lactobacilar	280	58,7	630	37		
Total	477	100	1703	100		

descriptivo, de corte transversal. Se examinaron pacientes entre 18 y 88 años, con inicio de relaciones sexuales (IRS), atendidas en la institución.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del hospital, y todas las pacientes dieron su consentimiento informado. La población analizada se clasificó en dos grupos: G 1 (Pacientes menopáusicas) y G 2 (Control - pacientes premenopáusicas).

### Población

- Criterios de inclusión:
  - Grupo de estudio: pacientes mayores de 18 años, con IRS y cese de ciclos menstruales mayor de un año.
  - Grupo control: pacientes mayores de 18 años, con IRS y ciclos menstruales conservados (premenopáusicas).
- Criterios de exclusión: uso de antibióticos locales o sistémicos 15 días previos al estudio; embarazadas; malformaciones genitales; pacientes en tratamiento con corticoides o quimioterapia; ausencia de abstinencia sexual dentro de las 48 h previas al estudio.

### Metodología

En consulta, previa firma del consentimiento informado, se recabaron datos para completar la historia clínica. A todas las pacientes, se les realizó examen clínico y toma de fondo de saco vaginal para estudio de los EVB mediante BACOVA y cultivo.

El estudio microbiológico del contenido vaginal incluyó:

1. Extendidos para coloración de Gram y May-Grunwald Giemsa prolongado.
2. Observación en fresco con 1 ml de solución fisiológica (SF).
3. Determinación de pH de la secreción vaginal.
4. Observación en fresco con 1 ml de KOH al 10% y prueba de aminas.
5. Cultivo en medio líquido (tioglicolato modificado) para *Trichomonas vaginalis*, con incubación de 7 días a 37°C en atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub><sup>13</sup>.
6. Cultivo en agar base Columbia con 5% de sangre humana

y en agar Man Rogosa con incubación de 48 h a 37°C en atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>, conservando la muestra en medio de Stuart.

La detección de candidiasis se realizó a través de la observación en fresco con SF y con KOH al 10%, por cultivo en agar Sabouraud y agar sangre.

La investigación de *T. vaginalis* se llevó a cabo a través de la observación microscópica directa con SF, la coloración de May-Grunwald Giemsa prolongado y el cultivo en tioglicolato modificado<sup>14,15</sup>. El diagnóstico de VB se realizó utilizando el criterio de Nugent<sup>14</sup>.

El estudio de BACOVA incluyó el análisis morfológico del contenido vaginal en función de la relación del VN y RIV, y se identificaron 5 EVB: microbiota normal (I), microbiota normal más reacción inflamatoria (II), microbiota intermedia (III), VB (IV) y VMI (V)<sup>12</sup>.

Para el aislamiento de las distintas especies de lactobacilos, se utilizó el agar sangre y el agar Man Rogosa, y la identificación se realizó mediante espectrometría de masa BDTM Bruker MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por matriz, con detector de iones por tiempo de vuelo), utilizando una base de datos que incluyó más de 90 especies de lactobacilos y considerando un *score* ≥ 1,7 para nivel de especie<sup>16</sup>, método validado contra secuenciación del gen ADNr 16S (método de referencia)<sup>17</sup>.

### Análisis de datos

Para comparar las prevalencias de los EVB y de las especies de lactobacilos, de candidiasis, VB y tricomonosis en los grupos de estudio, se utilizó el test de Chi cuadrado [2], *Odds Ratio* y el test de Fisher. Se consideró significativo un valor de *p* < 0,05. El análisis estadístico fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics Versión 26.

### Resultados

Se analizaron los datos de 2180 pacientes, divididos en dos grupos: G 1 (n=477): pacientes menopáusicas y G 2

**Tabla III.** Especies de *Lactobacillus* en pacientes con levaduras, comparadas con el grupo control.

Especies de <i>Lactobacillus</i>	Pacientes menopáusicas		Pacientes premenopáusicas (grupo control)		OR	p
	n	%	n	%		
<i>L. gasseri</i>	51	60	168	34,1	2,89	<0,01
<i>L. crispatus</i>	15	17,6	153	31,1	0,47	<0,01
<i>L. jensenii</i>	9	10,6	121	24,6	0,36	<0,01
<i>L. iners</i>	6	7,1	32	6,5	1,09	0,4
<i>L. salivarium</i>	2	2,4	2	0,4	5,9	0,06
<i>L. paracasei</i>	1	1,2	2	0,4	2,92	0,38
<i>L. rhamnosus</i>	1	1,2	1	0,2	5,84	0,27
<i>L. fermentum</i>	0	0	2	0,4	NS	NS
<i>L. jhonssonii</i>	0	0	1	0,2	NS	NS
<i>L. ultunensis</i>	0	0,0	2	0,4	NS	NS
<i>L. vaginalis</i>	0	0,0	7	1,4	NS	NS
<i>L. acidophilus</i>	0	0,0	1	0,2	NS	NS
Total	85	100	492	100		

(n=1703): pacientes premenopáusicas (grupo control).

La edad promedio de las pacientes del grupo 1 fue de 58,9 ( $\pm$  9,9) y en el grupo 2, 32,8 ( $\pm$  11) ( $p < 0,01$ ).

Las pruebas realizadas durante la toma de la muestra fueron: pH: grupo 1: 5,4 ( $\pm$  0,95); grupo 2: 4,9 ( $\pm$  0,85) ( $p < 0,01$ ); porcentaje de test de aminas positivo: grupo 1: 13,4% [64/477]; grupo 2: 23,7% [404/1703] ( $p < 0,01$ ).

La prevalencia de desbalance vaginal (EVB III, IV y V) fue: en el grupo 1: 23,1% [110/477] y en el grupo 2: 40,9% [697/1703 - OR 0,4 -  $p < 0,01$ ] (Tabla I).

Si bien se observó una mayor prevalencia de microbiota lactobacilar en el grupo 2: 63% [1073/1703] que en el grupo 1: 41,3% [197/477 - OR 2,41 -  $p < 0,01$ ], cabe destacar que las pacientes del grupo 1 mostraron elevada prevalencia de microbiota lactobacilar, a pesar del déficit estrogénico (Tabla II). Se caracterizaron por cultivo las especies de lactobacilos de 577 pacientes (G 1: 85 - G 2: 492).

En relación con las especies de lactobacilos, en el grupo 1 se observó una mayor prevalencia de *L. gasseri* (60% - 51/85) que en el grupo 2 (34,1% - 168/492 -  $p < 0,01$ ). En contraposición, en el grupo 1, se detectó disminución de la prevalencia de *L. crispatus* (17,6% - 15/85) y *L. jensenii* (10,6% - 9/85) respecto del grupo 2 [*L. crispatus*: 31,1% - 153/492 -  $p < 0,01$ ; *L. jensenii*: 24,5% - 121/492 -  $p < 0,01$ ] (Tabla III).

Se detectó mayor prevalencia de VB en el grupo 2: 33,9% [577/1703] respecto del grupo 1: 20,1% [96/477 - OR 0,49 -  $p < 0,01$ ] (Tabla IV).

No se observaron diferencias significativas en las prevalencias de candidiasis y tricomonosis entre ambos grupos ( $p$ : 0,46 y  $p$ : 0,5, respectivamente) (Tablas IV).

Se observó mayor prevalencia de VMI en el grupo 1: 8,4% [40/477] respecto del grupo 2: 3,4% [58/1703 - OR 2,6 -  $p < 0,01$ ] (Tabla IV).

**Tabla IV.** Determinación de la prevalencia de VB, candidiasis, tricomonosis y VMI en ambos grupos.

Condición vaginal	Pacientes menopáusicas		Pacientes premenopáusicas		OR	p
	n	%	n	%		
VB*	96	20,1	577	33,9	0,49	<0,01
Candidiasis	76	15,9	296	17,4	0,9	0,46
Tricomonosis	19	4	59	3,5	0,2	0,5
VMI**	40	8,4	58	3,4	2,6	<0,01

▶ \*VB: vaginosis bacteriana

▶ \*\*VMI: vaginitis microbiana inespecífica

Las etiologías más prevalentes de VMI en el grupo 1 fueron *Streptococcus agalactiae* (17,5% - 7/40) seguido de *Staphylococcus aureus* (12,5% - 5/40) y *Escherichia coli* (12,5% - 5/40) y, en el grupo 2, fueron *Streptococcus agalactiae* (41,4% - 24/58) seguido de *Staphylococcus aureus* (12,1% - 7/58) y *Escherichia coli* (10,4% - 6/58) (Tabla V).

## Discusión

La microbiota vaginal normal consiste clásicamente en una diversidad de microorganismos donde las especies de lactobacilos son predominantes y tienen una función preventiva determinante en la protección contra enfermedades urogenitales<sup>18,19</sup>.

En mujeres menopáusicas, las alteraciones de la microbiota vaginal afectan especialmente la vulnerabilidad en cuanto a infecciones ginecológicas e ITS. Múltiples estudios se han centrado en la microbiota vaginal de mujeres en edad reproductiva, y estudios recientes empezaron a dilucidar los estados dominantes de la comunidad vaginal en mujeres menopáusicas<sup>3</sup>.

En la menopausia, con la disminución de los niveles estrogénicos, el epitelio vaginal se adelgaza. La disminución de células epiteliales resulta en una menor exfoliación de células hacia la vagina, lo que provoca un aumento del pH vaginal, que marca la transición de una microbiota dominada por *Lactobacillus* hacia una mayor diversidad microbiana<sup>20</sup>.

En esta investigación, el pH detectado en pacientes menopáusicas fue de 5,4, a diferencia de 4,5 en premenopáusicas. Mirmonsef *et al.*<sup>21</sup> también registran un valor mayor de pH en

pacientes menopáusicas [4,6 versus 4,0 en premenopáusicas] apoyando la hipótesis de que el estado menopáusico se acompaña de un aumento del pH vaginal.

Las bacterias asociadas a la VB conforman con menor frecuencia la microbiota vaginal de las mujeres menopáusicas respecto de las que se encuentran en edad reproductiva. Blackwell *et al.*<sup>22</sup> refieren que el componente anaeróbico es el responsable de la prueba de aminas positiva, prueba que depende del volumen de secreción vaginal y de la concentración de aminas en esta secreción<sup>23</sup>. Da Silva *et al.*<sup>24</sup> analizaron la prevalencia del test de aminas positivo en pacientes menopáusicas y premenopáusicas y concluyeron que la prevalencia fue de 9,6% y 15,1%, respectivamente, similar a nuestra investigación, que detectó 13,4% versus 23,7%.

Belchior *et al.*<sup>25</sup> realizaron un estudio multicéntrico de disfunción vaginal en la Red Nacional de Laboratorios BACOVA de la República Argentina, que incluyó 8324 pacientes, divididas en pacientes premenopáusicas, embarazadas y posmenopáusicas, y hallaron mayor prevalencia de estados de desbalance (EBV III, IV y V) en pacientes premenopáusicas en comparación con las menopáusicas (45,4% versus 38,4%), en concordancia con los resultados de nuestra investigación (40,9% versus 23,1%).

Algunos estudios indican que las mujeres menopáusicas pueden tener cantidades sustanciales de glucógeno y *Lactobacillus*, a pesar del bajo estrógeno<sup>26</sup>. Es posible que otras hormonas, como la estrona [forma predominante de estrógeno en posmenopáusicas], pudieran afectar los niveles de glucógeno libre<sup>27</sup>. Zhang *et al.*<sup>28</sup> demostraron que

**Tabla V.** Etiología de las VMI en pacientes menopáusicas comparadas con el control.

	Pacientes menopáusicas (n: 40)		Pacientes premenopáusicas (n: 58)	
	n	%	n	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7	17,5	24	38,7
<i>Escherichia coli</i>	5	12,5	6	9,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	12,5	7	11,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	7,5	5	8,1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	2,5	2	3,2
<i>Actinobaculum schaalii</i>	1	2,5	1	1,6
<i>Actinomyces neuii</i>	1	2,5	1	1,6
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	2,5	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,5	0	0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,5	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2,5	0	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	2,5	0	0
<i>Corynebacterium spp</i>	0	0	2	3,2
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	0	0	2	3,2
Otros	11	27,5	8	12,9

la cantidad de ADN total de *Lactobacillus* es menor en las mujeres posmenopáusicas que en las fértiles. Asimismo, dichos autores observaron en pacientes menopáusicas una disminución de *L. crispatus* [18,2% versus 70,6%] y de *L. jensenii* [22,7% versus 40,2%] en comparación con pacientes premenopáusicas. Un estudio sueco examinó la microbiota de mujeres en edad fértil, la comparó con la de menopáusicas y observó que, en las mujeres en edad fértil, predominaba *L. crispatus* en comparación con pacientes menopáusicas ( $p < 0,01$ )<sup>29</sup>. Es importante remarcar que el 96% de los aislamientos de *L. crispatus* produce fuertemen-

te agua oxigenada, a diferencia de *L. gasseri*, que no la produce fuertemente<sup>30</sup>. Además, *L. crispatus* produce niveles más elevados de isómero D-ácido láctico que *L. gasseri*, lo que garantiza un medio vaginal más ácido y mejor actividad antimicrobiana<sup>31</sup>. En este trabajo, se detectó una mayor prevalencia de *L. gasseri* en las pacientes menopáusicas en relación con las premenopáusicas [60% versus 34,1%]. Resultados similares fueron observados por Brotman *et al.*<sup>32</sup>, quienes evidenciaron una mayor prevalencia de *L. gasseri* en la perimenopausia al comparar con las mujeres premenopáusicas [20,7% versus 3,3%]. *L. gasseri* posee escasa

actividad protectora en comparación con *L. crispatus* en cuanto a un menor perfil antibiopolícula<sup>33</sup>, menor producción de agua oxigenada<sup>34</sup> y menor capacidad de disminuir el pH<sup>35</sup>, lo que genera mayor predisposición a VB<sup>36</sup>.

No se conoce la prevalencia mundial estimada de VB en mujeres posmenopáusicas, ya que existe un conjunto mucho menor de datos en este grupo de edad<sup>37</sup>. Una revisión sistemática reciente de la literatura y un metaanálisis que incluye 13 estudios (con heterogeneidad significativa entre los estudios y una variabilidad considerable en términos de calidad) encontraron que la prevalencia de VB osciló entre el 2% y el 57% entre las mujeres menopáusicas<sup>38</sup>. En nuestra cohorte, la prevalencia de VB fue del 20,1%.

En la VMI, al igual que en la VB, se produce una disminución de la microbiota lactobacilar con presencia de RIV, en la que predominan las bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas, a diferencia de la VB. Su firma específica de interleuquina (IL) se caracteriza por un nivel elevado de IL-6 y IL-1 $\beta$ <sup>39, 40</sup>. En nuestra investigación, la VMI predominó más en las pacientes menopáusicas, 8,4% frente a 3,4% en las premenopáusicas ( $p < 0,01$ ).

Donders *et al.*<sup>39</sup>, utilizando cultivos, identificaron predominantemente *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* y *E. coli*, pero también, *Gardnerella* spp. en mujeres con VMI. En nuestra investigación, en ambos grupos de estudio, el germen más prevalente fue *S. agalactiae* (en menopáusicas: 17,5% y en premenopáusicas: 38,7%).

Un estudio que investigó los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) y su asociación con la microbiota vaginal encontró que el dolor sexual se asoció de forma independiente con CST IV-C1, dominado por *Streptococcus* spp. (OR 2,26 - IC95% 1,20-4,23)<sup>9</sup>.

Baek *et al.*<sup>10</sup> detectaron que *E. coli* fue la etiología más prevalente de VMI en pacientes menopáusicas (17,6%) cuando se las comparó con premenopáusicas (14%), en coincidencia con nuestra investigación, que detectó a *E. coli* como el causante de VMI en pacientes menopáusicas en 12,5% y en premenopáusicas en 6%.

Respecto de *S. aureus*, un estudio holandés que analizó retrospectivamente cultivos bacteriológicos de más de 11000 pacientes durante 10 años evidenció la presencia de *S. aureus* en un 2,6% en las pacientes menopáusicas versus un 0,8% en las premenopáusicas<sup>41</sup>, mientras que nuestra investigación detectó 12,5% y 11,3%, respectivamente.

Como conclusiones de este estudio, se destaca que las pacientes menopáusicas presentaron mayor valor de pH y menor proporción de test de aminas positivo que las pacientes premenopáusicas, probablemente debido a la disminución de especies protectoras de *Lactobacillus* que se relacionan con niveles de pH vaginal mayores de 4,5.

El desbalance del contenido vaginal fue mayor en las pacientes premenopáusicas debido a un aumento en la prevalencia de VB en este grupo.

Se detectó un elevado porcentaje de pacientes menopáusicas con microbiota lactobacilar, aun sin terapia de re-

emplazo hormonal. Sin embargo, la especie predominante fue *L. gasseri*, que se relaciona con una predisposición a la disfunción vaginal debido a su escaso rol protector, y se observó disminución de especies protectoras (*L. crispatus* y *L. jensenii*), lo que predispondría a la VMI.

### Agradecimientos

El presente trabajo ha sido financiado por el Proyecto UBACYT-20020150200194BA de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

### Colaboradores

Los autores colaboraron ejerciendo diferentes roles: Perazzi, Beatriz Elizabeth, Gómez Cherey, Juan Facundo y Ortiz, Javier Enrique diseñaron la investigación; Perazzi, Beatriz Elizabeth, Navas Álvarez, Cynthia Araceli, Román, María Agustina, Reyes, Ana Paula, Ledinic, Antonella Belén, Payalef, Sandra Noemí, Puñal, Agustina Paula, Maldonado, Verónica Andrea, Losada, Mirta Olga y Gómez Cherey, Juan Facundo buscaron y revisaron los datos; Perazzi, Beatriz Elizabeth, Gómez Cherey, Juan Facundo, Ledinic, Antonella Belén, Navas Álvarez, Cynthia Araceli y Román, María Agustina redactaron el artículo. Todos los autores revisaron el manuscrito y aprobaron la versión final.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Referencias bibliográficas

- Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150157>
- Gaziano R, Sabbatini S, Monari C. The Interplay between *Candida albicans*, Vaginal Mucosa, Host Immunity and Resident Microbiota in Health and Disease: An Overview and Future Perspectives. *Microorganisms.* 2023;11(5):1211. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051211>.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>.
- Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1-15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
- Wang J, Xu J, Han Q, Chu W, Lu G, Chan WY, et al. Changes in the vaginal microbiota associated with primary ovarian failure. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01918-0>
- Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451-63. <https://doi.org/10.1111/JP271694>
- Wang Y, Liu Z, Chen T. Vaginal microbiota: Potential targets for vulvovaginal candidiasis infection. *Heliyon.* 2024;10(5):e27239. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27239>
- Nyirjesy P. Postmenopausal vaginitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9(6):480-4. <https://doi.org/10.1007/s11908-007-0073-5>
- Waetjen LE, Crawford SL, Gajer P, Brooks MM, Gold EB, Reed BD, et al. Relationships between the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause symptoms in postmenopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2023;30(11):1073-84. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002263>
- Baek JC, Jo HC, Lee SM, Park JE, Cho IA, Sung JH. Prevalence of Pathogens and Other Microorganisms in Premenopausal and Postmenopausal

- Women with Vulvovaginal Symptoms: A Retrospective Study in a Single Institute in South Korea. *Medicina* [Kaunas]. 2021;57(6):577. <https://doi.org/10.3390/medicina57060577>
11. De Oliveira NS, de Lima ABF, de Brito JCR, Sarmento ACA, Gonçalves AKS, Eleutério J Jr. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. *Front Reprod Health*. 2022;3:780931. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.780931>
  12. Proyecto BACOVA, Programa PROSAR, Fundación Bioquímica Argentina. Manual de Procedimientos BACOVA 2012. Disponible en: <http://www.fba.org.ar/PROSAR>
  13. Poch F, Levin D, Levin S, Dan M. Modified thioglycolate medium: a simple and reliable means for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1996;34(10):2630-1. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.10.2630-2631.1996>
  14. Perazzi BE, Menghi CI, Coppolillo EF, Gatta C, Eliseth MC, de Torres RA, et al. Prevalence and comparison of diagnostic methods for *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Argentina. *Korean J Parasitol*. 2010;48(1):61-5. <https://doi.org/10.3347/kjp.2010.48.1.61>
  15. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29(2):297-301. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.2.297-301.1991>
  16. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carrol KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology. 11th edition. Washington DC, ASM Press, 2015.
  17. Karas M, Krüger R. Ion formation in MALDI: the cluster ionization mechanism. *Chem Rev*. 2003 ;103(2):427-40. <https://doi.org/10.1021/cr010376a>
  18. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):872-8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70338-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70338-3)
  19. van de Wijgert JHHM. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. *PLoS Med*. 2017;14(12):e1002478. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002478>
  20. Makwana, N., Shah, M., & Chaudhary, M. Vaginal pH as a Diagnostic Tool for Menopause: A Preliminary Analysis. *Journal of mid-life health*. 2020;11(3), 133–36. [https://doi.org/10.4103/jmh.JMH\\_1\\_20](https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_1_20)
  21. Mirmonsef P, Modur S, Burgad D, Gilbert D, Golub ET, French AL, et al. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(7):702-9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000397>
  22. Blackwell AL, Fox AR, Phillips I, Barlow D. Anaerobic vaginosis (non-specific vaginitis): clinical, microbiological, and therapeutic findings. *Lancet*. 1983;2(8364):1379-82. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90920-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90920-0)
  23. O'Dowd TC, West RR, Winterburn PJ, Hewlins MJ. Evaluación de una prueba diagnóstica rápida para la vaginosis bacteriana. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(4):366-70. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09743.x>
  24. da Silva Wanderley M, de Resende Miranda CR, Carneiro de Freitas MJ, Sousa Pessoa AR, Lauand A, Mafra Lima R. Bacterial vaginosis in menopausal women and in women with infertility. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2001;23(10):80-6. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032001001000005>
  25. Estevo Belchior S, Fosch S, Yones C, de Torres Puigarnau R, Palaoro L, et al. Estudio multicéntrico de disfunción vaginal de la Red Nacional de Laboratorios BACOVA de la República Argentina: Prevalencia, influencia de factores seleccionados, evaluación clínica y distribución de casos por región; Federación Bioquímica de la Provincia Buenos Aires; Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2021;55(Suppl. 1):1-48. <https://www.redalyc.org/journal/535/53570548004/>
  26. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(4):195-202. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0079-x>
  27. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas*. 2004;47(4):269-75. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.11.009>
  28. Zhang R, Daroczy K, Xiao B, Yu L, Chen R, Liao Q. Qualitative and semiquantitative analysis of *Lactobacillus* species in the vaginas of healthy fertile and postmenopausal Chinese women. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 5):729-39. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.038687-0>
  29. Gustafsson RJ, Ahné S, Jeppsson B, Benoni C, Olsson C, Stjernquist M, Ohlsson B. The *Lactobacillus* flora in vagina and rectum of fertile and postmenopausal healthy Swedish women. *BMC Womens Health*. 2011;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-11-17>
  30. Perazzi B, E, Maldonado V, Losada M, Susuki V, Diaz Altuzarra M, D, Cocucci S, et al. Evaluación mediante los estados vaginales básicos de la disfunción vaginal según diferentes factores de riesgo y caracterización de la microbiota lactobacilar. *Bioquímica y Patología Clínica* [Internet]. 2018;82(1):57-71. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65173031005>
  31. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, et al. The Cervicovaginal Microbiota-Host Interaction Modulates *Chlamydia trachomatis* Infection. *mBio*. 2019;10(4):e01548-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01548-19>
  32. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:450-8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001236>
  33. Parolin C, Croatti V, Giordani B, Vitali B. Vaginal *Lactobacillus* Impair *Candida* Dimorphic Switching and Biofilm Formation. *Microorganisms*. 2022;10(10):2091. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102091>
  34. Song YL, Kato N, Matsumiya Y, Liu CX, Kato H, Watanabe K. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. *J Clin Microbiol*. 1999;37(9):3062-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.9.3062-3064.1999>
  35. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 [Suppl 1]:4680-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
  36. Ravel J, Brotman RM, Gajer P, Ma B, Nandy M, Fadrosch DW, et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2013;1(1):29. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-29>
  37. Van Gerwen OT, Smith SE, Muzny CA. Bacterial Vaginosis in Postmenopausal Women. *Curr Infect Dis Rep*. 2023;25(1):7-15. <https://doi.org/10.1007/s11908-022-00794-1>
  38. Stewart LL, Vodstrcil LA, Coombe J, Bradshaw CS, Hocking JS. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2022;19(1):17-26. <https://doi.org/10.1071/SH21083>
  39. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1163-70. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x>
  40. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):845-58. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>
  41. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2123-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04265-8>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Nuevas evidencias de gammopatías monoclonales a partir de hiperbilirrubinemia facticia

## *New Insights into Monoclonal Gammopathies Associated with Spurious Hyperbilirubinemia.*

Prener, Paola Claudia<sup>1,2\*</sup>; Gazzeli, Luciana Soledad<sup>3</sup>; Soriano, María de los Angeles<sup>1</sup>; Gálvez, Silvia Mabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos "San Juan de Dios". La Plata, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Hospital Municipal Dr. Guillermo del Soldato. Pellegrini, Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Prener, Paola Claudia. Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos "San Juan de Dios", Calle 27, entre 70 y 71, CP 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina; [prenerpaola@yahoo.com.ar](mailto:prenerpaola@yahoo.com.ar)

### Resumen

En la determinación de la bilirrubina total, artículos científicos han documentado la interferencia positiva de las paraproteínas. Esta interferencia, reportada como un problema, podría ser utilizada como indicador temprano de una patología insospechada. En 2024, nuestro grupo de trabajo publicó un artículo sobre los primeros casos detectados de gammopatías monoclonales no sospechadas clínicamente por pseudohiperbilirrubinemia. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue reportar nuevos casos de hiperbilirrubinemia facticia y describir su presentación clínica y bioquímica. **Materiales y métodos:** En un hospital público de la provincia de Buenos Aires, Argentina, se detectaron siete nuevos casos de pseudohiperbilirrubinemia, que, sumados a los reportados previamente, contabilizan un total de trece. Se implementó el panel de determinaciones y estudios recomendado en la publicación previa: proteínas totales, dosaje de inmunoglobulinas y proteinograma electroforético. **Resultados:** En cinco de los casos, se reportó presencia de banda homogénea; en uno, aumento policlonal y se sugirió seguimiento; el restante no pudo ser evaluado. Se detectó que la interferencia en la bilirrubina total por un componente monoclonal podría anteceder a la hiperproteinemia sérica. **Conclusiones:** Es importante capacitar y entrenar a los profesionales de laboratorio en la detección de la interferencia, implementar sistemas de alertas, seguimiento de pacientes y mejorar la comunicación con el equipo médico. Se considera relevante gestionar la creación de una plataforma de laboratorio para el reporte de casos de interferencia positiva por paraproteínas en el dosaje de bilirrubina que contribuirá a registrar casos en el ámbito nacional y también, a la detección temprana de las gammopatías monoclonales.

**Palabras clave:** pseudohiperbilirrubinemia; gammopatías monoclonales.

### Abstract

**Introduction:** Scientific articles have reported positive interference from paraproteins in the determination of total bilirubin. This interference, reported as a problem, could potentially be used as an early indicator of an unsuspected pathology. In 2024, our research group published an article on the first cases of monoclonal gammopathies, clinically undiagnosed, based on the detection of spurious hyperbilirubinemia (pseudohyperbilirubinemia). **Aim:** The aim of this article is to report new cases based of spurious hyperbilirubinemia and describe aspects of its clinical-biochemical presentation. **Materials and Methods:** In a public hospital in the Province of Buenos Aires, Argentina, seven new cases of pseudohyperbilirubinemia were studied. Combined with the previously reported cases, this brings the total to thirteen. The determinations and studies recommended in the prior publication were implemented: seric total protein, immunoglobulin assay, and electrophoretic proteinogram. **Results:** Five cases exhibited the presence of a homogeneous band; one case exhibited a polyclonal increase, suggesting follow-up; and the remaining case could not be evaluated. Results showed that interference in total bilirubin by the monoclonal component could precede serum hyperproteinemia. **Conclusions:** It is crucial to train and educate laboratory professionals in detecting this interference, implementing alert systems, patient follow-up, and improving communication with the medical team. It is considered relevant to manage the creation of a laboratory platform to report cases of positive interference from paraproteins in bilirubin assays, contributing to national case report and early detection of monoclonal gammopathies.

**Keywords:** Pseudohyperbilirubinemia; Monoclonal Gammopathy; Analytical Interference.

## Introducción

Las neoplasias de células plasmáticas, de las cuales el mieloma múltiple (MM) es la más frecuente de las gammopatías monoclonales (GM), se caracterizan por presentar una banda monoclonal, infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco<sup>1-4</sup>. El MM representa el 10% de todos los cánceres de sangre y es el segundo cáncer hematológico más frecuente en todo el mundo. Su incidencia aumenta con la edad, alcanza un pico entre los 50 y 70 años y es rara su presentación antes de los 35 años. En las últimas tres décadas, se han duplicado la incidencia y la mortalidad mundial del mieloma, con un incremento más pronunciado en los países de ingresos bajos y medianos. Varios países de América Latina han documentado el aumento de la incidencia y la mortalidad debido al MM<sup>4</sup>. Una mayor sobrevivencia de la población, concientización sobre la patología y una mejor identificación de casos contribuyen al aumento de la incidencia, mientras que la falta de diagnóstico oportuno y el acceso inadecuado a las terapias serían responsables del incremento en la mortalidad. Las proyecciones sugieren que, en las próximas décadas, los nuevos casos y muertes por MM aumentarán entre 1,7 y 1,8 veces en América incluyendo Argentina<sup>1-4</sup>.

La supervivencia a cinco años para el MM ha aumentado del 25% al 40% desde los años setenta debido a la quimioterapia de dosis alta seguida del trasplante autólogo de células madre y los nuevos medicamentos que se introdujeron en la última década, como los inmunomoduladores<sup>1,2</sup>.

El MM es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea ( $\geq 10\%$ ), la detección de una inmunoglobulina monoclonal en suero u ori-

na y la presencia de anemia, lesiones óseas, hipercalcemia o insuficiencia renal<sup>2</sup>. Es una enfermedad de presentación clínica heterogénea, ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras que otros sobreviven más de una década.

El diagnóstico de MM requiere del estado de alerta del equipo multidisciplinario de salud. Los estudios diagnósticos de MM incluyen: historia clínica y examen físico, estudios de médula ósea, laboratorio e imágenes. Los parámetros bioquímicos abarcan: i) en suero: urea, creatinina, glucemia, electrolitos, hepatograma (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada), lactato deshidrogenasa, 2-microglobulina, calcio iónico y total, péptidos natriuréticos, troponinas cardíacas, crioglobulinemias, proteinograma electroforético, inmunofijación, y ii) en orina: filtrado glomerular renal (*clearance* de creatinina), orina completa, proteinuria de 24 h y proteinuria de Bence Jones<sup>5,6</sup>.

En la determinación de bilirrubina total, en particular, diferentes artículos científicos han documentado la interferencia positiva de las paraproteínas<sup>7-16</sup>. La concentración de bilirrubina sérica total medida en presencia de paraproteínas es superior a la real. En estos casos, el valor de bilirrubina total en presencia de interferencia excede el límite de referencia (1 mg/dL), fenómeno conocido como pseudohiperbilirrubinemia o hiperbilirrubinemia espuria o facticia. Esta interferencia, reportada como un problema, podría, sin embargo, ser utilizada como indicador temprano de una patología insospechada.

En 2018, se inició el seguimiento de pacientes con pseudohiperbilirrubinemia, que derivó en la publicación en 2024 de un trabajo sobre la detección de gammopatías monoclonales insospechadas clínicamente por interferencia positiva

**Tabla I.** Características demográficas y clínicas de los nuevos casos.

Caso	Género/Edad (años)	Procedencia	Antecedentes
7	Varón/22	Ambulatorio Servicio de Infectología	VIH-Control clínico
8	Varón/83	Hospitalizado Cuidados Intermedios	SRG-Reacción leucemoide
9	Varón/52	Ambulatorio Servicio de Neumonología	VIH-Control clínico
10	Mujer/43	Ambulatorio Servicio de Oncología	Cáncer avanzado no hematológico. *
11	Mujer/57	Ambulatorio Interconsulta Servicios de Neumonología y Reumatología	SD
12	Varón/68	Hospitalizado Cuidados Intermedios	Cirrosis Hipertensión portal
13	Mujer/50	Ambulatorio Servicio de Infectología	VIH-Hepatitis C-ETS Control clínico

► SD, sin datos; VIH, infección por virus de inmunodeficiencia humana; SRG, síndrome de repercusión general; ETS, enfermedad de transmisión sexual

del componente monoclonal en la determinación de bilirrubina total<sup>17</sup>. Se recomendó, con base en los hallazgos, un perfil mínimo de laboratorio para el diagnóstico de gammapatía monoclonal y se planteó la necesidad de contar con una base de datos que centralizara los casos detectados por hiperbilirrubinemia facticia para generar un estadístico laboral y contribuir a la detección de la patología. Hasta la actualidad, siete nuevos casos fueron detectados en las instituciones participantes, a partir de la interferencia en el laboratorio, y se recibieron consultas de colegas de distintos puntos del país por el mismo hallazgo.

El objetivo de este estudio fue reportar nuevos casos de hiperbilirrubinemia facticia y describir sus principales manifestaciones clínicas y bioquímicas.

### Período y protocolo para la identificación de nuevos casos

En este estudio descriptivo, siete nuevos casos se detectaron en el hospital provincial, integrante del trabajo original<sup>17</sup>, con base en la inconsistencia entre la determinación de bilirrubina total en un autoanalizador CMD 600 (Wiener Lab) y el color del suero por inspección visual. Los reportes corresponden al período de agosto 2023 - julio 2024. La interferencia se corroboró por la precipitación de paraproteínas en el ensayo manual de bilirrubina total (precipitado blanquecino). Para complementar la evaluación, se incorporó el protocolo sugerido en nuestro trabajo previo<sup>17</sup>, basado en la cuantificación sérica de proteínas totales (PT), albúmina, inmunoglobulinas totales (IgG, IgA, IgM) y proteinograma electroforético<sup>17</sup>.

### Determinaciones bioquímicas

La determinación de bilirrubina total se basó en el ensayo de bilirrubina total de Wiener Lab para autoanalizador CMD 600 y método manual. En este método, la bilirrubina indirecta (unida a la albúmina) es liberada por un tensioactivo y luego, por agregado de una sal de diclorofenildiazonio, se cuantifica la bilirrubina total por formación de un azocompuesto de color rojo en solución ácida medido espectrofotométricamente a 546 nm. El ensayo utiliza dos reactivos, una solución acuosa con ácido clorhídrico: 150 mmol/L y tensioactivo, y una solución acuosa que contiene sal de diclorofenildiazonio: 1,5 mmol/L en ácido clorhídrico: 150 mmol/L. Hasta el momento, las únicas interferencias informadas por el fabricante son lipemia y hemólisis. La cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) se realizó mediante inmunoturbidimetría con el mismo equipamiento, y la corrida del proteinograma electroforético (PEF), en soporte de agarosa con equipo Microgel automatizado (Interlab). La determinación de proteínas totales y albúmina se llevó a cabo con reactivos Wiener Lab. En todos los casos con presencia de banda homogénea o sospechosa en el PEF, se sugirió la realización de inmunofijación (IF), y se derivaron las muestras (suero/orina) a otro hospital público de la ciudad, perteneciente al circuito de derivación para la realización de la IF con equipamiento Interlab G26 y la cuantificación de cadenas kappa-lambda e Ig por nefelometría.

### Resultados

Durante el período de seguimiento, se detectaron siete nuevos casos de hiperbilirrubinemia facticia. En la Tabla I, se detallan las características demográficas y clínicas de los nuevos casos identificados asignándoles numeración continua por orden de aparición temporal respecto de los reportados en nuestra publicación previa<sup>17</sup>. En todos los casos, los sueros presentaron valores de bilirrubina total en autoanalizador CMD 600 mayores que el valor de referencia (1,00 mg/dL), a pesar de ser anictéricos por inspección visual (Tabla II). Los informes de laboratorio se emitieron como *anictéricos* para el analito bilirrubina total con la observación: "Se detecta una interferencia positiva en la determinación de bilirrubina total, compatible con proteínas totales aumentadas a expensas de gammaglobulinas. Se sugiere continuar evaluación".

Luego de la detección de los casos de hiperbilirrubinemia facticia, el protocolo de trabajo<sup>17</sup> se implementó de forma completa o parcial. A continuación, se describen aspectos relevantes de laboratorio y el contexto clínico en cada caso.

- **Caso 7.** Sujeto con niveles de PT séricas en el límite superior del rango de referencia, dosaje de Ig normales, sin proteinograma sérico, en dicha oportunidad (Tabla I, II). No existe constancia en el sistema informático del laboratorio de su retorno a la institución de salud.
- **Caso 8.** Paciente hospitalizado por deterioro del estado de salud sin causa aparente. En controles periódicos, se detectaron cuadro anémico moderado a severo y leucocitosis compatible con reacción leucemoide. En los parámetros de la química clínica sérica, hubo PT en rango de referencia acompañado de aumento de fosfatasa alcalina total y creatinina, alteración del metabolismo fosfocálcico e hipoalbuminemia leve (Tabla I, II). En PEF, presencia de banda homogénea en zona de gammaglobulinas de movilidad lenta (10,5%), con disminución del resto de las inmunoglobulinas y leve incremento de inmunoglobulina G (IgG) (Figura 1). Por IF, la banda se correspondió con componente IgG kappa.
- **Caso 9.** Paciente con antecedente de internación, con parámetros de laboratorio compatibles con anemia, leucopenia, enfermedad renal (proteinuria, albuminuria), serologías no reactivas para hepatitis B y C, sin alteración del hepatograma ni pseudohiperbilirrubinemia, en ese momento. Tras la externación hospitalaria, a los dos meses, se detectó la interferencia positiva en bilirrubina total, acompañada de hiperproteinemia a expensas de aumento de IgG (Tabla II). Se observó en el PEF banda homogénea en zona gamma (27,4%) y se sugirió estudio por inmunofijación (Figura 1). En nuevos controles, se constató persistencia de la banda homogénea en el proteinograma.
- **Caso 10.** Paciente bajo seguimiento con laboratorios por patología oncológica (cáncer de mama). En el período actual del trabajo, se detectó la inconsistencia entre la medida de bilirrubina total automatizada y visual,

acompañada de aumento de PT, moderado descenso de albúmina, hepatograma alterado con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina total, descenso de hemoglobina. En el dosaje de Ig séricas, se determinó incremento de los tres isotipos IgM, IgA e IgG (Tabla I, II) y, en el PEF, presencia de banda homogénea en zona gamma (17,7%) (Figura 1).

- **Caso 11.** Paciente con antecedente de internación por cuadro pulmonar el año previo, con controles de laboratorio ambulatorios que mostraban leve hiperbilirrubinemia, con hepatograma y PT normales, sin sospecha en dicha instancia de la interferencia por paraproteínas. Continuó bajo seguimiento por consulta externa y, en rutinas posteriores de laboratorio, en dos oportunidades, apareció la pseudohiperbilirrubinemia acompañada de enzimas hepáticas normales, PT aumentadas, al igual que el dosaje de IgG: tres veces el límite superior del rango de referencia (Tabla I, II). Además, presentó incremento del factor reumatoideo. En el PEF, se observó un aumento policlonal en la zona gamma, y se sugirió seguimiento ante la presencia de hiperbilirrubinemia facticia (Figura 1).
- **Caso 12.** Paciente hospitalizado con cuidados intermedios desde marzo del presente año y antecedentes personales de lesión hepática crónica por etilismo. En los controles de laboratorio, descenso de hemoglobina con

macrocitosis, leucocitosis, hepatograma con aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina total y gamaglutamiltranspeptidasa, PT normales e hipoalbuminemia (Tabla I, II). En el PEF, se informó banda homogénea en zona gamma (4,4%) con aumento de IgA e IgG (Figura 1). Los resultados de la IF mostraron aumento de cadenas livianas kappa y lambda séricas. En controles posteriores, persistió la discordancia entre la bilirrubina total, medida y visual, junto con la aparición de hiperproteïnemia (89,0 g/L).

- **Caso 13.** Mujer que concurrió al laboratorio con posterioridad a una consulta con el Servicio de Infectología, con solicitud de serologías para enfermedades infecciosas y reactividad serológica para sífilis y hepatitis C. En el control posterior al inicio de tratamiento para lúes, se observó hepatograma sin alteraciones con presencia de pseudohiperbilirrubinemia, incremento de PT e inmunoglobulinas IgG e IgM (Tabla I, II); en el PEF, banda homogénea en zona gamma (12,1%) con sugerencia de IF para confirmar (Figura 1).

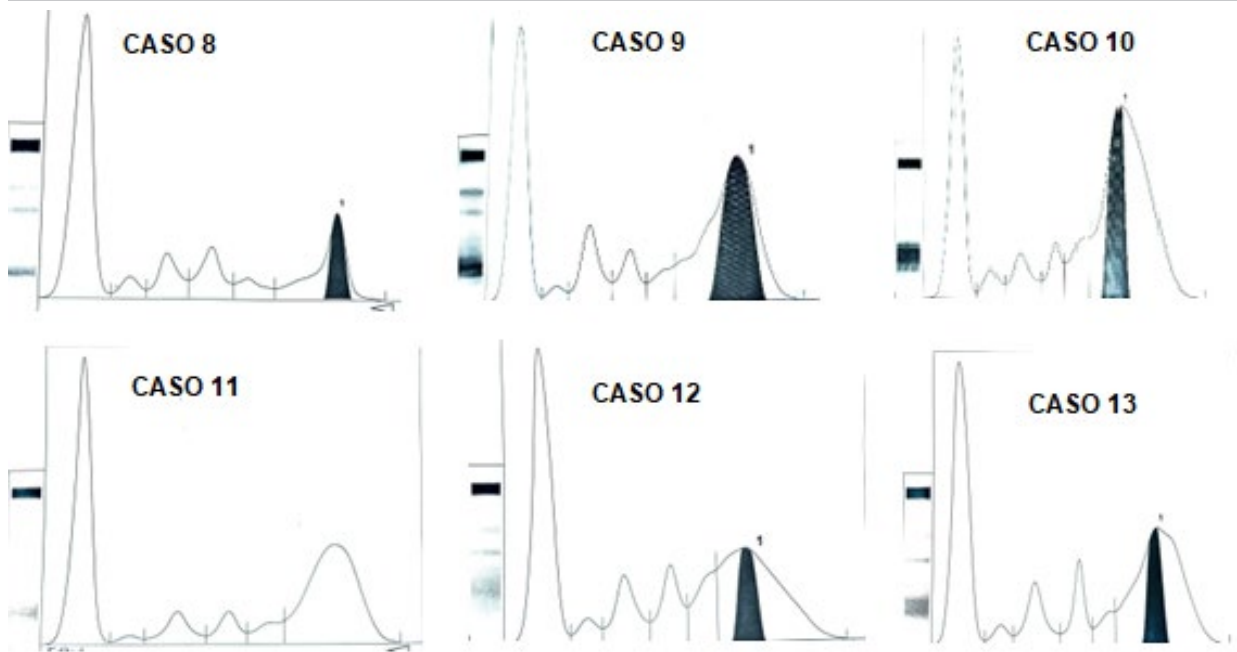
### Discusión

La incidencia de gammopatías monoclonales (GM), en especial mieloma múltiple (MM), ha aumentado en el ámbito mundial más de un 126% en los últimos años. Actualmente, existe información sobre la incidencia de MM en

**Tabla II.** Parámetros bioquímicos de los nuevos casos.

Parámetros bioquímicos (Valor de Referencia)	Casos						
	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13
Hepatograma	Normal	Alterado	Normal	Alterado	Normal	Alterado	Normal
Bilirrubina Total (<1,00 mg/dL)	2,02	1,21	2,27	7,00	2,54	2,00	1,12
Color del suero [visual]	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico	Anictérico
PT (61-79 g/L)	79	62	99	98	95	74*	83
Alb (35-48 g/L)	47	37	42	29	39	23	37
Alb/G	1,47	1,06	0,74	0,42	0,70	0,45	0,80
IgA (61-348 mg/dL)	304	159	235	642	247	876	175
IgG (700-1600 mg/dL)	1067	1640	3609	3982	3960	2260	2919
IgM (40-250 mg/dL)	57	73	124	755	82	112	418
PEF	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
% Banda homogénea		10,5	27,4	17,7	-	10,5	12,1

► PT, proteínas totales; Alb, albúmina; Alb/G, relación albúmina/globulinas; IgA, inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; PEF, proteinograma electroforético. En negrita, se resalta la inmunoglobulina con valor anormal. \* Presenta un segundo dato al mes de PT: 89,0 g/L

**Figura 1.** Perfil electroforético de seroproteínas de los casos 8 al 13.

América del Sur, donde la tasa fue de 1,7 casos y su mortalidad de 1,3/100.000. Las GM son patologías que afectan cada día más a nuestra población, y su incidencia aumenta con la edad (principalmente, en mayores de 65 años), así como la capacidad de las instituciones de salud de diagnosticar y tratar a tiempo<sup>4,18-23</sup>. En este trabajo, se detectaron siete nuevos casos con interferencia positiva en bilirrubina total que, sumados a los reportados entre 2018 y mediados de 2023, totalizan 13 casos acumulados.<sup>17</sup>. El rango etario del grupo de estudio fue amplio, con edad promedio de 53 años y una relación mujer-varón de 0,75. De los siete casos, cinco presentaron una banda homogénea, uno tuvo una evaluación incompleta y el restante mostró un patrón policlonal con interferencia en bilirrubina, sin completarse el seguimiento recomendado.

Las GM, principalmente el MM, son una enfermedad con múltiples caras que se solapa con la presentación de patologías no cancerosas, lo que incrementa la complejidad de su diagnóstico. Por lo general, el diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas y de laboratorio que incluyen dolor óseo, debilidad, hipercalcemia, daño renal, anemia y lesiones osteolíticas. La presencia de más del 10% de células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea y la secreción anormal de citocinas y gammaglobulina clonal explican la presentación clínica. Sin embargo, no es raro observar pacientes sin signos ni síntomas, pero con anomalías de laboratorio, radiológicas o biomarcadores de malignidad<sup>4,18-23</sup>. En nuestro grupo, la interferencia, definida por el aumento de bilirrubina total con suero anictérico, se acompañó en la mayoría de los casos con hiperproteinemia, relación albúmina/globulina menor de 1 alteraciones del hepatograma y hematológicas (serie roja y leucocitaria), entre otros hallazgos de laboratorio y en contextos clínicos diversos. Con nuestro protocolo diseñado para la interferencia<sup>17</sup>, se procedió

a realizar la corrida electroforética y la cuantificación de inmunoglobulinas séricas. En cinco pacientes, por PEF, se visualizó presencia de banda homogénea en zona de gammaglobulinas y, en dos casos, por solicitud médica posterior a la emisión del informe, la inmunofijación confirmó la presencia de componente monoclonal. En el 85% de los casos (6/7), se detectó incremento de IgG aislado o combinado con otra inmunoglobulina. Los diagnósticos definitivos acumulados hasta el momento de interferencia positiva por paraproteínas para GM son MM y macroglobulinemia de Waldenström, aunque, en este estudio, se ha detectado que aumentos policlonales u oligoclonales de inmunoglobulinas pueden causar también pseudohiperbilirrubinemia, tal como se observa en el caso 11.

Los pacientes con discrasias de células plasmáticas permanecen en el primer nivel de atención de salud durante mucho tiempo sin diagnóstico y son transferidos a un nivel de mayor complejidad donde aproximadamente la mitad confirma su diagnóstico. En la descripción de nuestros casos, detectamos que la hiperbilirrubinemia facticia antecede en algunos pacientes al aumento de las proteínas séricas y a la aparición de la GM, lo que refuerza la importancia de capacitar y entrenar a los profesionales de laboratorio en su detección y de contar con un sistema de alertas y registro de seguimiento de los pacientes intralaboratorial que agilice la comunicación del hallazgo no sospechado. Cuando se establece el diagnóstico definitivo, el paciente se encuentra, por lo general, en fases avanzadas de la enfermedad o ha sido perdido por el sistema de salud<sup>4</sup>.

El tiempo es esencial en la terapia de las gammapatías. Al ser un gran imitador de otros trastornos, es necesario un alto nivel de sospecha para permitir el diagnóstico, un tratamiento oportuno y reducir la morbilidad - mortalidad. Es importante trabajar en la mejora de las observaciones de alerta emitidas en los informes de laboratorio para que sean oportunamente

visualizadas y contempladas por el profesional médico<sup>24-26</sup>. Es necesario diseñar mecanismos de comunicación bidireccional eficientes y efectivos entre el laboratorio y el equipo de salud en pos de la detección temprana de las gammapatías o seguimiento evolutivo de otras situaciones clínicas que se presentan con pseudohiperbilirrubinemia de causa no linfoproliferativa<sup>27-28</sup>.

El acceso a una atención sanitaria de avanzada en los países de ingresos bajos y medios está lejos de ser ideal, con sistemas de información poblacional incompletos<sup>18,22,23</sup>. El desarrollo de registros clínicos sólidos es clave para proyectar la carga de enfermedad futura y las necesidades del sistema de atención en salud. Hasta la actualidad, las GM no son una enfermedad de notificación obligatoria, lo que complica conocer con certeza la prevalencia real de estas patologías<sup>29</sup>. Al ser un país federal, las provincias tienen diferentes métodos de trabajo, y es difícil lograr una coordinación nacional<sup>4</sup>.

La determinación de bilirrubina está presente como un parámetro básico en todas las rutinas de laboratorio, lo que la convierte en una herramienta de fácil acceso y económica si tenemos al equipo de salud entrenado para detectar inconsistencias entre lo medido y la visualización o la incorporación en los autoanalizadores de índices de ictericia. Desde la publicación de nuestro estudio<sup>17</sup>, hemos sido consultadas por colegas de todo el país y, por esta razón, continuamos gestionando la posibilidad de la creación de una plataforma de laboratorio para reporte de casos de interferencia positiva por paraproteínas en el dosaje de bilirrubina que comunique e interpele a todos los profesionales bioquímicos contribuyendo a generar una estadística robusta de casos en el ámbito nacional y que ayude a la medicina de precisión para gammapatías monoclonales.

## Conclusiones

Este estudio confirma la contribución de la hiperbilirrubinemia facticia en la detección temprana de gammapatías monoclonales. Los nuevos casos reportados amplían la base de datos existente y permiten una mejor caracterización de los cuadros clínicos y bioquímicos asociados. Resulta necesario avanzar en estrategias de comunicación de esta herramienta y del protocolo de trabajo propuesto, con el fin de alertar al equipo médico y favorecer la detección precoz, el seguimiento y el tratamiento oportuno de estas patologías.

## Agradecimientos

A la Dra. Verónica El Mujtar por sus contribuciones para la preparación del manuscrito.

## Conflictos de interés

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

- Nagy Z. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. *Magyar Onkológia* 2016; 60:154-63. Disponible en: <https://huon.hu/2016/60/2/0154/0154a.pdf>
- González Calle V, Fonseca R. Retos y avances hacia la medicina de precisión en el mieloma múltiple. *Medicina [B. Aires]* 2017; 77:222-6. Disponible en: <https://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v77n3/v77n3a11.pdf>
- Curutchet MC, Kusminsky G, Labanca V, Quiroga L, Sánchez-Avalos JC, Slavutsky I. Mieloma Múltiple. *Sociedad Argentina de Hematología* 2012; 291-315.
- The Economist Impact. Mieloma múltiple en América Latina: Apoyo al acceso temprano y equitativo a la atención para mejorar los resultados de los pacientes. TheEconomisGroup2023. Disponible en: [https://www.cancerdesangre.com/anexos/Mieloma\\_Multiple\\_en\\_America\\_Latina\\_The\\_Economist.pdf](https://www.cancerdesangre.com/anexos/Mieloma_Multiple_en_America_Latina_The_Economist.pdf)
- Arriola, JD, Fantl P, Garate D, Lopresti G, Ochoa S, Quiroga P y col. Guías de diagnóstico y Tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología* 2019; 131-176.
- Pizzolatto M. El laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de las Gammapatías Monoclonales. *Hematología* 2014; 18 (Número Extraordinario): 9–11. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/2014/vol18/ex/01-9-11.pdf>
- Yang Y, Howanitz PJ, Howanitz JH, Gorfajin H, Wong K. Paraproteins are a common cause of interferences with automated chemistry methods. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132 (2): 217-23, <https://doi.org/10.5858/2008-132-217-PAACCO>
- Dalal BI, Brigden ML. Factitious biochemical measurements resulting from hematologic conditions. *Am J Clin Pathol* 2009; 131 (2): 195-204, <https://doi.org/10.1309/AJCPY9RP5QYTYFWC>
- Pantanowitz L, Horowitz GL, Upalakalin JN, Beckwith BA. Artifactual hyperbilirubinemia due to paraprotein interference. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (1): 55-9, <https://doi.org/10.5858/2003-127-55-AHDTIP>
- Berth M, Delanghe J. Protein precipitation as a possible important pitfall in clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins: 2 case reports and a review of the literature. *Acta Clin Belg* 2004; 59 (5): 263-73, <https://doi.org/10.1179/acb.2004.039>
- Sheppard CA, Allen RC, Austin GE, Young AN, Ribeiro MA, Fantz CR. Paraprotein interference in automated chemistry analyzers. *Clin Chem* 2005; 51 (6): 1077-8, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.045740>
- Alberti MO, Drake TA, Song L. The pH of chemistry assays plays an important role in monoclonal immunoglobulin interferences. *Pract Lab Med* 2015; 3: 8-16, <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2015.09.001>
- Cascavilla N, Falcone A, Sanpaolo G, D'Arena G. Increased serum bilirubin level without jaundice in patients with monoclonal gammopathy. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (8): 1392-4, <https://doi.org/10.1080/10428190903046730>
- Dutta AK. A curious case of hyperbilirubinemia. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27 (2): 200-1, <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0160-0>
- Seimiya M, Suzuki Y, Yoshida T, Sawabe Y, Matsushita K, Nomura F. The abnormal reaction data-detecting function of the automated biochemical analyzer was useful to prevent erroneous total-bilirubin measurement and to identify monoclonal proteins. *Clin Chim Acta* 2015; 441: 44-6, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.12.013>
- Chen Y, Graham L, Bouhtiauy I, Watts G, Hamilton M. Hyperbilirubinemia in anicteric blood? *Clin Chem* 2014; 60 (11):1457-8, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.223495>
- Gazzeli LS, Galvez SM, Prener PC. Interferencia positiva de las paraproteínas en la determinación de bilirrubina total y su rol en el diagnóstico de gammapatías monoclonales. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2024; 58 (1): 43-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/revista.oa?id=535&numero=76131>
- Riva E, Schütz N, Peña C, Ruiz-Argüelles G, Hopkins CR, Bove V, et al. Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. *GELAMM (Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple)*. *Annals of hematology* 2020; 99: 1025–1030, <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03983-x>
- Gómez-Almaguer D, Tietsche de Moraes Hungria V. Multiple myeloma in Latin America. *Hematology* 2022; 27(1):928-3, <https://doi.org/10.10>

[80/16078454.2022.2112643](https://doi.org/10.16078454.2022.2112643)

20. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple: una revisión. JAMA 2022;327(5):464–477, <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
21. De Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study. Br J Haematol 2020;188(3):383–393, <https://doi.org/10.1111/bjh.16124>
22. Tarín Arzaga L, Arredondo Campos D, Martínez Pacheco V, Martínez González O, Ramírez López A, Gómez De León A et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. Cancer 2018;124(9):1946–1953, <https://doi.org/10.1002/cncr.31305>
23. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. Cancer Med 2018;7(5):2101–08, <https://doi.org/10.1002/cam4.1347>
24. Briozzo G, Perego MC. El rol del bioquímico clínico en los comentarios interpretativos. Criterios para su desarrollo. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá 2005; 24(3):117-9, <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91224304>
25. The Royal College of Pathologists. Guidelines for the provision of interpretative comments on biochemical reports. Bull R Coll Pathol 1998; 104:25, <https://doi.org/10.1258/0004563001900066>
26. Marshall WJ, Challand GS. Provision of interpretative comments on biochemical report forms. Ann Clin Biochem 2000; 37 (Pt6):758-63, <https://doi.org/10.1258/0004563001900066>
27. Dartiguelonguea JB, Cafierob PJ. Communication in health care teams. Arch Argent Pediatr 2021;119(6):e589-e593, <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e589>
28. Ceriani Cernadas JM. Communication among health care teams: a major challenge for the improvement of patient safety. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (2):114-5, <https://doi.org/10.5546/aap.2014.eng.114>
29. Listado de Eventos de Notificación Obligatoria Actualización. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud Argentina. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/infoleg/res2827-1-195093.pdf>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución- No Comercial- Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir [copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato] y adaptar [remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra] siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# La citología y el efecto citopático del poliomavirus en una muestra de orina pediátrica: reporte de un caso

*Cytology and the cytopathic effect of polyomavirus in a pediatric urine specimen: A case report.*

Giménez, Cintia<sup>1</sup>; Guerra, Fernando<sup>1\*</sup>; Rocher, Adriana<sup>1</sup>; Mendeluk, Gabriela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Guerra, Fernando. Laboratorio de Citología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. C.P.1425. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [fer.rguerra@gmail.com](mailto:fer.rguerra@gmail.com)

## Resumen

Introducción: El poliomavirus es conocido por manifestar una primoinfección a edades tempranas, además de presentar síntomas en pacientes inmunocomprometidos. Los pacientes adultos trasplantados, por su tratamiento inmunosupresor, pueden tener reactivación de diversos patógenos, entre ellos, el poliomavirus, mientras que, en pediatría, la sintomatología suele ser similar a la de una gripe pasajera. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de hallazgo de poliomavirus desde el análisis citológico de una muestra urinaria, que sirva de orientación para la visualización de células en un laboratorio de urgencias, comparando preparados en fresco coloreados con Giemsa y Papanicolaou. Reporte de caso: Un niño de 3 años y 9 meses se presenta en el Servicio de Pediatría para control de crecimiento. Se obtuvieron resultados de hemograma, hepatograma y química sin alteraciones, y el estudio de orina por tira reactiva no mostró anomalías, excepto por marcar dos cruces para proteínas. El sedimento fue observado en fresco, y se halló gran cantidad de células aisladas con núcleo agrandado. Se coloreó con Giemsa y Papanicolaou, y se diagnosticó la presencia de células infectadas por poliomavirus. Conclusión: Los resultados de la tira reactiva en orina no presentaron una señal de alarma, sin embargo, al ser visualizada la orina al microscopio por un observador avezado, se halló la presencia de células sospechosas de una primoinfección de poliomavirus. Las imágenes reportadas en este trabajo pueden ser de utilidad en casos similares, en especial en inmunosuprimidos, para lograr el diagnóstico diferencial con cambios inflamatorios o neoplásicos.

Palabras clave: poliomavirus, citología, sedimento urinario, Giemsa, Papanicolaou, efecto citopático

## Abstract

Introduction: The polyomavirus is known to cause primary infection at an early age, as well as to cause symptoms in immunocompromised patients. Adult transplant patients, due to their immunosuppressive treatment, may experience reactivation of various pathogens, including the polyomavirus, while in pediatric patients, the symptoms are usually similar to those of a passing flu. Aim: The aim of this study is to present a clinical case of polyoma detection from the cytological analysis of a urine sample, which serves as a guide for the visualization of cells in an emergency laboratory in a comparative manner of fresh preparations stained with Giemsa and Papanicolaou. Case report: A 3-year-and-9-month-old boy presented to the pediatrics department for a growth checkup. From a biochemical point of view, blood count, liver function tests, and chemistry results were normal, and the urine test strip showed no abnormalities except for two crosses for proteins. The sediment was observed fresh, revealing a great number of isolated cells with enlarged nuclei. Staining with Giemsa and Papanicolaou allowed observing the presence of cells infected with the polyoma virus. Conclusion: The results of the urine test strip did not raise any alarm; however, when viewed under a microscope by an experienced observer, suspicious cells were found that were identified as a primary infection of Polyomavirus. The images reported in this study may be useful in similar cases, especially in immunosuppressed patients, to avoid confusion and achieve a differential diagnosis with inflammatory or neoplastic changes.

## Introducción

El poliomavirus es conocido por manifestar una primoinfección a edades tempranas, además de presentar síntomas en pacientes inmunocomprometidos<sup>1</sup>. Si bien las características clínicas de la infección suelen ser asintomáticas, puede también simular una gripe o presentar síntomas respiratorios. Los pacientes adultos trasplantados, por su tratamiento inmunosupresor, pueden tener reactivación de diversos patógenos, entre ellos, el poliomavirus (también denominado *virus BK* o *JC* por pertenecer a la misma familia)<sup>2,3</sup>, cuyas consecuencias más frecuentes son las nefropatías, cistitis hemorrágicas, y la secuela más peligrosa, la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este último cuadro lleva a desmielinización neuronal, parestesia y convulsiones, con una letalidad cercana al 50% dentro de los 9 meses<sup>4,5</sup>.

Se considera que cerca del 90% de la población adulta es seropositiva para el virus<sup>6</sup>. Se arriba al diagnóstico a través de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*) en orina. Para ello, se debe purificar el ADN viral. Cabe destacar que la sensibilidad en este material es mil veces superior a la que se alcanza en sangre y estaría indicada en las situaciones de inmunocompromiso an-

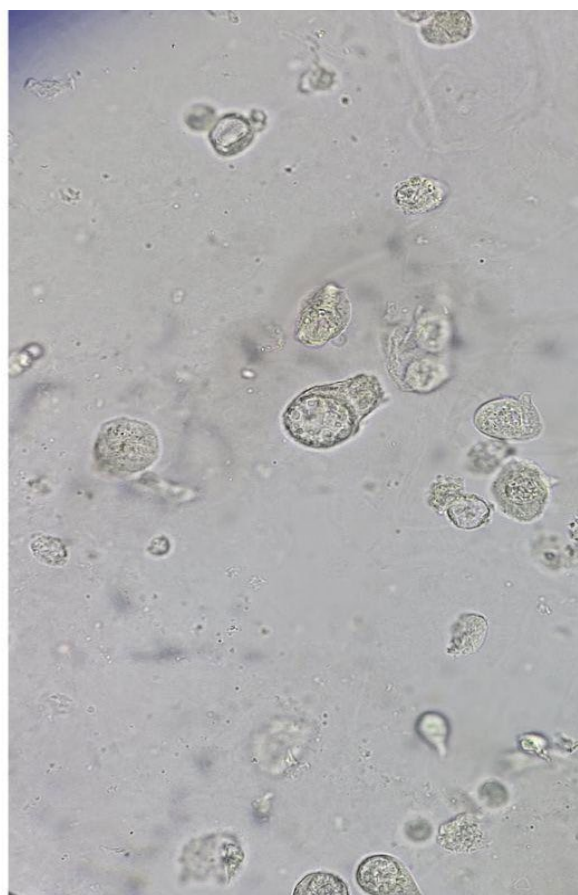
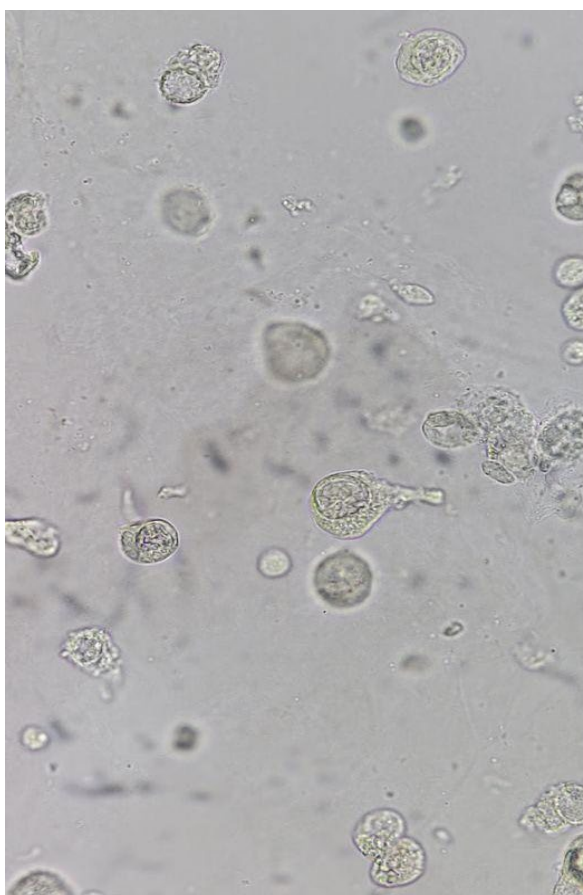
tes mencionadas<sup>7</sup>.

El virus produce un efecto citopático que transforma la célula urotelial, la cual puede ser observada e identificada en un sedimento urinario. Ese efecto produce lisis nuclear y altera su morfología. Se suelen observar masas amorfas hipercromáticas que pueden ocupar la totalidad del núcleo, tienen una alta relación núcleo/citoplasma, y acúmulos de cromatina sobre la membrana nuclear, y, a veces, el citoplasma se estira dando aspecto de “cometa”. Esta célula también es conocida como *Decoy Cell*, o también, *célula en cometa*, y, por su tamaño nuclear e hipercromatismo, debe ser diferenciada de neoplasias<sup>8-10</sup>.

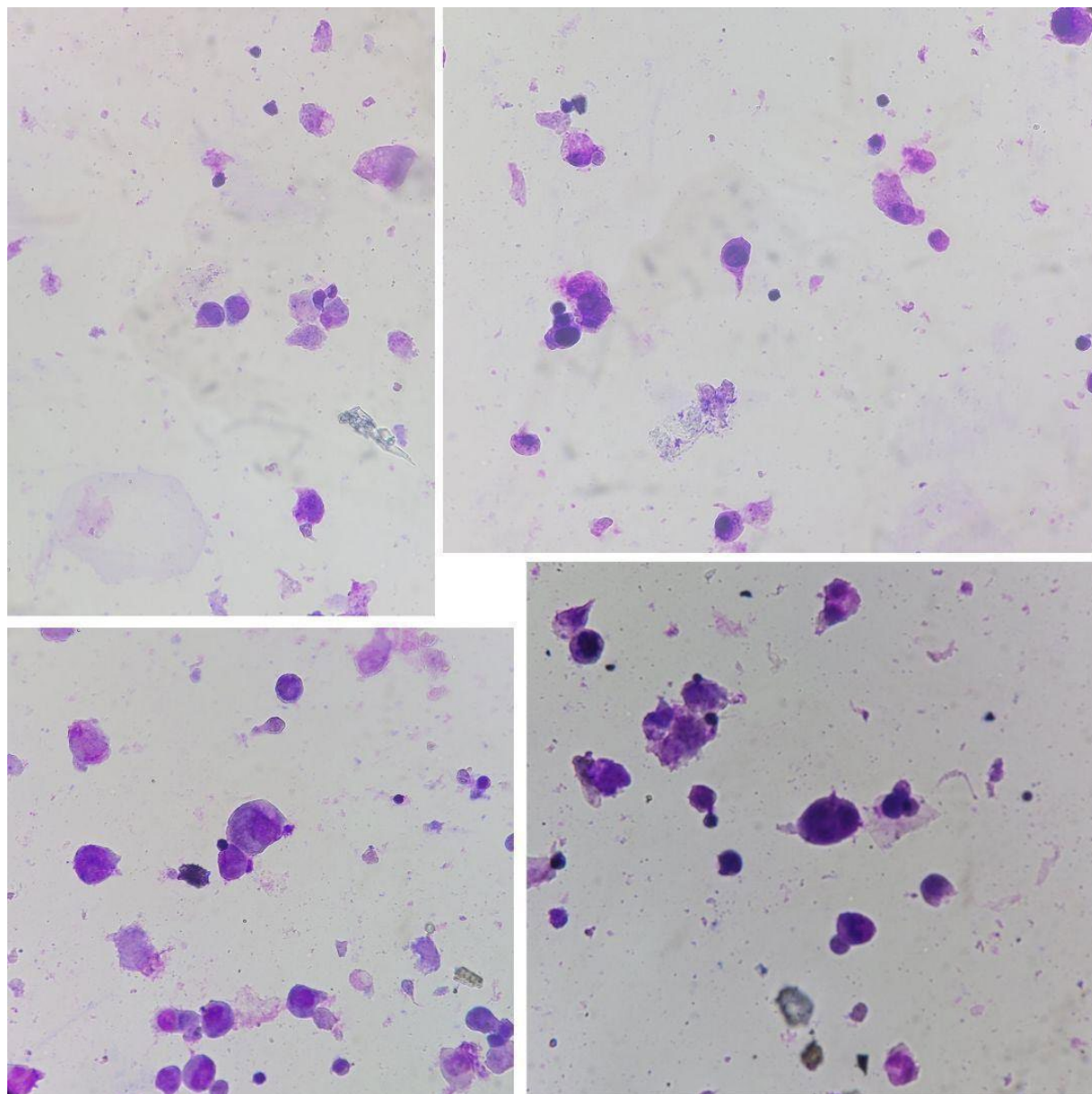
La importancia de su detección radica en que el hallazgo puede ser confundido con una neoplasia vesical cuando es observado en un sedimento urinario, ya que las células agrandadas y, a su vez, coloreadas con una técnica como la tinción de Giemsa (que, a pesar de no ser un método específico para un estudio citopatológico, es lo que suele emplearse en los laboratorios de urgencias) pueden presentar hipercromasia y generar incertidumbre sobre su origen.

El objetivo de este trabajo fue presentar un caso clínico de hallazgo de poliomavirus en muestra urinaria, analizado desde

**Figura 1.** Observación del sedimento en directo. Aumento: 400x.



► Nótese las células con aumentada relación núcleo/citoplasma formando un “cometa” con el citoplasma estirado. Aumento: 400x.

**Figura 2.** Coloración de Giemsa, correlacionando la observación en directo. Aumento: 400X .

► Se distinguen las células con efecto citopático “en cometa” y el núcleo de cromatina homogénea.

el aspecto citológico. Este estudio, que trata de una primoinfección en un paciente pediátrico, podría servir de referencia para casos similares que puedan ocurrir en un laboratorio de urgencias, donde pacientes inmunocomprometidos son susceptibles de reactivar la infección y presentar idénticas células, pasibles de ser confundidas con otras patologías. Asimismo, ocurre que suelen observarse los sedimentos en fresco y, eventualmente, se colorean con la técnica de Giemsa; de allí, la utilidad de tomar como referencia las imágenes aquí expuestas.

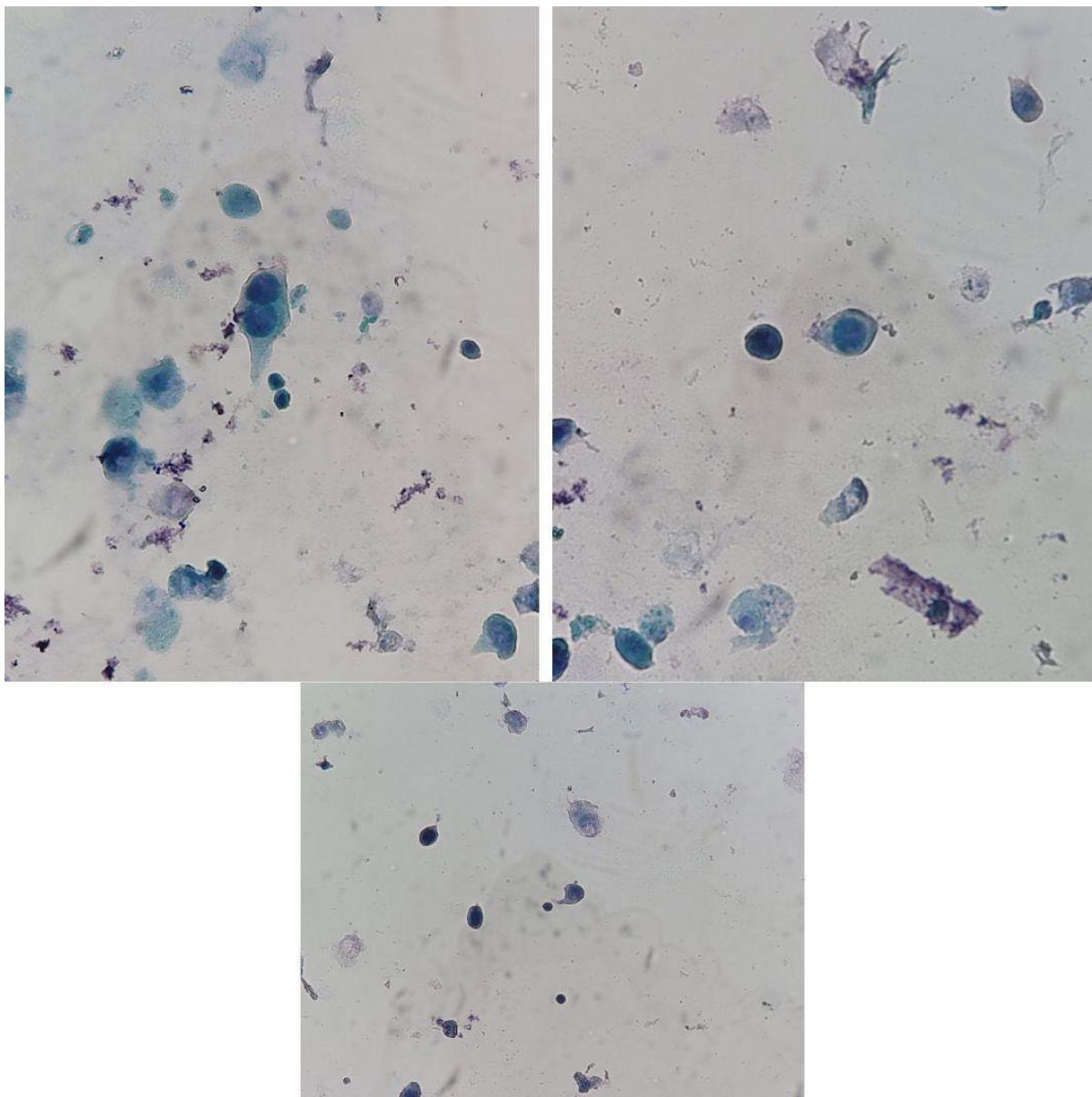
#### Reporte de caso

Se describe el caso de un niño de 3 años y 9 meses que se presentó al Servicio de Pediatría con cita programada para el

control de crecimiento. Se trataba de un bebé nacido a término, normopeso y sin complicaciones; mostró retraso madurativo, que resolvió con tratamientos, y una quemadura a los 18 meses en el hombro con líquidos calientes que requirió cirugía e injertos. En el último control del mes anterior, se constató un mal progreso del aumento de peso, ya que se ubicó en el percentilo 3 mostrándose anémico y refiriendo pobre alimentación, motivo por el cual fue citado nuevamente y se le solicitó un laboratorio completo y un estudio de orina completa.

Se obtuvieron resultados de hemograma, hepatograma y química sin alteraciones, y el estudio fisicoquímico de la orina por tira reactiva no mostró anomalías, excepto por marcar dos cruces para proteínas. El sedimento fue observado en fres-

**Figura 3.** Coloración de Papanicolaou con descripción de las mismas células observadas previamente. Aumento: arriba: 400X ; abajo: 100X.



co, y se halló gran cantidad de células aisladas (sueltas, no en grupo) con núcleo agrandado (Figura 1), por lo que se procedió a colorearlas con Giemsa (Figura 2) y Papanicolaou (Figura 3). Se diagnosticó por medio de las muestras teñidas la presencia de células infectadas por poliomavirus.

### Discusión

El estudio de la orina completa permite detectar patologías infecciosas, inflamatorias y neoplásicas. Es mandatorio observar al microscopio cada muestra para poder diferenciar los variados elementos presentes en ella. Su interpretación y diagnóstico es un verdadero desafío para el bioquímico, lo que se intenta poner en evidencia a partir del reporte de este caso.

Es habitual hallar informes en los que se emplea la deno-

minación *células redondas*, en concordancia con el Sistema de París de reporte citológico urinario<sup>11</sup>. Recomendamos no emplear esa terminología, ya que es vaga y no concluyente; dado que la categoría “células redondas” incluye las células polimorfonucleadas, las células parabasales del epitelio pavimentoso o de urotelio, las células de von Hansemann<sup>12</sup>, las neoplásicas, y otras, como las reportadas en este trabajo, que son células infectadas por el poliomavirus.

En esta oportunidad, los resultados de la tira reactiva no presentaban una señal de alarma, sin embargo, al ser analizado el sedimento urinario al microscopio por un profesional avezado, se halló la presencia de células sospechosas, que fueron identificadas como una primoinfección de poliomavirus. Su presentación en un paciente tan joven y sin

sintomatología relacionada fue un hallazgo que amerita ser difundido. Las imágenes mostradas pueden ser de utilidad en casos similares e incluso, en pacientes inmunosuprimidos. Se debe evitar confundir estas células con cambios inflamatorios o con neoplasias.

## Conclusiones

El propósito de este trabajo es alertar al bioquímico, que no es “especialista” en citología. Si luego de una observación exhaustiva del sedimento tanto en fresco como coloreado persisten dudas, se puede acercar la consulta a un experto para contribuir a un diagnóstico correcto que oriente al tratamiento personalizado de cada paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Li X, Wang W, Jiang J, Cheng D, Chen J. JC polyomavirus-associated nephropathy in a kidney allograft: a case report and literature review. *Transpl Immunol*. 2025;90:102212. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2025.102212>
2. Al-Talib M, Welberry-Smith M, Macdonald A, Griffin S. BK polyomavirus-associated nephropathy: diagnostic and treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(4):651-660. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf002>
3. Sandberg AL, Bond ACS, Bennett LJ, Craig SE, Winski DP, Kirkby LC, et al. GPCR inhibitors have antiviral properties against JC polyomavirus infection. *Viruses*. 2024;16(10):1559. <https://doi.org/10.3390/v16101559>
4. Ingebrigtsen SG, Myrmet KS, Henriksen S, Wikran GC, Herder M, Tylden GD, et al. Transient biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome (PML-IRIS) in an elderly woman without known immunodeficiency: a case report. *BMC Neurol*. 2024;24(1):436. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03945-0>
5. Alkan B, Tuncer MA, nkaya AÇ. Advances in virus-specific T-cell therapy for polyomavirus infections: a comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;64(5):107333. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107333>
6. Nast CC. Polyomavirus nephropathy: diagnosis, histologic features, and differentiation from acute rejection. *Clin Transplant Res*. 2024;38(2):71-89. <https://doi.org/10.4285/ctr.24.0006>
7. Parikh BA, Anderson NW. The impact of FDA-cleared molecular solutions for BK polyomavirus quantitation. *J Clin Microbiol*. 2025;63(3):e00348-24. <https://doi.org/10.1128/jcm.00348-24>
8. Palamas M, Rocher AE, Sardi-Segovia M, Harriet LA, Palaoro LA. Symptomatic BK virus infection in an immunocompetent child diagnosed on urine cytology. *Cytopathology*. 2012;23(4):274-275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2011.00862.x>
9. Iwasaki Y, Seguchi O, Ikura M, Arisato T, Hada T, Mochizuki H, et al. BK polyomavirus nephropathy after heart transplantation: a case report. *J Cardiol Cases*. 2024;30(5):143-146. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2024.06.008>
10. Sullivan PS, Chan JB, Levin MR, Rao J. Urine cytology and adjunct markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Am J Transl Res*. 2010 Jul 25;2(4):412-40. PMID: 20733951; PMCID: PMC2923865.
11. Miyai K, Nakayama M, Minabe S, Ogata S, Ito K, Matsukuma S. Implementation of the Paris System for Reporting Urine Cytology improves diagnostic accuracy of selective upper urinary tract cytology. *Cancer Cytopathol*. 2024;132(4):242-249. <https://doi.org/10.1002/cncy.22792>
12. Guerra F, Rocher AE, Angeleri A, Juarez M, Coliva G, Palaoro LA. von Hansemann cells from fresh urine sediment samples in the diagnosis of malakoplakia. *J Cytol*. 2019;36(3):165-168. [https://doi.org/10.4103/JOC.JOC\\_45\\_17](https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_45_17)








Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

## REVISIÓN

# Biotecnología aplicada a la salud: nuevas bioterapias y modelos de enfermedad para artritis reumatoide

*Biotechnology applied to health: New Biotherapies and Disease Models for Rheumatoid Arthritis.*

Gómez, Tomás Matías<sup>1</sup>; Abregu, Ludmila<sup>1</sup>; Miglio Rodríguez, Verónica Paola<sup>1</sup>; Osorio Aguilar, Rocío Ailen<sup>1</sup>; Sterin Prynck, Aída Edith<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Sterin Prynck, Aída Edith. Potosí 4234, C1199. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar](mailto:aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar)

## Resumen

**Introducción:** La biotecnología ha revolucionado la medicina, especialmente en enfermedades como la artritis reumatoide (AR). El desarrollo de fármacos, como los antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y los FARME biológicos, ha mejorado tanto los síntomas como los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Los avances en biotecnología farmacéutica han generado nuevas bioterapias incluyendo la relación particular con la microbiota intestinal. Estos avances y el desarrollo de nuevos modelos de estudio brindan esperanza a los pacientes y desafíos constantes a la investigación. **Materiales y métodos:** Se revisó literatura en PubMed, Scielo y Google Scholar (2010-2023) usando palabras clave como *Arthritis*, *Rheumatoid*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy* y *microbiota*, considerando estudios en inglés y español. **Resultados:** El desarrollo de inhibidores de TNF, anticuerpos monoclonales y terapias emergentes, como la terapia génica y las células madre mesenquimales, han revolucionado el tratamiento. Innovaciones, como los sistemas microfisiológicos y las lecturas multiómicas, apoyan la identificación de nuevos blancos terapéuticos. **Discusión:** El desafío principal es desarrollar modelos más representativos para evaluar estas terapias y maximizar sus beneficios. **Conclusiones:** La biotecnología y la biotecnología farmacéutica han impulsado avances clave en el tratamiento y estudio de la AR mediante terapias innovadoras y nuevos modelos de investigación. Su desarrollo continuo promete mejorar la comprensión de la enfermedad y ofrecer alternativas terapéuticas más eficaces en el futuro.

**Palabras clave:** *Arthritis*, *Rheumatoid*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy*, microbiota.

## Abstract

**Introduction:** Biotechnology has revolutionized medicine, especially in diseases such as rheumatoid arthritis (RA). The development of drugs, such as disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological DMARDs, has improved both the symptoms and the underlying mechanisms of the disease. Advances in pharmaceutical biotechnology have generated new biotherapies, including those that specifically target the gut microbiota. These advances and the development of new study models provide hope for patients and constant challenges for research. **Materials and Methods:** Reports published in PubMed, Scielo, and Google Scholar (2010–2023) were reviewed using keywords such as *Arthritis*, *Rheumatoid*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy*, and *Microbiota*, considering studies in both English and Spanish. **Results:** The development of tumor necrosis factor inhibitors, monoclonal antibodies, and emerging therapies, such as gene therapy and mesenchymal stem cells, has revolutionized RA treatment. Innovations such as microphysiological systems and multi-omics readouts have allowed the identification of new therapeutic targets. **Discussion:** The main challenge is to develop more representative models to evaluate these therapies and maximize their benefits. **Conclusion:** Biotechnology and pharmaceutical biotechnology have driven key advances in the treatment and study of RA, through innovative therapies and new research models. Their continued development promises to improve our understanding of the disease and offer more effective therapeutic alternatives in the future.

**Key words:** arthritis, rheumatoid, physiopathology, prevalence, early diagnosis, early medical intervention, antirheumatic agents, drug monitoring, artificial intelligence.

## Introducción

La biotecnología y la biotecnología farmacéutica han transformado profundamente el manejo de enfermedades crónicas y autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR), un trastorno inflamatorio crónico, autoinmune y multifactorial que afecta múltiples articulaciones periféricas. Tradicionalmente, el tratamiento de la AR se ha centrado en la atención sintomática utilizando antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)<sup>1</sup>. Sin embargo, estos enfoques han demostrado tener limitaciones significativas, con respuestas terapéuticas parciales, efectividad a corto plazo y efectos secundarios, como complicaciones sistémicas asociadas con la inmunosupresión<sup>2</sup>.

En este contexto, la biotecnología ha desempeñado un papel crucial en el desarrollo de FARME biológicos, que representan un avance significativo en el tratamiento de la AR, al dirigirse específicamente a las moléculas involucradas en la patogénesis de la enfermedad, y que han permitido no solo mitigar los síntomas, sino también modificar el curso de ésta reduciendo la progresión del daño articular y mejorando la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los tratamientos biotecnológicos, aunque prometedores, presentan desafíos, como costos elevados, efectos secundarios y la necesidad de inyecciones repetidas.<sup>3,4</sup>

Los avances en el conocimiento científico de distintas áreas relacionadas con la salud han impulsado a la biotecnología farmacéutica a investigar nuevas terapias biológicas que van más allá de los enfoques tradicionales y que podrían tener un impacto positivo en el tratamiento de la AR. Estas incluyen la terapia génica, el uso de células madre mesenquimales (CMM) y los modificadores de la microbiota intestinal. Estos desarrollos no solo amplían el arsenal terapéutico disponible, sino que también abren nuevas posibilidades para tratamientos más personalizados y efectivos.

A pesar de estos avances, la investigación en biotecnología sigue enfrentando retos, especialmente debido a las limitaciones de los modelos de estudio tradicionales, que no siempre reflejan adecuadamente los procesos biológicos en pacientes con AR. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos modelos de estudio se ha vuelto esencial para probar estas innovaciones terapéuticas y descubrir nuevos blancos terapéuticos.

Esta revisión narrativa tuvo como objetivo compilar y examinar críticamente la literatura científica reciente sobre las alternativas bioterapéuticas y los modelos de estudio utilizados en la investigación de la artritis reumatoide.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura con el objeto de identificar artículos científicos relevantes sobre el diagnóstico, tratamiento, productos biofarmacéuticos, bioterapias y/o biomarcadores aprobados o en instancias clínicas, destinados a AR. Se utilizaron las palabras clave: *Rheumatoid Arthritis*, *Immunologic Models*, *Biological Therapy*, *micro-*

*biota*. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE, Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS-BVS y en Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: 1) 30 artículos en idioma inglés o español, 1) publicados entre 2010 y 30 de junio de 2023, 3) que se tratara de una revisión sistemática o de un artículo original de interés que cubriera alguno de los aportes mencionados de la biotecnología, que abarcan desde ciencias básicas hasta estudios clínicos. Después de seleccionar los artículos definitivos, se procedió a describir sus hallazgos más importantes de forma cualitativa. Finalmente, se analizaron 50 artículos científicos, de los que se describen hallazgos correspondientes a 22 de ellos.

## Resultados

### Bioterapias

En los últimos 20 años, se han desarrollado mejoras terapéuticas para el tratamiento de AR. Entre las bioterapias, se pueden destacar:

### Terapia Génica

Se basa en la supresión de la inflamación de manera específica mediante la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Esto se logra empleando vectores virales con el objetivo de insertar un gen, que codifica para la expresión de una citoquina con efecto antiinflamatorio (por ejemplo, IL-4), en el sitio donde se produce la inflamación (las articulaciones afectadas), usando como promotor algún factor que esté presente durante el inicio de la respuesta inflamatoria (como el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  o COX 2)<sup>2</sup>.

Si bien el uso de vectores virales en terapia génica presenta potencial para tratar diversas enfermedades, todavía existen preocupaciones sobre su seguridad y eficacia. Los riesgos y consideraciones asociados a la terapia génica con vectores virales se pueden clasificar en tres áreas<sup>1,2</sup>:

1. Riesgo para el personal de laboratorio y médico: La manipulación de virus adenoasociados (VAA) requiere medidas específicas de bioseguridad. Estos virus se clasifican en el grupo de riesgo 1, y su manipulación debe llevarse a cabo en un laboratorio de bioseguridad adecuado para evitar contaminación. El riesgo es especialmente crítico durante la preparación de las jeringas para inyección, donde se debe utilizar una cabina de seguridad biológica de clase 2 y se toman precauciones contra derrames.
2. Riesgo médico para el paciente: La elección de la articulación en la que se inyectará el vector es crucial. La articulación metacarpofalángica (MF) o nudillo se presenta como una opción segura. Una ventaja de la terapia génica con VAA es su durabilidad, que reduce la necesidad de inyecciones repetidas o medicación oral y así permite disminuir la carga para el paciente, aunque se deben considerar respuestas inmunológicas en tratamientos repetidos.
3. Riesgo ambiental: Los vectores VAA no suelen integrarse

en el genoma, pero sí existe riesgo de diseminación al medio ambiente o incluso a las gónadas, con potenciales consecuencias para la línea germinal. Sin embargo, algunos estudios indican que el riesgo de transducción en tejidos reproductivos es bajo y puede ser prevenido fácilmente<sup>2</sup>

### Células madre mesenquimales (CMM)

Son células multipotentes que están presentes en la médula ósea. Pueden replicarse como células indiferenciadas y tienen el potencial de diferenciarse en linajes de tejidos mesenquimales, incluidos huesos, cartílagos, tendones, ligamentos, músculos y estroma<sup>5</sup>. Su capacidad para modular las respuestas inmunes y promover la regeneración contribuye al impacto terapéutico con efectos de gran tamaño en modelos preclínicos de AR<sup>6</sup>.

Las CMM derivadas de tejido adiposo (ad-CMM) tienen propiedades inmunomoduladoras comparables a las CMM derivadas de otras fuentes, pero son mucho más prácticas, rentables y fáciles de obtener.

Se ha demostrado que las ad-CMM tienen capacidad de recuperar la función articular y disminuir los síntomas en pacientes que padecen AR, de manera segura y eficaz<sup>7</sup>.

Las CMM ejercen efectos directos a través de la secreción de factores antiinflamatorios y efectos indirectos al cambiar el estado inflamatorio de las células inmunes induciendo así la generación de linfocitos T reguladores y disminuyendo las células Th 17<sup>8</sup>. Sin embargo, esta terapia no aminora los niveles de inflamación (medidos mediante proteína C - reactiva, eritrosedimentación, TNF- $\alpha$  e IL-6)<sup>8</sup>.

### Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal humano está colmado de microorganismos (MO) de diversas clases y géneros: bacterias, levaduras, hongos y virus; este conjunto de MO se denomina *microbiota intestinal*. La microbiota es beneficiosa, ya que cumple diversas funciones entre las que podemos destacar digestión de compuestos complejos, síntesis de vitaminas y de ácidos grasos de cadena corta, inmunomodulación y protección frente a infecciones<sup>9</sup>. Debido a esto, la microbiota es vital para el correcto funcionamiento del organismo y la autotolerancia.

Dentro de la función inmunomoduladora, la microbiota intestinal participa en el desarrollo y diferenciación del sistema inmune (particularmente, linfocitos T asociados a la mucosa y sistémicos) y de los componentes no inmunes<sup>10</sup>.

Se ha demostrado mediante estudios en modelos animales que ciertas cepas de microorganismos pertenecientes a la microbiota tienen efectos anti inflamatorios modulando la producción de citoquinas, la diferenciación y el mantenimiento de linfocitos T reguladores y estimulando la producción de la proteína A20 (proteína antiinflamatoria)<sup>11</sup>.

Estas interacciones entre el hospedador y la microbiota intestinal están parcialmente mediadas por las células inmunomoduladoras, que sostienen un equilibrio complejo.

Estas células secretan citoquinas que son necesarias para mantener la homeostasis y la tolerancia oral a los antígenos de la dieta y antígenos propios. Otro tipo de interacción entre la microbiota y las células inmuno-moduladoras se da a través de los metabolitos que la microbiota produce. Hay muchos metabolitos que participan en diversos procesos fisiológicos, incluida la modulación de las células inmunitarias de la mucosa intestinal. Un ejemplo de esto serían los ácidos grasos de cadena corta<sup>12</sup>.

La microbiota intestinal y los metabolitos microbianos interactúan fuertemente con muchos genes relacionados con la AR afectando las vías inmunes y los fenotipos inmunológicos asociados a esta patología.

La disbiosis se define como la alteración en la composición de la microbiota intestinal, la cual sufre modificaciones, como el incremento de patobiontes (microorganismos patógenicos), disminución o pérdida de microorganismos comensales y desaparición de la diversidad microbiana. Esto tiene un origen multifactorial, influido por elementos externos, como los factores ambientales, la alimentación, el uso de antimicrobianos, entre otros.

Se ha evidenciado que, en el modelo animal de artritis inducida por colágeno, la disbiosis desencadena artritis<sup>13</sup>. Dada la gran influencia de la microbiota sobre el sistema inmune, esta se convierte en un posible blanco terapéutico.

Múltiples estudios han caracterizado las alteraciones microbianas presentes en la AR<sup>12</sup>, y uno demostró que, después de 28 días de intervención con una dieta rica en fibra, los pacientes con AR tuvieron un aumento del número de células Treg circulantes, una relación favorable Th1/Th17 y mejoría en sus síntomas, que podrían deberse a la regulación de la microbiota intestinal y sus metabolitos<sup>14</sup>.

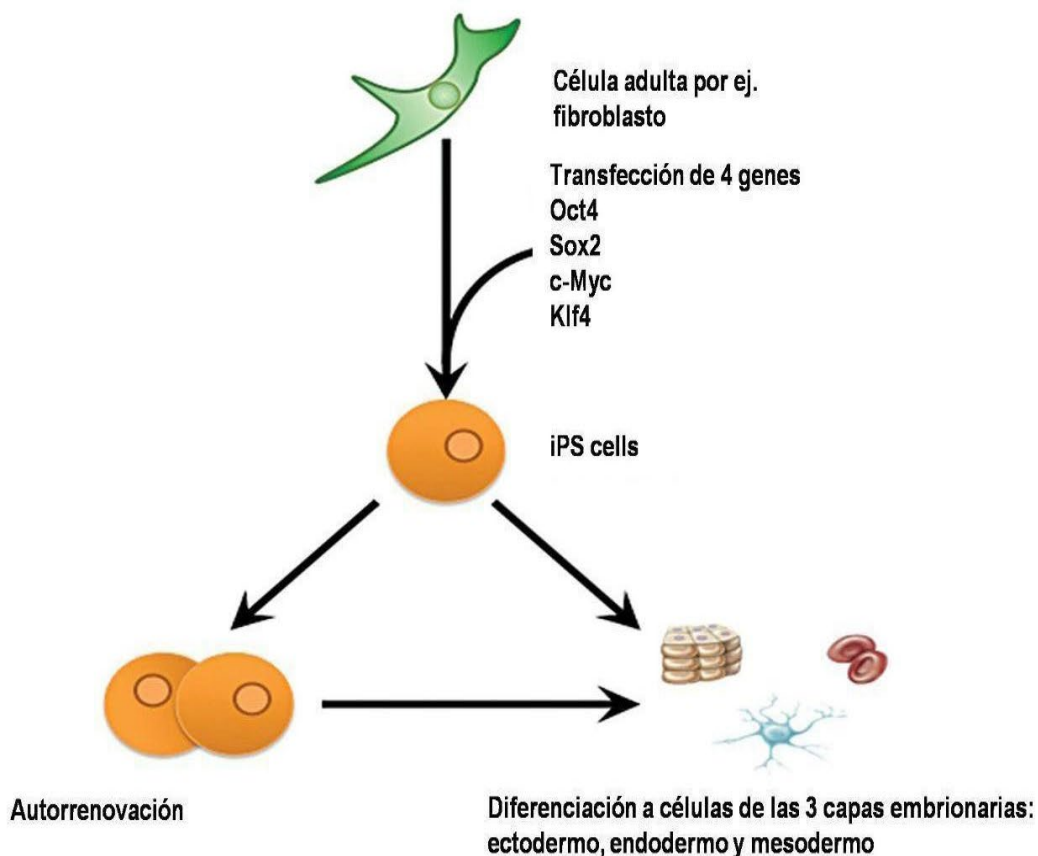
Sin embargo, los mecanismos de alteración de la microbiota en la AR deben ser investigados, ya que se ha demostrado en diversos análisis que el uso de agentes inmunosupresores puede restaurar la disbiosis de la microbiota en pacientes con AR y, debido a esto, se requiere explorar si la alteración de la microbiota gastrointestinal es causa o consecuencia de la AR<sup>12</sup>.

### Modelos de estudio

Si bien se han abordado de manera general los avances y el potencial de las nuevas terapias, es fundamental destacar otro aspecto clave previamente mencionado: la necesidad de contar con modelos adecuados para su estudio. En la actualidad, los modelos clásicos utilizados en la investigación de esta patología, tanto *in vivo* como *in vitro*, presentan limitaciones que pueden afectar la validez y aplicabilidad de los resultados.

Dentro de los modelos *in vitro*, se han utilizado cultivos celulares en los que se permite estudiar la adhesión y la migración celular, la presentación de antígenos y la activación de los linfocitos. Sin embargo, estos muestran ciertas deficiencias debido a que no presentan estímulos fisiológicos<sup>15</sup>.

En lo que respecta a modelos *in vivo*, se utilizan modelos animales (generalmente murinos); la principal limitación de

**Figura 1.** Células madre pluripotentes inducidas (IPSC) se adjunta imagen en archivo separado en alta calidad.

estos modelos son las diferencias que se presentan entre el sistema inmune animal y el humano, principalmente por tres razones<sup>15</sup>: 1) El uso de cepas endogámicas con una prevalencia de defectos recesivos homocigotos, que sesgan la regulación de la respuesta inmune; 2) Los modelos animales de enfermedades humanas son planeados de manera cuidadosa y arbitraria de acuerdo con el objetivo terapéutico o biológico propuesto. En cambio, la enfermedad humana ocurre de manera independiente del tratamiento, por lo que se debe adaptar el tratamiento al paciente y no el paciente al tratamiento; 3) Diferencias evolutivas entre las distintas especies animales y los seres humanos.

Se debe tener en cuenta que, en estos modelos animales, existen distintos métodos para simular la enfermedad, sin embargo, ninguno de estos modelos es realmente AR humana por lo que es difícil predecir el efecto real de la terapia en pacientes humanos<sup>16</sup>. Es por esta razón que no siempre los resultados obtenidos en estos modelos se correlacionan de la misma manera con los resultados obtenidos en pacientes, ya que pueden sobreestimar o subestimar la respuesta de un agente terapéutico en estudio.

Teniendo en cuenta las limitaciones previamente mencionadas de los actuales modelos de enfermedad utilizados en AR, se han planteado nuevos arquetipos basados en tecnologías desarrolladas en los últimos años, que se mencionan a continuación.

#### Células madre pluripotentes inducidas (CMPI) (Figura 1)

Para la aplicación de este modelo, se deben obtener fibroblastos de pacientes que padezcan esta enfermedad, inducir la desdiferenciación a células madre y, posteriormente, diferenciarlas a distintos tipos celulares mediante el uso de tecnología de reprogramación celular<sup>16</sup>.

A través de esta metodología, se pueden diferenciar estos fibroblastos a células inmunes del paciente, útiles para evaluar factores relacionados con la respuesta inmunológica o a sinoviocitos, para estudiar posibles tratamientos antiinflamatorios o de terapia génica sobre este tejido<sup>17</sup>.

La ventaja de este modelo es que, al utilizar tejido proveniente de pacientes que padecen AR, se tiene en cuenta el trasfondo genético de la misma y, por ende, el modelo se aproxima a lo que fisiopatológicamente ocurre en el individuo<sup>18</sup>. Sin embargo, la desventaja es que únicamente permite evaluar células de manera aislada, fuera del microambiente en el que se hallan en el organismo.

#### Ingeniería de tejidos

Este modelo consiste en la construcción de cultivos tridimensionales (3D) *in vitro* de tejidos generados a partir de células de pacientes con AR. El objetivo de este modelo es emular el ambiente inflamatorio de los tejidos afectados, por ejemplo, el tejido sinovial, y, para ello, se expone el culti-

**Figura 2.** Ciencias ómicas se adjunta imagen en archivo separado en alta calidad.

vo a TNF- $\alpha$ <sup>1</sup>. Una vez obtenido el cultivo 3D, se pueden realizar estudios para evaluar el uso de diferentes agentes terapéuticos o investigar acerca de los procesos que ocurren en dichos tejidos en presencia de esta patología. Por ejemplo, es posible estudiar la reestructuración tisular que ocurre tanto en el tejido sinovial como en el músculo esquelético<sup>19</sup>.

#### Biorreactores modulares multicompartimentales (BsmMC)

Se trata de cultivos celulares dinámicos, interconectados a través de un sistema de flujo para replicar comunicaciones tanto entre tejidos como entre tejidos y órganos. El objetivo es proveer condiciones de cultivo similares a las *in vivo* y, de esta manera, superar las limitaciones que acarrean los cultivos celulares estáticos, que están ligadas a la imposibilidad de poder estudiar estos cultivos influenciados por las secreciones de células cercanas y por estímulos mecánicos, como el flujo, perfusión y movimiento de fluidos<sup>15</sup>.

Si bien estos modelos presentan una utilidad potencial, todavía es necesario realizar más investigaciones para evaluar si son adaptables a las alteraciones anatómicas que ocurren en articulaciones afectadas por AR.

#### Sistemas microfisiológicos (SMF)

Consisten en la interacción de múltiples constructos de órganos humanos, realizados mediante ingeniería de tejidos, diseñados para simular la estructura y función de órganos, como las articulaciones en el caso de AR<sup>20</sup>.

Esta nueva plataforma es capaz de superar las limitaciones de los actuales modelos de esta enfermedad, ya que busca emular el microambiente presente en la AR. Este modelo presenta un gran potencial para investigar los procesos propios de esta patología, así como nuevas terapias en desarrollo<sup>20</sup>.

Además, este modelo puede realizarse utilizando células CMPI de pacientes para investigar posibles terapias en casos resistentes a tratamientos<sup>20</sup>.

#### Estudios epidemiológicos y lecturas multiómicas

El estudio epidemiológico permite el análisis de factores predisponentes que estén relacionados con la aparición de la enfermedad (como, por ejemplo, el tabaquismo). Por otra parte, el estudio multiómico (múltiples estudios que utilizan ciencias ómicas) (Figura 2) se basa en la búsqueda

de potenciales biomarcadores de progresión y patrones relacionados con la enfermedad, lo cual permitiría descubrir el cambio de estos patrones utilizando fármacos que, en un principio, no demuestran beneficios sobre la enfermedad<sup>20</sup>.

A su vez, el uso conjunto de estudios epidemiológicos y análisis multiómicos permitirían evaluar posibles factores de riesgo que no se tengan en cuenta en la actualidad<sup>20</sup>. (Figura 2)

#### Modelos computacionales y analíticos

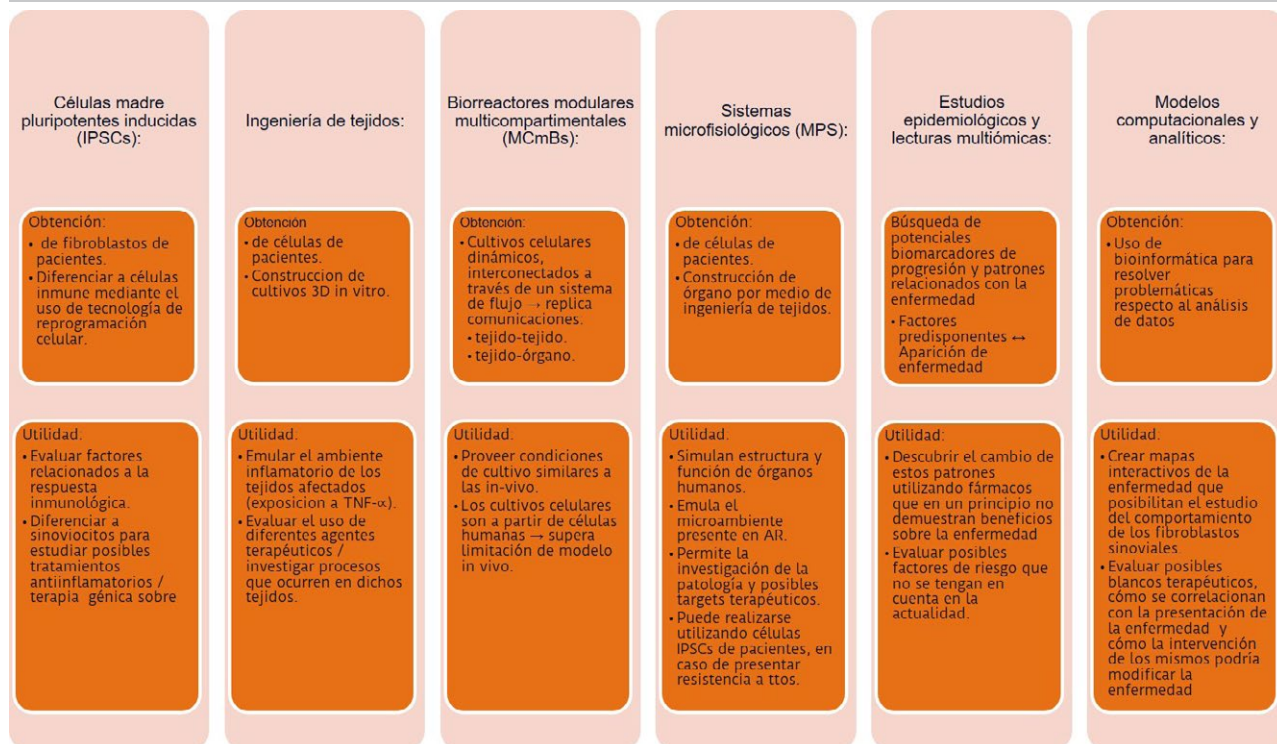
Estos modelos se basan en el uso de la bioinformática para resolver problemáticas con respecto al análisis de datos. En el caso de la AR, permite la creación de mapas interactivos de la enfermedad que, junto con un sistema computacional, posibilitan el estudio del comportamiento de los fibroblastos sinoviales frente a condiciones variables<sup>20</sup>. Esto sería de utilidad para evaluar posibles blancos terapéuticos, cómo estos se correlacionan con la presentación de la enfermedad y cómo la intervención de los mismos podría modificar la dolencia, por ejemplo, evaluando genes relacionados con la respuesta inmune presentes en pacientes con AR y cómo estos se correlacionan con la enfermedad o estudiando cómo la reprogramación metabólica de fibroblastos podría ser un blanco terapéutico para la AR<sup>21,22</sup>

#### Discusión

A pesar de que en estos últimos años se han desarrollado novedosas terapias para el tratamiento de la AR, es de suma importancia continuar investigaciones que determinen si dichas terapias pueden resultar en un beneficio sustancial para el paciente o no.

Actualmente, las principales limitaciones que se encuentran en torno al desarrollo de nuevas terapias están relacionados con los modelos clásicos de estudio. A pesar de estas complicaciones, en la actualidad, existen nuevos modelos con potencial para sobrepasar estas dificultades y así lograr un mayor avance con respecto a la comprensión de esta enfermedad y posibles nuevos blancos o agentes terapéuticos. Estos permitirían un estudio más representativo de la AR planteando la posibilidad de que la respuesta obtenida sobre estos nuevos modelos de estudio se correlacione con la respuesta de pacientes al ser intervenidos con estas nuevas terapias.

**Figura 3.** Resumen de nuevos modelos de estudios se adjunta imagen en archivo separado en alta calidad.



Debido a lo expuesto, se requiere realizar investigaciones en profundidad respecto de la instauración de modelos de estudio más adecuados que permitan evaluar con mayor representatividad las nuevas terapias que se plantean para el tratamiento de la AR.

**Conclusiones**

La biotecnología y la biotecnología farmacéutica han realizado aportes sustanciales en los últimos años al abordaje de la artritis reumatoide tanto en el desarrollo de tratamientos innovadores —como los FARME biológicos— como en la investigación de terapias emergentes, entre ellas, la terapia génica, el uso de células madre mesenquimales y la modulación de la microbiota intestinal. Asimismo, el avance en modelos experimentales ha permitido mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y optimizar la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Dado el dinamismo y potencial de estas líneas de investigación, es esencial promover estudios multidisciplinarios que profundicen en su eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica. El seguimiento riguroso de estos avances no solo ampliará el conocimiento científico, sino que también contribuirá al diseño de intervenciones más personalizadas y eficaces para los pacientes con artritis reumatoide en el futuro.

**Agradecimientos**

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristófano por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotechnología y Biotechnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**Referencias bibliográficas**

- Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological therapies for rheumatoid arthritis: An overview for the clinician. *Biologics*. 2021;15:343-52, <http://dx.doi.org/10.2147/btt.s252575>
- Tsitrouli Z, Akritidou MA, Genitsaris S, van Willigen G. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gene Therapy Applications: Biosafety and Bioethical Considerations. *BioTech*. 2021;10:3, <https://doi.org/10.3390/BIO-TECH10030011>
- Woods JM, Sitabkhan Y, Koch AE. Gene therapy for rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Gene Ther*. 2008;8(1):24-41, <https://doi.org/10.2174/156652308783688482>
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis Common origins, divergent mechanisms. *New Engl J Med*. 2023;388(6):529-542, <https://doi.org/10.1056/nejmra2103726>
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck S, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147, <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
- Liu L, Wong CW, Han M, Farhoodi HP, Liu G, et al. Meta-analysis of pre-clinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis. *E Bio Medicine*. 2019;47:563-77, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.073>
- Vij R, Stebbings KA, Kim H, Park H, Chang D. Safety and efficacy of autologous, adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with rheumatoid arthritis: a phase I/IIa, open-label, non-randomized pi-

- lot trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-022-02763-w>
8. Wang D, Huang S, Yuan X, Liang J, Xu R, Yao G, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus. *Cell. Mol. Immunol.*, 2017;14(5):423-431, <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.89>
  9. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*, 2020;12(4):1107, <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
  10. Raheem A, Liang L, Zhang G, Cui S. Modulatory effects of probiotics during pathogenic infections with emphasis on immune regulation. *Front Immunol.* 2021;12. 616713, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.616713>
  11. Xu H, Zhao H, Fan D, Liu M, Cao J, Xia Y, et al. Interactions between gut Microbiota and immunomodulatory cells in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;1-14, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1430605>
  12. McBride DA, Dorn NC, Yao M, Johnson WT, Wang W, Bottini N, et al. Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells in vitro. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2023;13(7):1912-24, <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01284-6>
  13. Romero-Figueroa, M. del S., Ramírez-Durán, N., Montiel-Jarquín, A. J., Horta-Baas, G. Gut-joint axis: Gut dysbiosis can contribute to the onset of rheumatoid arthritis via multiple pathways. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:492-506, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1092118>
  14. Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova MV, et al. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: A feasibility study. *Nutrients.* 2019;11(10): 2392, <https://doi.org/10.3390/nu11102392>
  15. Cassotta M. Rheumatoid arthritis research in the 21st century: limitations of traditional models, new technologies, and opportunities for a human biology-based approach. *ALTEX* 2019, <http://dx.doi.org/10.14573/altex.1910011>
  16. Shoda H, Natsumoto B, Fujio K. Investigation of immune-related diseases using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Inflamm Regen.* 2023;43(1):51, <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00303-4>
  17. Takahashi, K. and Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
  18. Calvo IO, Byrne RA, Karonitsch T, Niederreiter B, Kartnig F, Alasti F, et al. 3D synovial organoid culture reveals cellular mechanisms of tissue formation and inflammatory remodelling. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:A49-A50, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211051.19>
  19. Oliver CE, Patel H, Hong J, Carter J, Kraus WE, Huffman KM, et al. Tissue engineered skeletal muscle model of rheumatoid arthritis using human primary skeletal muscle cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2022;16(2):128-139, <https://doi.org/10.1002/term.3266>
  20. Li ZA, Sant S, Cho SK, Goodman SB, Bunnell BA, Tuan RS, et al. Synovial joint-on-a-chip for modeling arthritis: progress, pitfalls, and potential. *Trends in Biotechnology.* 2023;41(4):511-527, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.07.011>
  21. Balasundaram A, Udhaya Kumar S, George Priya Doss C. A computational model revealing the immune-related hub genes and key pathways involved in rheumatoid arthritis [RA]. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2022;129:247-273, <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2021.11.006>
  22. Aghakhani S, Zerrouk N, Niarakis A. Metabolic reprogramming of fibroblasts as therapeutic target in rheumatoid arthritis and cancer: Deciphering key mechanisms using computational Systems Biology approaches. *Cancers.* 2020;13(1):35, <https://doi.org/10.3390/cancers13010035>

## PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTÍNUA ABA 2026

	NOMBRE DEL CURSO	FECHA DE INICIO	CARGA HORARIA	DIRECTORES
01	LA NEFROLOGÍA DESDE EL LABORATORIO Y LA CLÍNICA: Fisiopatología renal y bioquímica de los líquidos y electrolitos.	16 Mar	120	Dr. Alberto Villagra
02	ESTADÍSTICA PRÁCTICA: Herramientas básicas para la investigación clínica.	16 Mar	500	Prof. Dra. María de Luján Calcagno
03	CURSO ANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA.	23 Mar	400	Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky
04	TÓPICOS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA EN LA PRÁCTICA DIARIA 2026.	23 Mar	300	Dra. Silvia B. González Dra. Viviana Osta
05	CONTROL DE CALIDAD INTERNO: Fundamentos y estrategias para el laboratorio clínico .	23 Mar	280	Dr. César Collino y otros
06	DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES PARA OPTIMIZAR LA FASE PREANALÍTICA Y LA ELABORACIÓN DE INFORMES EN BIOQUÍMICA CLÍNICA.	6 Apr	300	Prof. Dr. Fernando Brites Prof. Dr. Leonardo Gómez Rosso
07	GASES EN SANGRE, OXIMETRÍA, ELECTROLITOS Y METABOLITOS .	6 Apr	270	Dra. Silvia Gonzalez
08	PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS: "El laboratorio clínico herramienta indispensable en el diagnóstico".	6 Apr	150	Dra. Patricia Otero
09	TÓPICOS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA Y PATOLOGÍA EN PEDIATRÍA 2026.	13 Apr	300	Dra. Sandra Ayuso Dra. Viviana Osta
10	EL LABORATORIO FRENTE A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: evaluación de factores de riesgo lipídico, no lipídico y de marcadores del evento agudo .	13 Apr	290	Prof. Dr. Fernando Brites
11	HEMOSTASIA: PRINCIPIOS BÁSICOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS.	13 Apr	100	Dr. Ricardo Forastiero Dra. Cristina Duboscq
12	TOXICOLOGÍA LEGAL Y FORENSE.	20 Apr	270	Dra. Adriana Ridolfi Dra. Gloria Álvarez
13	INTRODUCCIÓN A LA METAGENOMICA DEL MICROBIOMA HUMANO.	20 Apr	200	Dr. Martín Abba
14	Entrenamiento en citomorfología hematológica: saber qué buscar para hacer un informe de calidad.	27 Apr	250	Dra. Viviana Osta
15	HERRAMIENTAS Y NUEVAS TÉCNICAS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR.	4 May	200	Dr. Luis Bastos Dra. M.de la Paz Domínguez
16	Abordaje integral del estudio de las anemias. <b>NUEVO!!!</b>	4 May	230	Dra. Viviana Osta
17	FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO COMPLETO DE ORINA: FISICOQUÍMICO Y PAUTAS PARA LA OBSERVACIÓN E INFORME DEL SEDIMENTO.	11 May	200	Dra. Sandra Ayuso
18	INHIBIDORES ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN.	11 May	120	Dr. Ricardo Forastiero Dra. Cristina Duboscq
19	ACTUALIZACIÓN EN EL ESTUDIO DE LAS DISPROTEINEMIAS.	18 May	180	Dra. Isabel Desimone Dra. Isabel Crispiani
20	HERRAMIENTAS PARA EL RECONOCIMIENTO CITOMORFOLÓGICO DE LOS LINFOCITOS EN TRASTORNOS BENIGNOS Y MALIGNOS: linfocitos reactivos o sospecha de neoplasia?	25 May	140	Dra. Claudia Ayuso
21	EVALUACIÓN DEL SEMEN HUMANO. TEÓRICO/PRÁCTICO.	8 Jun	130	Dra. Julia Irene Ariagno Dra Chenlo
22	GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA APLICADAS A LA MEDICINA DE PRECISIÓN.	15 Jun	300	Dres. Martín Abba Mariano Golubicki
23	EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO HERRAMIENTA REGENERATIVA: FUNDAMENTOS Y CRITERIOS DE APLICACIÓN. <b>NUEVO!!!</b>	15 Jun	160	Dres. Luis Bastos Laura Fornasiero Eugenia Kordys
24	LA BIOQUÍMICA EN EL BANCO DE SANGRE.	22 Jun	200	Dr. Mauro Fernández Toscano
25	MICROBIOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS Y BEBIDAS. CURSO TEÓRICO/PRÁCTICO.	22 Jun	180	Dras. Silvina Farrando María Laura Sánchez
26	APLICACIONES DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.	29 Jun	270	Dra. Emilsa Bermejo Dra. Viviana Novoa
27	GESTIÓN DE LA CALIDAD EN EL LABORATORIO BIOQUÍMICO. <b>NUEVO!!!</b>	6 Jul	200	Dr. César Collino
28	Endocrinología Práctica: Casos clínicos y toma de decisiones a partir del diagnóstico bioquímico. <b>NUEVO!!!</b>	6 Jul	100	Dra. Patricia Otero
29	Actualización en el diagnóstico de enfermedades virales. <b>NUEVO!!!</b>	6 Jul	180	Dra. María José Rial
30	ACTUALIZACIÓN EN TROMBOFILIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS.	13 Jul	100	Dr. Ricardo Forastiero
31	Introducción a la Epidemiología: herramientas aplicadas al laboratorio clínico. <b>NUEVO!!!</b>	13 Jul	180	Dra. María José Rial
32	Antimicrobianos: de la actividad in vitro al uso clínico. <b>NUEVO!!!</b>	17 Aug	180	Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky
33	Inteligencia Artificial y su aplicación en el campo bioquímico. <b>NUEVO!!!</b>	7 set	70	Dra. Bárbara Arias Dra. Rocío Romero
34	Preparación del semen para fertilización asistida: técnicas básicas de selección espermática. <b>NUEVO!!!</b>	5 Oct	100	Dra. Gabriela Mendeluk
35	Plaquetas a mano. <b>NUEVO!!!</b>	A definir	A definir	Grupo CAHT

**CURSOS AUTOGESTIONADOS ABIERTOS PARA REALIZAR EN EL MOMENTO QUE DESEEN  
CON AUTOINSCRIPCIÓN Y EXAMEN FINAL PARA OBTENER EL CERTIFICADO**

CURSOS HEMATOLOGIA				
	NOMBRE DEL CURSO	FECHA DE INICIO	CARGA HORARIA	DIRECTORES
36	CLAVES PARA LA INTERPRETACIÓN Y VALIDACIÓN DEL HEMOGRAMA AUTOMATIZADO. DETECCIÓN DE INTERFERENCIAS	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dra. Viviana Osta
37	Frotis y Morfología Mieloide. Pistas para la identificación de procesos neoplásicos y reactivos.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dra. Claudia Ayuso
38	ROL DE LA MORFOLOGIA DE LAS CELULAS HEMATICAS EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dra. Viviana Osta

MODULOS DEL CURSO CONTROL DE CALIDAD INTERNO				
	NOMBRE DEL CURSO	FECHA DE INICIO	CARGA HORARIA	DIRECTORES
39	Estrategias de CCI orientado a Química Clínica.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dr. César Collino y otros
40	Estrategias de CCI orientado a: Hematología, Hemostasia, Citometría de Flujo.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dr. César Collino y otros
41	Estrategias de CCI orientado a Biología Molecular.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	110	Dr. César Collino y otros
42	Estrategias de CCI orientado a: Endocrinología, Marcadores Tumorales.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dr. César Collino y otros
43	Estrategias de CCI orientado al Laboratorio de Microbiología.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dr. César Collino y otros
44	Estrategias de CCI orientado a: Pruebas rápidas de Laboratorio, POCT.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dr. César Collino y otros
45	Estrategias de CCI orientado a Inmunología.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	110	Dr. César Collino y otros

OTROS CURSOS DE CALIDAD				
	NOMBRE DEL CURSO	FECHA DE INICIO	CARGA HORARIA	DIRECTORES
46	NORMAS ISO Utilidad y Aplicación para el Laboratorio Bioquímico.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	180	Dr. César Collino
47	CALIDAD EN LABORATORIOS DE GENÉTICA FORENSE.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Bioq. Claudia García Bonelli Bioq. Esp. César Collino

OTROS CURSOS				
	NOMBRE DEL CURSO	FECHA DE INICIO	CARGA HORARIA	DIRECTORES
48	EXÁMEN DE ORINA. ASPECTOS CITOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	130	Dr. Luis Palaoro
49	CURSO INTEGRAL SOBRE LÍQUIDOS DE PUNCIÓN con Tópicos de Urgencia.	AUTOGESTIONADO INSCRIPCION ABIERTA DEL 16/3/26 AL 30/11/2026	120	Dr. Luis Palaoro

## SOLICITUD DE INSCRIPCION

ASOCIACION  
BIOQUIMICA  
ARGENTINA



### ASOCIACION BIOQUIMICA ARGENTINA

Fundada el 3 de septiembre de 1934

#### Miembro Fundador:

*Confederación Unificada Bioquímica de la Republica Argentina (CUBRA); Coordinadora de Colegios Bioquímicos de Ley de la República Argentina; Sociedad de Bioquímica y Patología Clínica del MERCOSUR.*

#### Institución Invitada:

*Ente Coordinador de Unidades Académicas de Facultades de Farmacia y Bioquímica (ECUAFyB)*

#### Miembro Adherente:

*Asociación Latinoamericana Patología Clínica.*

#### Integrante:

*Comisión Nacional de Certificación Bioquímica (COCERBIN); Comisión de Elaboración de Normas y Guías de Laboratorio del Ministerio de Salud y Acción Social; Consejo Asesor y del Comité de Auditoría Interna Programa de Acreditación de Laboratorios de la Fundación Bioquímica Argentina.*

La ASOCIACION BIOQUIMICA ARGENTINA es la primera entidad Bioquímica de nuestro país, y la precursora de muchas otras en Latinoamérica.

#### Los objetivos que llevaron a su creación, siguen vigentes en la actualidad:

- 1 | Promover la educación continua de los bioquímicos.
- 2 | Editar la Revista Bioquímica y Patología Clínica, que es la revista científica de la Asociación, de distribución cuatrimestral.
- 3 | Desarrollar cursos de capacitación y actualización, en la Ciudad de Buenos Aires y el Interior del País.
- 4 | Cada 2 años, organiza en los años pares el Congreso Nacional Bioquímico y en los años impares, las Jornadas de Actualización ABA.
- 5 | En su sede tiene un aula docente de 30 asientos y un moderno laboratorio de trabajos prácticos.
- 6 | Asimismo, la Asociación ha implementado el Programa de Certificación Bioquímica, mediante el cual se puede acceder a los Certificados de Especialista, y de Actualización en una determinada especialidad o en Bioquímica Clínica.
- 7 | En la Asociación funcionan además, diferentes Comisiones Internas y las Divisiones / Secciones, encabezadas por prestigiosos profesionales, para asesorar a la Comisión Directiva y a sus socios.
- 8 | La ABA tiene convenios de cooperación institucional con universidades nacionales, privadas y fundaciones científicas de prestigio.

Los socios de la ABA gozan de aranceles preferenciales en cualquier actividad que desarrolla la Institución y reciben la Revista ByPC sin cargo adicional.

## SOLICITUD DE INSCRIPCION

ASOCIACION  
BIOQUIMICA  
ARGENTINA



Para asociarse, debe hacernos llegar esta solicitud completa en letra clara de imprenta y sin omitir ningún dato. Adjuntar una foto carnet, una fotocopia del título (anverso y reverso, tamaño 10 x 15 cm) y -de elegir este sistema de pago- el formulario de ingreso al sistema de débito automático por tarjeta de crédito VISA o MASTERCARD (\$45/mes). En su defecto deberá abonar un año por adelantado (\$540/año)

En el caso que usted optara por el pago anual, puede hacerlo en efectivo en nuestra secretaría o mediante cheque y/o giro postal a la orden de "Asociación Bioquímica Argentina", completo, sin abreviaturas.

Apellido y Nombre .....

D.N.I. – L.C. – L.E. – C.I. ....

Fecha de Nacimiento .....

Domicilio .....

Localidad ..... C.P. ....

Provincia ..... País .....

Teléfono ..... e-mail .....

Título profesional ..... Otorgado por .....

Año ..... Nro. Matrícula .....

Lugar de trabajo .....

Domicilio .....

Teléfono ..... e-mail .....

### INFORMES

Secretaría de la Asociación Bioquímica Argentina Venezuela 1823 Piso 3  
1096 – Ciudad de Buenos Aires. e-mail: info@aba-online.org.ar.  
TELEFAX (011)4384-7415 - TEL: (011) 4381-2907

Horario: Lunes a Viernes de 15:00 a 19:00 Hs.