



El factor liberador de corticotropina, las urocortinas y sus receptores: sus acciones más allá del estrés, la depresión y la ansiedad

Los determinantes sociales de la salud y su influencia en la prevalencia y pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Una revisión exploratoria

Beneficios del uso de vitamina C en el paciente séptico: ¿qué tanto la apoya la evidencia esta indicación?

Ívalidación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus para su utilización en Atención Primaria. Estudio FLIAP

DIESSE
DIAGNOSTICS EVOLUTION

Analizador Multiparamétrico Totalmente Automatizado

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



CHORUS TRIO

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
BRUCELLA IgG
BRUCELLA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA
HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
MEASLES IgG
MEASLES IgM

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

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

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A
GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
ft4
ft3
TOTAL IgE



BIODIAGNOSTICO

Tel./Fax: +54 11 4300-9090

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



 **NextLAB[®]** ¹⁰
E LEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software
para la gestión integral
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

Staff Revista Bioanálisis <<

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

>>> Editorial

Es natural en este momento sentir la carga del año en nuestros hombros. La vida cotidiana es una vorágine. La ansiedad, el estrés y la depresión son moneda corriente. Presentamos a nuestros lectores una interesante revisión sobre estresores y su impacto en nuestro sistema endócrino.

La naturaleza nos brinda sus beneficios. La vitamina C es una de las más populares en sus propiedades sobre el sistema inmune. Sin embargo, podemos atribuirle estos beneficios a procesos como la sepsis.

Y entre los males de nuestros tiempos, como repercute nuestro entorno sobre patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Encontrará en nuestras páginas una completa exploración al respecto.

La atención primaria es esencial para un diagnóstico certero. Con este objetivo cada día surgen pruebas que relacionan múltiples parámetros. En esta edición se analiza la posible validación del estudio FLIAP para el diagnóstico de estatois hepática.

Gracias por su compañía como cada mes.

“El nacimiento de la ciencia fue la muerte de la superstición” (Thomas Henry Huxley)

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



El factor liberador de corticotropina, las urocortinas y sus receptores: sus acciones más allá del estrés, la depresión y la ansiedad

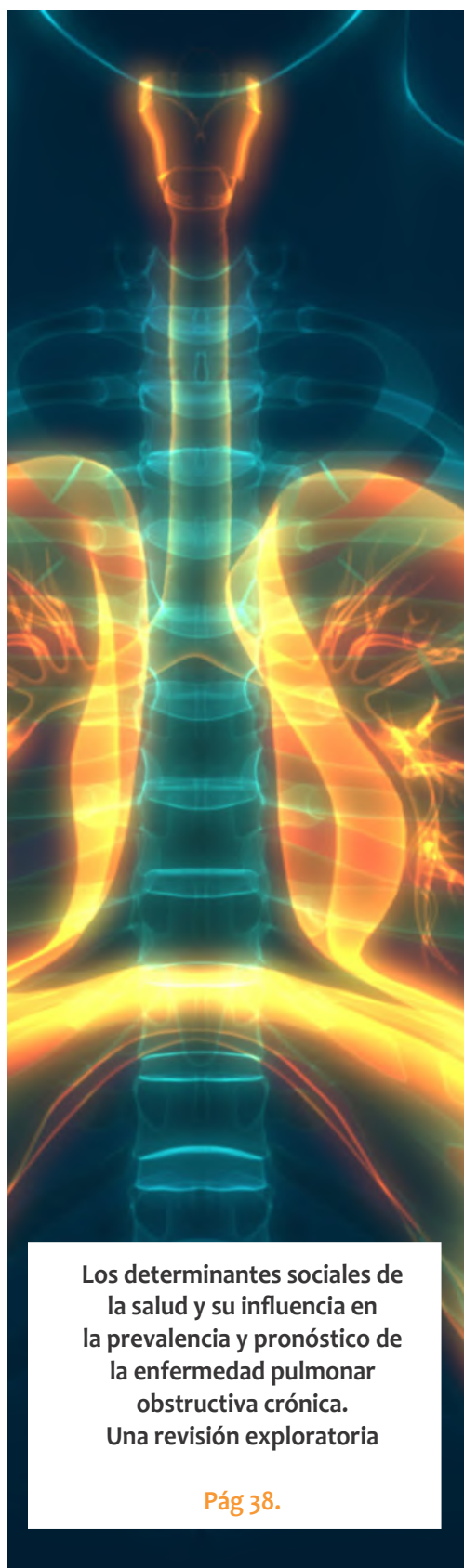
Pág. 8.

Formación de Posgrado. Pág 66 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 68 <<

Beneficios del uso de vitamina C en el paciente séptico: ¿qué tanto la apoya la evidencia esta indicación?

Pág. 28.

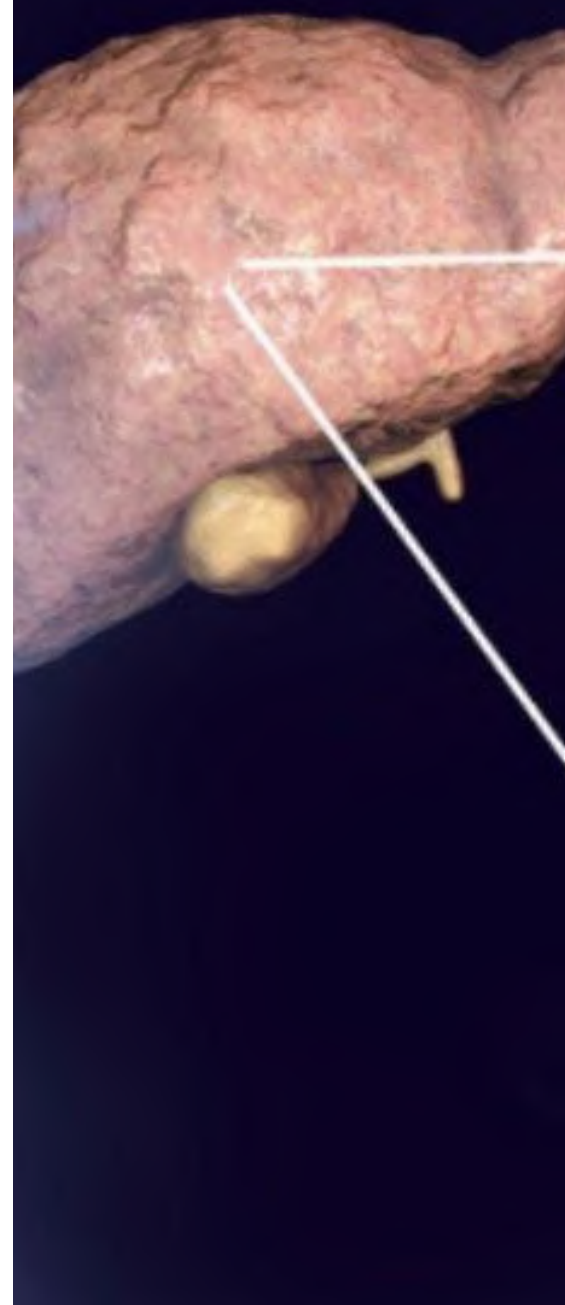


Los determinantes sociales de la salud y su influencia en la prevalencia y pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Una revisión exploratoria

Pág 38.

Validación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus para su utilización en Atención Primaria. Estudio FLIAP

Pág.56.



EN MANLAB® CADA PACIENTE ES ÚNICO.



CERTIFICACIONES AUDITORÍAS INTERNAS Y EXTERNAS

Certificación **IRAM - ISO 9001:2015 RI: 9000-1609**, con alcance: "Análisis bioquímicos, en sus etapas pre analítica, analítica y pos analítica, de muestras recibidas por derivación en las áreas de: Hematología, Hemostasia, Química clínica, Endocrinología, Proteínas, Autoinmunidad, Screening neonatal, Medicina genómica, Andrología, Infectología molecular, Filiaciones, Microbiología, Toxicología-Monitoreo de Drogas, Histocompatibilidad y Citología."

Controles de calidad internos centralizados por **Unity Biorad-RT.**

Controles de calidad externos: **RIQAS-PEEC-PCCNB-EMQN-NSCLC-ISFG-SLAGF.**



GESTION
DE LA CALIDAD

RI-9000-1609





TRAZABILIDAD



PROCESOS



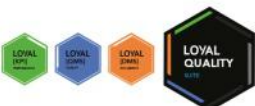
LOGÍSTICA

SMO

SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Contamos con un sólido **Departamento de Calidad** que trabaja activamente en buscar oportunidades de mejora, brindando apoyo a todos los sectores e involucrándose en los procesos, capacitando y brindando herramientas para la mejora continua.

Todos nuestros procesos se gestionan por medio de nuestro **sistema documental digital LOYAL**. Esto nos permite mantener actualizado los documentos en una única e inequívoca fuente de consulta, estandarizando su gestión.



www.manlab.com.ar



El factor liberador de corticotropina, las urocortinas y sus receptores: sus acciones más allá del estrés, la depresión y la ansiedad

>>> Estos neuropéptidos desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta al estrés y tienen acciones que van más allá de la depresión y la ansiedad.

>>> AUTORES

Daphne Esperanza Cruz-Villarreal^{*1}, Carlos De Jesús-Quiroz^{*1}, Richard Hauger^{2,3}, Jesús Alberto Olivares-Reyes^{**1}

1 Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México.

2 Center of Excellence for Stress and Mental Health, VA Healthcare System, San Diego, CA, USA.

3 Department of Psychiatry, University of California, San Diego, San Diego, CA, USA.

*Ambos autores contribuyeron de igual forma en el presente manuscrito

>>> CORRESPONDENCIA

jolivare@cinvestav.mx

Fuente: Revista de Educación Bioquímica (REB) 43(1):8-24, 2024

>>> RESUMEN

El factor liberador de corticotropina (CRF) y las urocortinas (Ucns), constituyen una familia de neuropéptidos con una función crítica en la regulación de la respuesta adaptativa al estrés, al modular la actividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) en el sistema nervioso central (SNC). Las acciones de estos neuropéptidos se inician al unirse a receptores transmembranales denominados CRF tipo 1 (CRF₁R) y tipo 2 (CRF₂R), expresados en diferentes regiones del SNC y en tejidos periféricos. Además de regular al eje HPA, el CRF y las Ucns son importantes mediadores de procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los sistemas nervioso central, cardiovascular, gastrointestinal, inmunológico, endocrino y reproductivo. Las alteraciones en las vías de señalización activadas por el CRF y las Ucns, no sólo se relacionan con el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés, como la ansiedad y la depresión, sino también con la

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

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



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



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

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

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

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



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

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

info@nextlab.com.ar

insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, diversos desórdenes gastrointestinales, trastornos alérgicos e inflamatorios, además de obesidad y síndrome metabólico. En esta revisión se abordarán los mecanismos de acción y regulación del CRF, sus péptidos relacionados y sus receptores, así como su participación en la regulación de las respuestas al estrés y sus acciones en la periferia.

Palabras clave: Eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; receptores para CRF; CRF y acciones cardiovasculares; CRF y metabolismo; CRF e inflamación; CRF y COVID-19

>>> INTRODUCCIÓN

El estrés es un estado de alteración de la homeostasis del organismo ocasionado por factores que desafían el equilibrio óptimo del organismo, y que pueden ser extrínsecos o intrínsecos, reales o percibidos [1]. Cuando los factores estresantes se presentan de forma aguda (limitados en tiempo y repetición) desencadenan en el organismo cambios neuroendocrinos, autonómicos y conductuales que tienen como objetivo responder con conductas de lucha o huida. La activación del sistema cognitivo emocional permite tomar decisiones en el proceso de afrontamiento del estrés [2]; a la vez, el organismo produce temporalmente catecolaminas y glucocorticoides (GC) para mejorar la movilidad y la capacidad de respuesta al estrés [3]. Por lo tanto, el estrés agudo suele ser benéfico para el organismo [2]. En conjunto, estos mecanismos son conocidos como “respuesta al estrés”, la cual está mediada por una compleja y organizada red de comunicación entre diferentes sistemas del organismo [4]. De esta forma, la respuesta al estrés permite la supervivencia en eventos amenazantes y su regulación es crítica, ya que si los factores estresantes se presentan de manera crónica (sin limitación en tiempo y frecuencia) se originan efectos altamente perjudiciales en funciones como el crecimiento, el metabolismo, la reproducción y la respuesta inmunológica [1, 5]. El estrés crónico está estrechamente asociado a problemas de salud, y hoy en día se considera que abarca tanto el estrés laboral como el inducido por situaciones adversas poco frecuentes. Sus posibles efectos negativos incluyen insomnio, trastornos gastrointestinales, ansiedad y depresión, así como un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, trastornos mentales y cáncer [2, 3].

Sistemas de respuesta al estrés

Dos de los sistemas críticos para modular la respuesta al estrés son el sistema simpático suprarrenal (SSR) y eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA). El sistema SSR es responsable de la primera fase de la respuesta al estrés, en la que la liberación de arginina-vasopresina (AVP) por el hipotálamo induce la activación de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC), un núcleo localizado en el tallo cerebral, modulando respuestas inmediatas de lucha o huida por acción de la norepinefrina y la epinefrina. Además, se presenta una rápida adaptación fisiológica, como los estados de alerta y vigilancia, y la evaluación de la situación, lo que permite la toma de decisiones estratégicas para enfrentar los retos de la fase inicial de un evento estresante [5]. El segundo sistema, el eje HPA, interviene en la segunda fase de la respuesta al estrés e implica un mecanismo de secreción hormonal amplificado y de larga duración [1, 5]. La activación del eje HPA conlleva a la producción del factor liberador de corticotropina (CRF, también conocido como CRH, hormona liberadora de corticotropina) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). El CRF se une a receptores localizados en la glándula pituitaria anterior para inducir la síntesis y posterior secreción al torrente sanguíneo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH estimula la producción de GC (cortisol en humanos y corticosterona en roedores) en las glándulas suprarrenales. El cortisol regula distintos eventos funcionales de la respuesta al estrés, entre ellos la movilización de reservas energéticas, aumento de las capacidades cardiovascular y pulmonar, la inmunosupresión y la disminución de procesos digestivos y reacciones anabólicas. Mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol controla la actividad del eje HPA, al unirse a receptores presentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria e inhibir la liberación de CRF y ACTH.

Sin embargo, la presencia crónica de factores estresantes conduce a un aumento en la síntesis del CRF y de la vasopresina, así como a hipersecreción de GC e hipertrofia suprarrenal. Además, el incremento crónico de GC se encuentra estrechamente relacionado con un aumento en los niveles del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) del CRF en los depósitos de grasa

abdominal, lo que conlleva un riesgo elevado de desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas [3]. Se ha reportado también expresión reducida de los receptores a glucocorticoides (GR) en órganos críticos para la retroalimentación negativa, produciendo hiperactividad del eje HPA, asociada al desarrollo de distintas patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el síndrome de Cushing, depresión, anorexia nerviosa, y ansiedad, entre otras [6].

La familia de péptidos del CRF y sus receptores

El CRF desempeña una función central en la coordinación del eje HPA bajo condiciones basales y de estrés, e integra las respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales a factores estresantes (Figura 1) [7]. La forma madura y biológicamente activa del CRF es un péptido de 41 aminoácidos (aa), generado por escisión proteolítica de un precursor de 196 aa por acción de las prohormonas convertasas 1 y 2 [8]. El CRF se sintetiza

en prácticamente todo el SNC, incluyendo el PVN, el bulbo olfatorio, el tallo cerebral y estructuras límbicas (amígdala e hipocampo) y la corteza cerebral (Tabla 1) [8-10]. Aunque de manera limitada, también se ha demostrado la presencia del CRF en tejidos periféricos animales y humanos, como el tracto gastrointestinal, el corazón, el pulmón, el bazo, los testículos y el tejido adiposo, así como en placenta humana [8, 11].

>> **Figura 1.** Modulación del eje HPA en el estrés. La presencia aguda (limitada en el tiempo y frecuencia) de factores estresores induce la producción de CRF en el hipotálamo, el cual se une a receptores expresados en la glándula pituitaria para producir y secretar ACTH, que en el torrente sanguíneo llega a las glándulas suprarrenales donde estimula la producción y secreción del cortisol. Esta hormona regula diversos eventos fisiológicos, como la movilización de reservas energéticas, el aumento de la capacidad cardiovascular y pulmonar, la inmunosupresión y la disminución de

Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

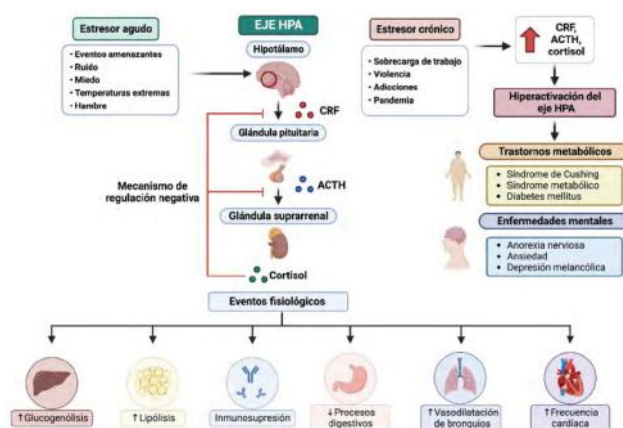
IACA
LABORATORIOS

www.iaca.com.ar



GESTIÓN DE LA CALIDAD
R. 1. 9001-402
Norma IRAM - ISO 9001:2015.

procesos digestivos y reacciones anabólicas, para generar la respuesta al estrés y garantizar la supervivencia del organismo. Mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol controla la actividad del eje HPA, al unirse a sus receptores presentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria para inhibir la liberación de CRF y ACTH. La presencia de manera crónica (no limitada en tiempo y frecuencia) de factores estresantes aumenta las concentraciones de CRF, ACTH y cortisol conduciendo a un estado de hiperactividad del eje HPA, el cual se ha relacionado con el desarrollo de patologías metabólicas y psiquiátricas, entre otras. HPA, eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; CRF, factor liberador de cortico-tropina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica. Figura creada con BioRender.com.



El CRF es el miembro principal de una familia de neuropéptidos que incluye a las urocortinas 1, 2 y 3 (Ucn1, Ucn2 y Ucn3), con una función esencial en la respuesta de recuperación del estrés [7, 9, 12, 13]. Estos neuropéptidos, de 38 a 41 aa, son codificados por genes distintos, presentan una alta homología en la secuencia de aa [13-15], y se encuentran ampliamente distribuidos en todo el SNC, así como en tejidos periféricos [16]. En este sentido, la Ucn1 se detectó en miocitos cardíacos de rata y en otros tejidos periféricos como los sistemas gastrointestinal e inmune, el timo, el hígado, la glándula suprarrenal, la placenta, la piel y el músculo esquelético. Las Ucn2 y Ucn3 se encuentran altamente expresadas en el colon, el intestino delgado, el músculo, el estómago, las glándulas tiroideas y suprarrenales, el páncreas, el bazo y el corazón (Tabla 1) [15, 17].

Los efectos fisiológicos del CRF y las Ucn

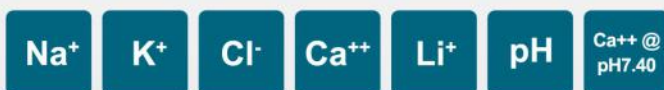
se deben a la activación de dos tipos de receptores, acoplados a proteínas G (GPCRs), identificados como receptor a CRF tipo 1 (CRF₁R) y tipo 2 (CRF₂R) [8]. Estos dos receptores comparten 70 % de homología de la secuencia de aa, pero presentan propiedades farmacológicas diferentes con respecto a los ligandos: el CRF se une al CRF₁R con mayor afinidad que al CRF₂R y la Ucn1 muestra una alta afinidad por ambos receptores, aunque es más potente que el CRF en su unión al CRF₂R. Las Ucn2 y Ucn3 son altamente selectivas para el CRF₂R y exhiben muy baja afinidad por el CRF₁R (Tabla 1) [9].

>> **Tabla 1.** Características generales y afinidades de unión de péptidos de la familia del CRF a los CRF₁R y CRF₂R de humano. CRF, factor liberador de corticotropina; hCRF₁R, receptor para el CRF tipo 1; hCRF_{2α}R, receptor para el CRF tipo 2α; hCRF_{2β}R, receptor para el CRF tipo 2β; Ucn1, urocortina 1; Ucn2, urocortina 2; Ucn3, urocortina 3; h, humano; r, rata [4, 10].

Péptido	No. de Aminoácidos	% de Homología con hCRF	Distribución	Receptores			Afinidad por los CRFRs
				hCRF ₁ R (K)	hCRF _{2α} R (K)	hCRF _{2β} R (K)	
CRF (hr)	41	100	Núcleo paraventricular, bulbo olfatorio, neocórtex, amígdala central, oliva inferior del tronco encefálico ^[11, 17] Placenta, tracto gastrointestinal ^[11]	1.5 nM	42 nM	47 nM	CRF ₁ R > CRF ₂ R
Ucn1	40	44	Núcleo de Edinger-Westphal, oliva superior lateral, núcleo supraóptico, cerebelo, hipotálamo, neocórtex ^[11, 17] Sistema entérico, mucosa del colon ^[11]	0.3 nM	0.4 nM	0.4 nM	CRF ₁ R ≈ CRF ₂ R
Ucn2	38	34	Núcleo paraventricular, núcleo supraóptico, locus coeruleus ^[12] Músculo esquelético, tejido adiposo, piel, cardiomiocitos ^[12]	3,500 nM	3.6 nM	4.5 nM	CRF ₂ R >>> CRF ₁ R
Ucn3	38	30	Amígdala medial, núcleo olivar superior, núcleo del lecho de la estria terminal ^[12, 13] Células β-pancreáticas ^[11]	>10,000 nM	9.1 nM	12.6 nM	CRF ₂ R >>>> CRF ₁ R

Los CRF₁R y CRF₂R se codifican por genes distintos; el gen del CRF₁R codifica 8 isoformas (CRF_{1A-H}), pero sólo la variante CRF_{1A}R presenta actividad biológica en humanos [8, 18]. Las otras isoformas pueden unir al ligando, pero no generan respuestas celulares, por lo que se ha propuesto que regulan la biodisponibilidad de los ligandos relacionados con el CRF [8]. Para el CRF₂R se han descrito tres isoformas funcionales en humanos como resultado del procesamiento (*splicing*) alternativo del mRNA correspondiente: CRF_{2α}R (411 aa), CRF_{2β}R (438 aa) y CRF_{2γ}R (397 aa), y dos isoformas funcionales en roedores (CRF2αR y CRF2R) [15].

Con relación a su expresión, en humanos el CRF₁R se expresa en el SNC y en la glándula



Diestro

Analizadores de Electrolitos.

Tecnología argentina
que conquista el mundo.



Presentes en:



Hospitalar

By Informa Markets

21 AL 24 MAY. SÃO PAULO EXPO

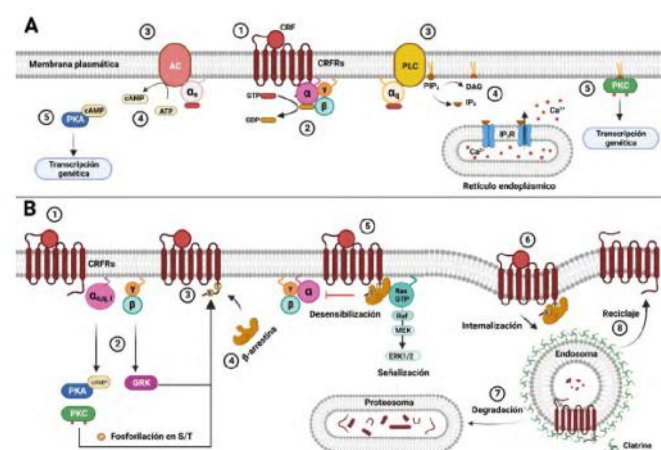
pituitaria anterior; de las tres variantes del CRF₂R, sólo la isoforma CRF₂R se expresa en el cerebro humano, la isoforma CRF₁R se expresa en todo el SNC, y la CRF₂R se expresa preferentemente en tejidos periféricos, como el corazón, la piel y el músculo esquelético [19]. Sin embargo, la mejor identificación de la distribución de los CRFRs se ha realizado en roedores, en los que la expresión del mRNA del CRF₁R es abundante en la pituitaria anterior, lo cual se asocia directamente con la activación del eje HPA. No obstante, este receptor está distribuido prácticamente en todo el cerebro, con niveles elevados en las regiones neocortical, límbica, mesencéfala y troncoencefálica, así como en el cerebelo, mientras que la expresión del mRNA del CRF₂R (principalmente de la variante CRF₂R) está más restringida, con altas densidades en el bulbo olfatorio, el tabique lateral, el núcleo hipotalámico ventromedial y los núcleos del raquí dorsal [20]. La variante CRF₂R de los roedores se expresa principalmente en tejidos periféricos con niveles elevados en el músculo esquelético, el corazón y la piel [9].

Señalización y regulación de los CRF₁R y CRF₂R

Vías de señalización. Diversos estudios han descrito que la mayoría de las funciones de los CRF₁R y CRF₂R depende del acople a proteínas Gs y la activación de la vía de señalización adenilato ciclasa (AC)/cinasa de proteínas A (PKA), que modula eventos metabólicos, proliferativos y transcripcionales [4, 8]. Sin embargo, también se ha reportado que ambos receptores pueden acoplarse a proteínas Gq, las cuales activan la vía fosfolipasa C (PLC)/cinasa de proteínas C (PKC), que participa en la transcripción de genes blanco involucrados en modular respuestas fisiológicas del CRF en los sistemas nervioso central, cardiovascular y muscular (Figura 2A) [4, 8].

>> **Figura 2.** Mecanismos de señalización y regulación de los CRFRs. A) Vías de señalización. 1) Una vez activado por un agonista, la conformación adquirida por el receptor favorece 2) el acople de proteínas G heterotriméricas (Gs/Gq), que permite el recambio de GDP por GTP en la subunidad Gα para su activación y disociación del dímero Gβγ. Tanto la subunidad Gα como el dímero Gβγ libres promueven 3) la activación de proteínas efectoras como la AC y la PLC, responsables de 4) la generación de segundos mensajeros intracelulares, los

cuales 5) activan cinasas específicas (PKA, PKC) que fosforilan proteínas blanco, encargadas de mediar distintas respuestas celulares. B) Mecanismos de regulación. Los CRFRs experimentan el mecanismo clásico de regulación de los GPCRs. 1) Una vez activado el receptor, se promueve 2) la activación de cinasas (PKA, PKC, GRKs) para la posterior 3) fosforilación del receptor en residuos de serina/treonina, particularmente en la tercera asa intracelular y/o en la región carboxilo-terminal. 4) El receptor fosforilado interacciona con la proteína β-arrestina, la cual promueve 5) la desensibilización de la señal inducida por la proteína G al impedir su acople por impedimento estérico, y 6) la internalización del receptor en compartimentos endosomales, en donde el receptor prosigue a 7) la degradación por la vía proteosomal o 8) es reciclado a la membrana plasmática. AC, adenilato ciclasa; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CRF, factor liberador de corticotropina; CRFRs, receptores del CRF; DAG, diacilglicerol; ERK1/2, cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2; GRKs, cinasas de los receptores acoplados a proteínas G; IP₃, inositol trisfosfato; IP₃R, receptor de IP₃; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; S, serina; T, treonina. Figura creada con BioRender.com.



Los receptores a CRF pueden también señalar mediante la activación de las MAPKs y PI3K/Akt, la síntesis de los segundos mensajeros Ca²⁺, óxido nítrico (NO), GMPc y prostaglandinas, así como de vías que regulan la apoptosis [14, 21]. Esta diversidad de vías de señalización activadas por los CRFRs muestra la importancia del sistema del CRF/Ucns en una gran variedad de efectos biológicos [21].

Mecanismos de regulación de las acciones del CRF. Las vías de señalización activadas por el

CRF y las Ucns se atenúan rápidamente por la fosforilación de los CRF_{1/2}R_s en residuos de serina/treonina, localizados en el extremo carboxilo y/o la tercera asa intracelular, por acción de cinasas de los GPCRs (GRKs) y la consiguiente interacción con las proteínas -arrestinas [4, 22]. La interacción CRF_{1/2}R_s-arrestinas conduce a la desensibilización de los receptores, mediante el desacoplamiento de la proteína G y la subsiguiente internalización de los receptores en vesículas recubiertas de clatrina (Figura 2B) [23, 24]. Además, la internalización de los receptores desensibilizados conlleva a su desfosforilación en endosomas por acción de fosfatasas específicas de serina/treonina, y a su reciclamiento a la membrana plasmática. La exposición prolongada a altas concentraciones de CRF/Ucns conduce a la degradación de los receptores por la vía lisosomal, reduciendo el número total de receptores en la superficie de la célula (Figura 2B) [25, 26].

Estrés, depresión y ansiedad

Con base en numerosos estudios básicos y clínicos, se ha establecido que el sistema CRF/CRF₁R participa de manera crítica en los trastornos más comunes relacionados con el estrés, la ansiedad y la depresión [27]. Se ha propuesto que la hipersecreción de CRF y la desregulación de la transducción de señales del CRF₁R en el SNC contribuyen de manera importante al estrés, la ansiedad y los trastornos depresivos [24]. Además, existe evidencia de que la liberación central del CRF contribuye de manera directa a un estado de ansiedad, independientemente de sus efectos en los sistemas pituitario y simpático asociados a la respuesta al estrés [22, 28]. En este contexto, la sobreexpresión central del CRF en roedores conduce a un fenotipo conductual de ansiedad [22, 28], mientras que la eliminación de la expresión del CRF provoca efectos ansiolíticos tanto en la ansiedad basal como en la inducida por estrés [8, 28]. De manera relevante, los niveles de CRF se encuen-



+25 años de trayectoria

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

HACÉ TU CONSULTA
ESCANEANDO EL QR



¡Conocé nuestra propuesta!

ventas@gematec.com.ar

www.gematec.com.ar



NUESTRO DESAFÍO

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

NUESTRA PASIÓN

Acompañar al laboratorio en cada etapa de su evolución.

NUESTRO COMPROMISO

Ser socios en el diagnóstico.

NUESTROS VALORES

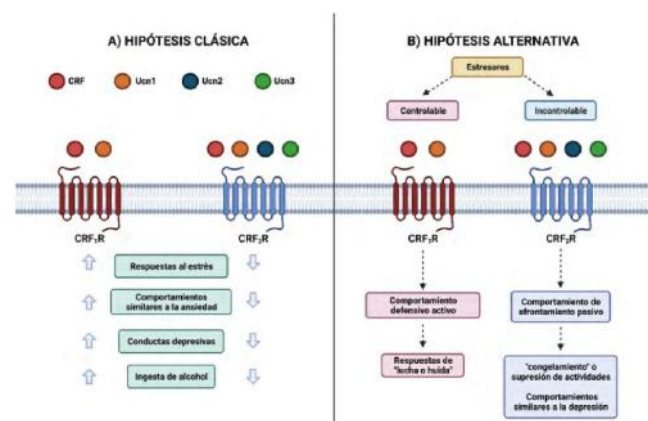
Cordialidad, innovación y excelencia.

tran elevados en el SNC de pacientes con enfermedades psiquiátricas relacionadas con el estrés, como el trastorno depresivo mayor y el trastorno de estrés posttraumático (PTSD), que en algunos casos se normalizan con tratamiento con antidepresivos [20, 28, 29].

De manera general, los efectos ansiogénicos del CRF se han atribuido a la activación del CRF_1R ya que su inactivación o disminución de su expresión mediante el uso de antagonistas y oligonucleótidos antisentido, respectivamente, previenen el comportamiento de ansiedad inducido por el CRF en roedores [8, 20]; adicionalmente, los ratones *knockout* (KO) del CRF_1R muestran un comportamiento de reducción de la ansiedad [20, 28]. Estos hallazgos sugieren que la sobreactivación del CRF_1R se relaciona con psicopatologías asociadas al estrés, lo que ha llevado al desarrollo de antagonistas del CRF_1R para estrategias terapéuticas de trastornos mentales relacionados con estrés [28].

En contraste con el CRF_1R , la participación del sistema Ucn/CRF₂R en la ansiedad y la depresión aún es poco clara y consistente, y se han propuesto dos hipótesis principales para explicar su participación. La más aceptada indica que la activación del CRF_2R por las Ucn, además de contribuir a la homeostasis funcional y psicológica, contrarresta los efectos iniciales de la respuesta al estrés y los comportamientos similares a la ansiedad y depresión inducidos por la activación del sistema CRF/CRF₁R (Figura 3A) [10]. Esta hipótesis se basa principalmente en evidencias obtenidas en ratones KO para el CRF_2R , que muestran una respuesta a corticosterona aumentada por estrés [28, 30], un fenotipo ansiogénico [28, 30], y una recuperación alterada al estrés [8, 9, 28]. La hipótesis alternativa sugiere que ambos receptores de CRF actúan de manera opuesta en los comportamientos de enfrentamiento al estrés: el CRF_1R participa en el comportamiento defensivo activo (respuestas de lucha o huida, desencadenadas por el estrés controlable o escapable) mientras que el CRF_2R es responsable del comportamiento de afrontamiento pasivo (respuestas de “congelamiento/parálisis” o supresión de la actividad en curso) y de las respuestas similares a la depresión (como la indefensión aprendida), que se desencadenan por el estrés incontrolable o ineludible (Figura 3B) [10, 22].

>> **Figura 3.** Participación de los CRF_1R y el CRF_2R en la respuesta al estrés. A) Hipótesis clásica. Plantea que el CRF_1R está involucrado en el inicio de las respuestas al estrés, y el CRF_2R en la terminación de éstas, actuando como un “receptor modulador” para amortiguar las acciones del CRF_1R . En este sentido, se ha propuesto que el CRF_1R participa en comportamientos similares a la ansiedad, conductas depresivas e ingesta de etanol, mientras que el CRF_2R media la reducción de estas respuestas. B) Hipótesis alternativa. Sugiere que los comportamientos durante el estrés mediados por el CRF_1R y el CRF_2R dependen del tipo de estresor que se presente: el CRF_1R media las respuestas a estresores controlables (es decir que pueden ser evitados o escapar de ellos), induciendo comportamientos defensivos activos como las respuestas de lucha o huida, mientras que el CRF_2R es responsable de los efectos de estresores incontrolables (estresores ineludibles o que no pueden evitarse), induciendo comportamientos de afrontamiento pasivo como la supresión de actividades o “parálisis” y comportamientos similares a la ansiedad.



El CRF y las urocortinas: más allá de la respuesta al estrés

Acciones en el metabolismo. Diversos estudios sugieren que la expresión del sistema CRF/Ucn en tejidos como el muscular, el pancreático y el adiposo, podría ser importante en la modulación de la homeostasis energética y en la regulación metabólica [9, 31]. Por ejemplo, la deficiencia de Ucn2 en el músculo esquelético de ratones aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la utilización de la glucosa; además, la Ucn2, a través del CRF_2R , reduce la fosforilación de Akt y ERK1/2



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
 - La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
 - Mínimo de muestra 60 uL.
 - Fijación de complemento:
 - Mínimo de muestra 120 uL.



CHORUSTRIO

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

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

Fijación del Complemento

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

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

inducida por insulina en cultivos primarios de células de músculo esquelético de ratón y en miotubos C2C12 [32]. También se ha sugerido la participación del CRF₂R en la modulación de los efectos de la insulina, pero el mecanismo aún no es claro. En este sentido, la estimulación del CRF₂R en células de músculo esquelético de ratón atenúa la captación de glucosa y disminuye la fosforilación en residuos de tirosinas del IRS-1 inducida por insulina, efectos que involucran a la PKA y mTOR, lo que en términos generales provoca una respuesta de resistencia a la insulina [33].

Por otra parte, la función de la Ucn3 es todavía controversial; por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa aumentan la secreción de Ucn3, incrementando la secreción de insulina y contribuyendo a largo plazo al desarrollo de resistencia a la insulina [31, 34]. Sin embargo, también se reportó que la Ucn3 está notablemente disminuida en células -pancreáticas tanto en modelos animales de obesidad y resistencia a la insulina como en pacientes diabéticos [35]. Adicionalmente, se propone que la Ucn3 participa en la liberación de somatostatina para asegurar la reducción oportuna de la secreción de insulina una vez que las concentraciones de glucosa plasmática se normalizan. Estos resultados indican que la Ucn3 es un factor clave para el control glucémico, y que su reducción durante la diabetes podría contribuir a la fisiopatología de esta enfermedad [35].

El CRF y las Ucns, así como sus receptores, se expresan en el tejido adiposo, incluidos los adipocitos blancos viscerales y subcutáneos en los humanos [36]; sin embargo, a la fecha se desconoce su función en este tejido. Estudios recientes han propuesto que el sistema Ucn2-3/ CRF₂R participa en el metabolismo energético y que, bajo condiciones de estrés, como la hipoxia, aumenta significativamente la lipólisis [37]. Por otro lado, el aumento de la actividad de la vía del CRF₂R, por mecanismos autocrinos, induce la transdiferenciación de los adipocitos blancos a adipocitos beige metabólicamente activos y promueve la diferenciación del tejido adiposo marrón, exhibiendo protección al aumento de peso inducido por una dieta alta en grasa y promoviendo la sensibilidad a la insulina (Fig. 4) [38].

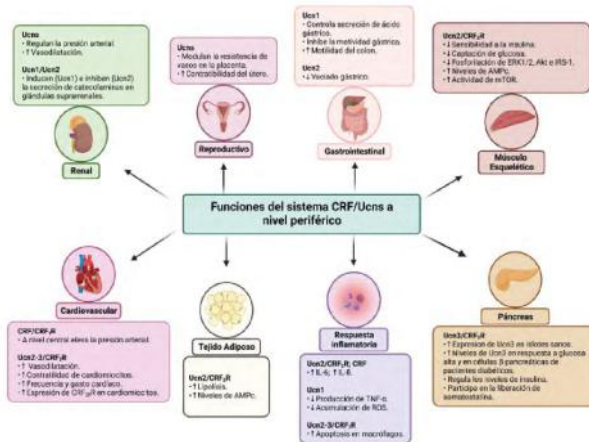
Acciones cardiovasculares. Las Ucns y sus receptores se encuentran altamente expresados

en el sistema cardiovascular, asociados a diferentes funciones como la relajación vascular, el inotropismo positivo y acciones cardioprotectoras [18, 39, 40]. Así, alteraciones en la expresión de estos péptidos y sus receptores se asocian con condiciones patológicas del sistema cardiovascular, como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica e infarto al miocardio [39].

En los vasos sanguíneos, la hiperactividad del eje HPA, que involucra la acción del CRF, se ha asociado con hipertensión arterial y enfermedades cardio-vasculares [18]. La administración central del CRF a ratas aumenta la presión arterial media (PAM) por medio del eje HPA, y la antalarmina (un antagonista del CRF1R) o el CRF₉₋₄₁- α -helicoidal (un antagonista no selectivo de los receptores de CRF) impiden el incremento de la presión arterial (PA) [18]. Se ha propuesto que la hipertensión inducida por el CRF implica disfunción microvascular y la reducción irreversible del número de nefronas por acción del cortisol. Sin embargo, también se ha mostrado que la administración periférica del CRF disminuye la PAM en ratas, efecto revertido por la administración de CRF₉₋₄₁- α -helicoidal, pero no de antalarmina. Adicionalmente, ratones KO del CRF2R mostraron elevación de la PAM basal y de la presión diastólica en comparación con ratones silvestres. Por otra parte, la administración intravenosa de Ucn2 redujo la PAM en ratas, y la astresina 2-B (un antagonista del CRF₂R) bloqueó este efecto sin modificar la PAM basal. De esta forma, los receptores a CRF ejercen un efecto bifásico en la PA: a nivel central la activación del CRF₁R eleva la PA; mientras que, a nivel periférico, la estimulación del CRF₂R causa vasodilatación (Figura. 4) [18].

>> Figura 4. Resumen de las funciones del sistema CRF a nivel central y periférico. El sistema CRF tiene una participación bien caracterizada a nivel central en la que la activación del eje HPA por CRF/ CRF₁R induce mecanismos de respuesta al estrés, y por CRF-Ucns/CRF₂R mecanismos de recuperación. A nivel periférico, los péptidos y receptores del sistema CRF están implicados en diferentes eventos: en el músculo esquelético Ucn2/ CRF₂R regulan la captación de glucosa al disminuir la activación de elementos presentes en la vía de señalización de la insulina (Akt, ERK1/2, IRS-1), probablemente a través de mTOR; en el

páncreas Ucn3/CRF₂R regulan la secreción de insulina inducida por glucosa, aunque no está claro si participa de manera directa o a través de un mecanismo de retroalimentación negativa dependiente de somatostatina; en el tejido adiposo Ucn2/CRF₂R favorecen la lipólisis en condiciones de hipoxia; CRF/CRF₁R participan en la regulación de la presión arterial al inducir vasodilatación, y Ucn2-3/CRF₂R participan en la modulación de la frecuencia y gasto cardíacos regulando la contractibilidad de los cardiomiocitos.



Mediante análisis por PCR cuantitativa, se indicó, por una parte, que el CRF₂R es uno de los GPCRs más abundantes en los cardiomiocitos de roedores adultos, mientras por otra, que existe una expresión diferencial de las isoformas y del CRF₂R en las cámaras de corazón humano, además de que la expresión del CRF₁R no resultó evidente en este tejido [18, 41]. En ensayos *in vitro*, la administración de las Ucn2 y Ucn3 aumentó significativamente la contractilidad de los cardiomiocitos de manera dependiente de la concentración, involucrando vías de señalización dependientes del segundo mensajero AMPc y de la cinasa de proteínas dependiente de Ca²⁺/calmodulina tipo II, además de inducir efectos arritmogénicos [18]. La administración de Ucn2 y Ucn3, los modelos KO del CRF₂R, y el uso de antagonistas selectivos, como la astresina 2-B, sugieren que los efectos mencionados se deben principalmente a la activación del CRF₂R (Figura 4).

Biocientífica

Línea Schep

Fácil detección por PCR en tiempo real

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

Schep Dengue Screen



Schep Flurona Type



Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST



Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex



40 ANIVERSARIO 1983-2023

#ADNdelInnovación

Conocé la línea completa de productos:

Detección del virus dengue: Schep Dengue Screen (IVD)

Monitoreo de leucemia:
Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex (IVD)
Para leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Detección de los virus SARS-CoV-2, Influenza A y B:
Schep Flurona Type (IVD)

Detección de SARS-CoV-2:
Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST (IVD)

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



Más información escanée acá:

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

¡Seguinos!



También se han investigado las posibles acciones terapéuticas de las Ucn2 en enfermedades cardio-vasculares. Se ha mostrado que la administración de Ucn2 puede reducir el área de infarto y la insuficiencia cardíaca en modelos de roedores, mientras que en ovinos la Ucn1 evitó un mayor deterioro de la disfunción cardíaca inducida por la estimulación rápida del ventrículo izquierdo. Además, la infusión intravenosa de Ucn2 en corazones normales y con insuficiencia mejoró el gasto cardíaco [43]. Sin embargo, los efectos de la activación a largo plazo del CRF₂R siguen sin ser claros. Por ejemplo, la infusión continua de Ucn2 resultó en disfunción cardíaca, mientras que los antagonistas del CRF₂R suprimieron la disfunción cardíaca crónica inducida por sobrecarga de presión, lo que sugiere que a largo plazo la Ucn2 puede tener efectos cardiotóxicos [18, 41].

El CRF y las Ucn2 en la respuesta inflamatoria. En relación con la función del CRF y las Ucn2 en la inflamación, existe evidencia experimental y clínica de la participación de estos péptidos en la regulación de efectos pro y antiinflamatorios [44].

Acciones proinflamatorias. El CRF participa indirectamente en la respuesta inmunitaria/inflamatoria del estrés al activar la secreción de GC y catecolaminas por medio del eje HPA. Además, a nivel periférico el sistema CRF participa directamente como un elemento crucial en la modulación endocrina (autocrina/paracrina) de la respuesta inflamatoria [45, 46]. En este sentido, se ha observado la expresión del sistema CRF en tejidos con procesos inflamatorios y en órganos y células del sistema inmune como el timo, el bazo y los linfocitos T [45, 46]; además, se han descrito efectos proinflamatorios de la familia del CRF en varios modelos de inflamación intestinal [47, 48]. La exposición a la toxina A de *Clostridium difficile* o al factor de necrosis tumoral- (TNF-) de células de colon humano HT-29, xenoinjertos humanos y células de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aumenta la expresión del mRNA y de la proteína del CRF₂R y de la Ucn2, mientras que la estimulación de colonocitos con Ucn2 incrementó la expresión y secreción de la interleucina-8, un poderoso quimioatrayente y activador de neutrófilos en regiones con inflamación [48]. Además, la administración intravenosa de CRF a ratas adrenalectomizadas aumentó la concentración plasmática de interleucina-6, un mediador clave de la

respuesta inflamatoria, mientras que en ratas normales se observó el efecto contrario, probablemente por activación del eje HPA y la liberación de GC, con acciones antiinflamatorias (Figura 4) [49].

Acciones antiinflamatorias: En contraste con lo antes mencionado, se ha reportado que las Ucn2 pueden ejercer efectos antiinflamatorios importantes en el organismo [50]. Por ejemplo, en biopsias gástricas de pacientes con gastritis inducida por *Helicobacter pylori*, la síntesis de Ucn1 aumenta de manera significativa durante la etapa de erradicación de *H. pylori* con mejora en la respuesta inflamatoria [51]. Además, en un modelo de inflamación sistémica inducida por lipopolisacárido, la Ucn1 suprime la producción de TNF- α de manera independiente del efecto central de la corticosterona [52]. También se evidenció que la activación del CRF₂R por las Ucn1 y Ucn2 regula la respuesta inflamatoria al promover apoptosis en macrófagos, efecto dependiente de las proteínas proapoptóticas Bad y Bax [53].

La administración de Ucn1 en el corazón de ratas diabéticas suprime, mediante la activación del CRF₂R, la respuesta inflamatoria asociada a la disfunción del miocardio y la fibrosis cardíaca [54], y elimina la respuesta proinflamatoria inducida en adipocitos maduros [36]. De manera relevante, las células del endotelio vascular humano sintetizan y secretan Ucn1 en respuesta a citocinas inflamatorias, como IFN- γ y TNF- α , y se ha planteado que esta respuesta disminuye los efectos dañinos del estrés oxidativo ya que la incubación de células HUVEC con Ucn1 suprime la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por Ang II (Figura 4) [55]. Así, se ha propuesto que, al mediar respuestas antiinflamatorias, las Ucn2 ejercen efectos cardioprotectores mediante la disminución de ROS y el aumento en la producción de NO [40].

CRF, Ucn2, estrés postraumático y COVID-19. La emergencia sanitaria a nivel mundial por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), ha alcanzado una alta tasa de mortalidad, costando, hasta el mes de abril del 2023, la vida a cerca de 7 millones de personas. Además de la sintomatología y las afecciones pulmonares y cardiovasculares reportadas en pacientes con COVID-19, se ha reportado

ISO 9001:2015

CERTIFICAMOS GESTIÓN DE CALIDAD



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

COYA
SOFTWARE



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



www.coyalab.com



www.coyasoftware.com



+54 9 342 417 2692



info@coyasoftware.com



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

que la enfermedad puede desregular al eje HPA, desarrollando una serie compleja de respuestas y desórdenes asociados al estrés que podrían condicionar el desarrollo de enfermedades mentales [56]. En este sentido, la información actual proviene de la infección provocada por la variante SARS-CoV, reportada en el año 2003 por la Organización Mundial de la Salud, identificándose entre los órganos afectados las glándulas pituitaria y suprarrenal, importantes componentes del eje HPA [57]. Asimismo, los virus han desarrollado estrategias de evasión del sistema inmune del hospedero para garantizar su replicación dentro del organismo. Una de las principales estrategias de inmunoevasión empleada por el SARS-CoV implica un mecanismo conocido como mimetismo molecular, que involucra secuencias de aminoácidos en proteínas inmunogénicas virales, como las proteínas *spike* (S) y de la envoltura (E), las cuales presentan una alta homología con secuencias de proteínas del huésped, en particular con la ACTH. Cuando el huésped produce anticuerpos contra los antígenos virales (proteínas S y E), estos anticuerpos también pueden reconocer y unirse a la ACTH del huésped, limitando la actividad del eje HPA al disminuir la producción y secreción de cortisol (hipocortisolismo) y, en general, de GC, conduciendo a insuficiencia suprarrenal [56, 58]. El hipocortisolismo se ha asociado a la persistencia de síntomas observados en pacientes post-SARS o con COVID crónico, como la apatía, el letargo, el síndrome de fatiga crónica, debilidad, fibromialgia, y anorexia [59, 60]. A pesar de lo anterior, se ha sugerido que los corticosteroides reducen los signos clínicos de los pacientes infectados con coronavirus y con insuficiencia suprarrenal, lo que conlleva a disminuir la hiperreactividad del sistema inmune [61]; sin embargo, aún existe controversia sobre su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19 ya que varios estudios indican que el tratamiento con corticosteroides puede ser perjudicial [62].

La infección viral de células humanas por SARS-CoV o SARS-CoV-2 depende de la unión de la glicoproteína viral S a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que el virus utiliza como receptor de entrada. Diferentes estudios han mostrado que la ACE2 tiene efectos en la respuesta al estrés y la ansiedad. Por ejemplo, la sobreexpresión de la ACE2 disminuye conductas sugerentes de ansiedad en ratones macho, quienes

muestran concentraciones plasmáticas reducidas de corticosterona y menor expresión hipofisaria de propiome-lanocortina (POMC, proteína precursora de la hormona estimulante de los melanocitos, MSH, de la ACTH y de la β -endorfina) [63, 64]. Adicionalmente, se observó un efecto similar cuando la ACE2 se sobreexpresó en el PVN, suprimiendo la síntesis del CRF, atenuando la actividad del eje HPA, y alterando la respuesta al estrés [65]. Por otra parte, mediante la generación de ratones transgénicos para expresar la ACE2 humana, se encontró que el bulbo olfatorio se convierte en un órgano blanco importante para la infección por SARS, conduciendo a la diseminación del virus de manera transneuronal [56, 66].

Se ha confirmado que el SARS-CoV-2 puede cruzar la barrera hematoencefálica (BH) e infectar neuronas y células gliales que expresan ACE2, lo que provoca neuroinflamación y neuropatogénesis en diferentes regiones del cerebro, incluidos el hipotálamo y la pituitaria, por lo que el eje HPA se considera un blanco directo de la infección por coronavirus [56, 58]. Lo anterior está además relacionado con el hipocortisolismo detectado en sobrevivientes de la infección viral por SARS-CoV-2 [58, 67]. De esta forma, la liberación de GC por las glándulas suprarrenales se ve severamente comprometida, así como la retroalimentación negativa dada por los GC sobre las células inmunitarias para suprimir la síntesis y liberación de citocinas, por lo que el huésped pierde protección ante los efectos perjudiciales de una respuesta inmunitaria hiperactiva (como daño tisular, autoinmunidad o choque séptico) aunado a la disminución de los niveles de ACTH provocada por una respuesta autoinmune [56].

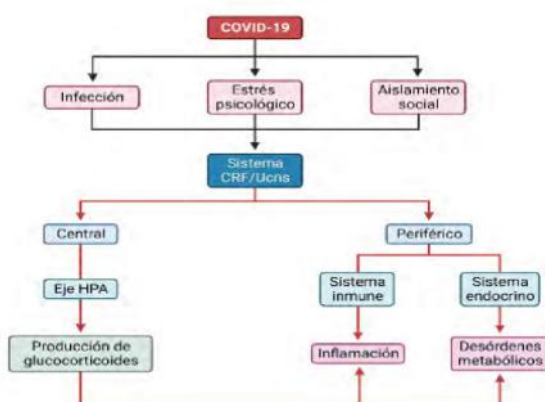
La pandemia también ha tenido un impacto negativo en la sociedad a nivel psicológico. El estrés psicológico induce la activación del eje HPA que, dependiendo de la duración, la intensidad y la capacidad de recuperación fisiológica del eje, tiene como consecuencias la ansiedad, el PTSD, depresión y alteraciones de la respuesta inmune [56, 68]. El PTSD es el resultado de la exposición a un evento traumático, y se caracteriza por un trastorno de ansiedad crónico, que implica varios sistemas de neurotransmisión como el noradrenérgico, serotoninérgico, cannabinoide, opioide y el eje HPA [69]. El PTSD también puede ser consecuencia del hipocortisolismo detectado en pacien-

tes post-SARS o con COVID crónico o extendido, ya que niveles plasmáticos bajos de cortisol son un rasgo característico del PTSD [56, 67].

Sin duda, la infección por SARS-CoV-2 es altamente estresora y ha afectado de manera significativa la salud física y mental de los pacientes a través de la desregulación de la respuesta al estrés, impactando directamente en la homeostasis endocrina del organismo. Alteraciones en las respuestas inmune, metabólica y mental, son atribuidas a desórdenes en el sistema CRF y el eje HPA (Figura 5). Estos sistemas son los principales reguladores de la homeostasis cuando ésta se ve amenazada o alterada, por lo que adquiere relevancia continuar el estudio del sistema CRF y el eje HPA para profundizar su comprensión y desarrollar nuevos tratamientos dirigidos a este sistema neuroendocrino.

>> **Figura 5.** Relación entre la regulación central y periférica del sistema CRF en las impli

caciones derivadas del COVID-19. Los factores estresantes, como la infección por SARS-CoV-2, y los problemas mentales provenientes de la pandemia por COVID-19, afectan el sistema CRF provocando desórdenes metabólicos e inflamatorios por alteración de la concentración plasmática de corticosteroides, consecuencia de la desregulación del eje HPA. A nivel autocrino/paracrino, el sistema del CRF podría tener efectos reguladores en las alteraciones inflamatorias y desórdenes metabólicos.



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

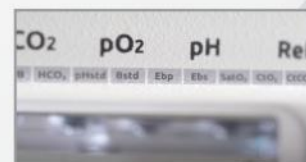
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10"



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.ar info@aadee.com.ar [company/aadee-s.a](https://company.aadee-s.a)

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



>>> CONCLUSIONES

Esta revisión aborda la función crítica del sistema CRF en el SNC y en tejidos periféricos como mediador clave de las respuestas al estrés. El estudio del sistema CRF ha adquirido un interés creciente debido a su participación en una amplia gama de eventos metabólicos, proinflamatorios, antiinflamatorios y conductuales. La amplia diversidad de respuestas moduladas por el CRF y las Ucns sugiere la existencia de numerosos mecanismos reguladores activados a diferentes niveles en el organismo, muchos de los cuales aún no se conocen en su totalidad.

Gran parte de la comprensión de las acciones del CRF y las Ucns se debe a estudios con animales modificados genéticamente para eliminar estos péptidos o sus receptores, y antagonistas de los CRF₁R/CRF₂R. Sin embargo, aún no se conocen totalmente las respuestas autocrinas y paracrinas de las Ucns a nivel molecular, por lo que son necesarios modelos fisiológicos que proporcionen más información sobre la función de estos sistemas en el organismo.

Un ejemplo destacado de un área de investigación en evolución es el impacto de las secuelas del COVID-19, en donde es necesario determinar si los niveles de cortisol se ven afectados en pacientes que han experimentado esta enfermedad. Existe evidencia de que en individuos expuestos a estrés severo o que padecen trastornos relacionados con el estrés (inducido por agentes etiológicos), la secreción de cortisol puede estar disminuida en lugar de aumentada a largo plazo, a causa de alteraciones en los mecanismos reguladores del eje HPA.

Finalmente, las investigaciones futuras del sistema CRF/Ucns se deben enfocar en conocer cómo se modulan las respuestas autocrinas y paracrinas en tejidos periféricos en condiciones fisiológicas, y contrastarse bajo condiciones patológicas. Uno de los campos clave de estudio son las alteraciones metabólicas, en donde es necesario conocer las implicaciones del CRF/Ucns particularmente a nivel cardiovascular en condiciones del síndrome metabólico. Por otra parte, se han iniciado estudios para determinar la posible participación de las Ucns y los CRF₂Rs, en particular la variante 2, en la fisiopatología del cáncer bajo

condiciones de estrés crónico, lo cual podría vincularse con el estudio de la función del estrés en el desarrollo del cáncer.

>>> AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Cinvestav, por el apoyo recibido (JAO-R) y al CONAHCyT por las becas otorgadas (DEC-V, CVU:1002080 y CDJ-Q,

CVU:1002001) y por el apoyo al proyecto No. 167673 (aJAO-R). También dan las gracias al Dr. José Antonio Gilberto Arias Montaña por la revisión crítica y sugerencias para la mejora del texto.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

>>> REFERENCIAS

1. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(7):374-381.
2. Dai S, Mo Y, Wang Y, Xiang B, Liao Q, Zhou M, et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol.* 2020;10.
3. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(20):11696-11701.
4. Olivares-Reyes AJ, Hauger RL. Señalización y Estrés: Mecanismos de Acción y Regulación del Factor Liberador de Corticotropina. 2012. En: 7º Congreso de Biología Oral. México, D. F.: Buena Onda; [11-21].
5. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci.* 2018;12.
6. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth(MA)2000.
7. Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature.* 1983; 305(5932):325-327.
8. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin- Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiol Rev.* 2018; 98(4):2225-2286.
9. Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors- Mediators of the Central Stress Response. *Curr Mol Pharmacol.* 2018; 11(1):4-31.
10. Hauger R, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg F. Corticotropin Releasing Factor (CRF) Receptor Signaling in the Central Nervous System: New Molecular Targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006; 5(4):453-479.
11. Stengel A, Taché YF. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med.* 2010; 235:1168-1178.
12. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8(4):383-395.
13. Vuppalladhadiam L, Ehsan C, Akkati M, Bhargava A. Corticotropin-



El alcance de Montebio SRL. está creciendo...

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

Nuestros test rápidos MONTEBIO® son ahora CELEREST®.

 CELEREST

MERCK

Control lab
Codo con codo contigo

SIEMENS

MEDCAPTAIN

 SD BIOSENSOR

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

- Releasing Factor Family: A Stress Hormone-Receptor System's Emerging Role in Mediating Sex-Specific Signaling. *Cells*. 2020; 9(4):839.
14. Halmos G, Dobos N, Juhasz E, Szabo Z, Schally AV. Hypothalamic Releasing Hormones. In: Litwack G, editor. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*: Academic Press; 2020. p. 43-68.
 15. Squillaciotti C, Pelagalli A, Liguori G, Mirabella N. Urocortins in the mammalian endocrine system. *Acta Vet Scand*. 2019; 61(1):46.
 16. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin. *Peptides*. 2004; 25(10):1745-1749.
 17. Calderón-Sánchez EM, Falcón D, Martín- Bórnez M, Ordoñez A, Smani T. Urocortin Role in Ischemia Cardioprotection and the Adverse Cardiac Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12115.
 18. Takefuji M, Murohara T. Corticotropin- Releasing Hormone Family and Their Receptors in the Cardiovascular System. *Circ J*. 2019; 83(2):261-266.
 19. Balogh B, Vecsernyés M, Stayer-Harci A, Berta G, Tarjányi O, Sétáló G. Urocortin stimulates the ERK1/2 signaling pathway and the proliferation of HeLa cells via CRF receptor 1. *FEBS Open Bio*. 2023.
 20. Henckens MJAG, Deussing JM, Chen A. Chapter 16 - The role of the CRF-urocortin system in stress resilience. In: Chen A, editor. *Stress Resilience*: Academic Press; 2020. p. 233-256.
 21. Vasconcelos M, Stein DJ, Gallas-Lopes M, Landau L, De Almeida RMM. Corticotropin- releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience. *Trends Psychiatry Psychother*. 2020; 42(2):195-206.
 22. Hauger RL, Risbrough V, Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM. Role of CRF Receptor Signaling in Stress Vulnerability, Anxiety, and Depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179(1):120-143.
 23. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Braun S, Hernandez-Aranda J, Hudson CC, Gutknecht E, et al. Desensitization of human CRF2(a) receptor signaling governed by agonist potency and β arrestin2 recruitment. *Regul Pept*. 2013; 186:62-76.
 24. Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Hudson CC, Flores-Vega F, Dautzenberg FM, Hauger RL. Carboxyl-terminal and intracellular loop sites for CRF1 receptor phosphorylation and β -arrestin-2 recruitment: a mechanism regulating stress and anxiety responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(1):R209-R222.
 25. Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G Protein-Coupled Receptor Kinases and Arrestins During Receptor Desensitization. *Mol Pharmacol*. 2003; 63(1):9-18.
 26. Moore CAC, Milano SK, Benovic JL. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *Annu Rev Physiol*. 2007; 69:451-482.
 27. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(6):574-588.
 28. Henckens MJ, Deussing JM, Chen A. Region- specific roles of the corticotropin-releasing factor- urocortin system in stress. *Nat Rev Neurosci*. 2016; 17(10):636-651.
 29. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM, Lohr JB, Braun S, Oakley RH. Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):705-714.
 30. Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, et al. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature Genetics*. 2000; 24(4):410-414.
 31. Kuperman Y, Chen A. Urocortins: emerging metabolic and energy homeostasis perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19(4):122-129.
 32. Chen A, Brar B, Choi CS, Rouso D, Vaughan J, Kuperman Y, et al. Urocortin 2 modulates glucose utilization and insulin sensitivity in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103(44):16580-16585.
 33. Chao H, Li H, Grande R, Lira V, Yan Z, Harris TE, et al. Involvement of mTOR in Type 2 CRF Receptor Inhibition of Insulin Signaling in Muscle Cells. *Molecular Endocrinology*. 2015; 29(6):831-841.
 34. Li C, Chen P, Vaughan J, Lee KF, Vale W. Urocortin 3 regulates glucose-stimulated insulin secretion and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(10):4206-4211.
 35. Van Der Meulen T, Donaldson CJ, Cáceres E, Hunter AE, Cowing-Zitron C, Pound LD, et al. Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nat Med*. 2015; 21(7):769-776.
 36. Dermitzaki E, Liapakis G, Androulidaki A, Venihaki M, Melissas J, Tsatsanis C, et al. Corticotrophin-Releasing Factor (CRF) and the Urocortins Are Potent Regulators of the Inflammatory Phenotype of Human and Mouse White Adipocytes and the Differentiation of Mouse 3T3L1 Pre-Adipocytes. *PLoS ONE*. 2014; 9(5):e97060.
 37. Xiong Y, Qu Z, Chen N, Gong H, Song M, Chen X, et al. The local corticotropin-releasing hormone receptor 2 signalling pathway partly mediates hypoxia-induced increases in lipolysis via the cAMP-protein kinase A signalling pathway in white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 392(1-2):106-114.
 38. Lu B, Diz-Chaves Y, Markovic D, Contarino A, Penicaud L, Fanelli F, et al. The corticotrophin- releasing factor/urocortin system regulates white fat browning in mice through paracrine mechanisms. *Int J Obes*. 2015; 39(3):408-417.
 39. Diaz I, Smani T. New insights into the mechanisms underlying vascular and cardiac effects of urocortin. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11(4):457-464.
 40. Popov SV, Prokudina ES, Mukhomedzyanov AV, Naryzhnaya NV, Ma H, Zurmanova JM, et al. Cardioprotective and Vasoprotective Effects of Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortins: Receptors and Signaling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021; 26(6):575-584.
 41. Tsuda T, Takefuji M, Wettschureck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, et al. Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 2017; 214(7):1877-1888.
 42. Monteiro-Pinto C, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Cardiovascular Effects of Urocortin- 2: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019; 33(5):599-613.
 43. Chatzaki E, Kefala N, Drosos I, Lalidou F, Baritaki S. Do urocortins have a role in treating cardiovascular disease? *Drug Discovery Today*. 2019; 24(1):279-284.
 44. Gravanis A, Margioris AN. The corticotropin- releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2005; 12(13):1503-1512.
 45. Vecsernyés M, Kovács KJ, Tóth BE, Welke L, Nagy GM. New Aspects of the Immunoregulation by the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis. *Adv Neuroimmune Biol*. 2012; 3:287-295.
 46. Nezi M, Mastorakos G, Mouslech Z. Corticotropin Releasing Hormone And The Immune/Inflammatory Response: MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2015 2000.
 47. Im E. Multi-facets of Corticotropin-releasing Factor in Modulating Inflammation and Angiogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21(1):025-032.
 48. Moss AC, Anton P, Savidge T, Newman P, Cheifetz AS, Gay J, et al. Urocortin II mediates pro- inflammatory effects in human colonocytes via corticotropin-releasing hormone receptor 2. *Gut*. 2007; 56(9):1210-1217.
 49. Baigent SM. Peripheral corticotropin-releasing hormone and urocortin in the control of the immune response. *Peptides*. 2001; 22(5):809-820.
 50. Gonzalez-Rey E, Delgado M. Anti- inflammatory neuropeptide receptors: new therapeutic targets for immune disorders? *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28(9):482-491.
 51. Chatzaki E, Charalampopoulos I, Leontidis C, Mouzas IA, Tzardi M, Tsatsanis C, et al. Urocortin in Human Gastric Mucosa: Relationship to Inflammatory Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(1):478-483.
 52. Agnello D, Bertini R, Sacco S, Meazza C, Villa P, Ghezzi P. Corticosteroid-independent inhibition of tumor necrosis factor production by the neuropeptide urocortin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998; 275(5):E757-E762.
 53. Tsatsanis C, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I,

Spieß J, Gravanis A, et al. Urocortin 1 and Urocortin 2 induce macrophage apoptosis via CRFR2. *FEBS Lett.* 2005; 579(20):4259-4264.

54. Liu X, Liu C, Li J, Zhang X, Song F, Xu J. Urocortin attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats via the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Endocr Res.* 2016; 41(2):148-157.

55. Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, et al. Endothelial Urocortin Has Potent Antioxidative Properties and Is Upregulated by Inflammatory Cytokines and Pitavastatin. *J Vasc Res.* 2006; 43(2):131-138.

56. Steenblock C, Todorov V, Kanczkowski W, Eisenhofer G, Schedl A, Wong M-L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(8):1611-1617.

57. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; 203(2):622-630.

58. Bellastella G, Cirillo P, Carbone C, Scappaticcio L, Maio A, Botta G, et al. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines.* 2022; 10(11):2855.

59. Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV. *Postgrad Med J.* 2020; 96(1137):412-416.

60. Yavropoulou MP, Tsokos GC, Chrousos GP, Sfikakis PP. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. *Clin Immunol.* 2022; 245:109133.

61. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, et al. High-Dose Pulse Versus Non pulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(12):1449-1456.

62. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med.* 2006; 3(9):e343.

63. De Kloet AD, Cahill KM, Scott KA, Krause EG. Overexpression of angiotensin converting enzyme 2 reduces anxiety-like behavior in female mice. *Physiol Behav.* 2020; 224:113002.

64. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochem Res.* 2019; 44(6):1323-1329.

65. Wang LA, De Kloet AD, Smeltzer MD, Cahill KM, Hiller H, Bruce

EB, et al. Coupling corticotropin-releasing-hormone and angiotensin converting enzyme 2 dampens stress responsiveness in male mice. *Neuropharmacology.* 2018; 133:85-93.

66. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15):7264-7275.

67. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol.* 2005; 63(2):197-202.

68. Rajkumar RP. Harnessing the Neurobiology of Resilience to Protect the Mental Well-Being of Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol.* 2021; 12(745):1-15.

69. Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A. Recent Progress in Understanding the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *CNS Drugs.* 2013; 27(3):221-232.

DIAGNOS MED S.R.L. 

**NUEVOS KITS BUHLMANN LABORATORIES AG ADAPTABLES
A MÚLTIPLES PLATAFORMAS KITS TURBIDIMÉTRICOS, POR ELISA,
CITOMETRÍA DE FLUJO, PARA DIFERENTES ÁREAS.**

PRODUCTOS DISPONIBLES:

CALPROTECTINA, ELASTASA, ACE, GANGLIOSIDOS,
MAG, GM1, BASOFILOS, ALERGENOS

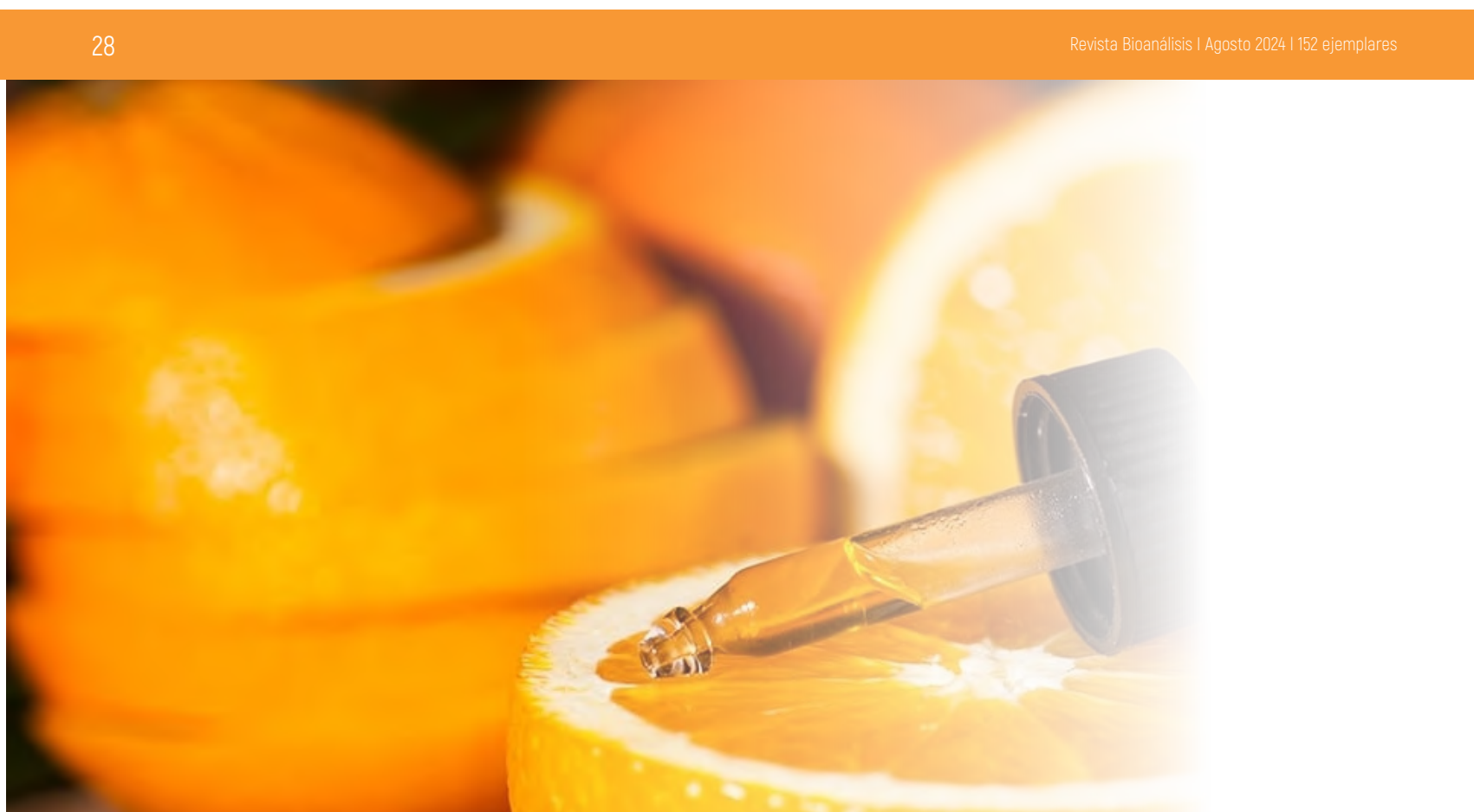
www.buhlmannlabs.ch

PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

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



 **BÜHLMANN**



Beneficios del uso de vitamina C en el paciente séptico: ¿qué tanto la apoya la evidencia esta indicación?

>>> Este artículo de revisión explora cómo la evidencia científica respalda el uso de esta vitamina en el tratamiento de la sepsis, analizando su impacto en la salud y el bienestar de los pacientes.

>>> AUTORES

Vanesa Arana-Restrepo¹, Mayra A. González-Güiza², Jose M. Cotes-Rodríguez³, María F. Aristizábal-Robayo⁴, Juan F. Thyme-Arias³, Carlos A. Cardona-Jaramillo⁵, Leydi I. A. Ortiz-Sierra⁶, Michael G. Ortega-Sierra⁷

1 Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

2 Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

3 Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia. 4 Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

5 Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

6 Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Bogotá, Colombia.

7 Departamento de Neurocirugía, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado - Hospital Central Antonio María Pineda, Barquisimeto, Venezuela.

>>> CORRESPONDENCIA

mortegas2021@gmail.com

Fuente: Rev. Peru. Investig. Salud. 2024; 8(1): 1-7. <https://doi.org/10.35839/repis.8.1.1892>

>>> RESUMEN

Objetivo: resumir y analizar la evidencia más reciente sobre el efecto de la administración de vitamina C en el paciente con sepsis.

Métodos: revisión narrativa. Se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando los términos de



VISITECT® CD4 ADVANCED DISEASE

Test rápido

En las personas que viven con HIV, el CD4 sigue siendo la mejor medida del estado inmunitario.

La identificación temprana de los niveles de células T CD4+, salva vidas.



VISITECT® CD4 Advanced Disease

es un ensayo de flujo lateral rápido, de lectura visual, a partir de una pequeña gota de sangre que informa si el nivel del paciente está por debajo de 200 células T CD4+/ μ L.

VISITECT® CD4 Advanced Disease es la solución perfecta para realizar pruebas de CD4 el mismo día en entornos descentralizados.



CROMOION
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

Oporto 6125 (C1408CEA) | Buenos Aires - Argentina | Tel.: (5411) 4644-3205/3206 Líneas rotativas | Fax: (5411) 4643-0150
E-Mail: reporte@cromoion.com | www.cromoion.com



búsqueda “Vitamina C” y “Sepsis”, además de sinónimos, los cuales fueron combinados con los operadores “AND” y “OR”, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science, y MEDLINE.

Resultados: basados en los últimos estudios celulares y moleculares, se ha evidenciado que la vitamina C posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, y microbicidas, pudiéndose obtener cierto beneficio de su uso en sepsis. Mientras algunos ensayos controlados aleatorizados han encontrado un incremento del riesgo de hasta el 20% de morir o presentar falla orgánica persistente, otros han observado una disminución de la mortalidad de hasta un 40%, además de la estancia hospitalaria y duración de ventilación mecánica.

Conclusión: a la fecha, la evidencia es heterogénea respecto al posible beneficio en el uso de vitamina C intravenosa como terapia sola o combinada en el manejo del paciente con sepsis o shock séptico. Mientras los ensayos controlados aleatorizados parecieran demostrar ausencia de beneficio, principalmente respecto a mortalidad o persistencia de falla orgánica a los 28 días, algunos meta-análisis tienden a mostrar una reducción del riesgo de muerte. Por lo tanto, sigue faltando evidencia que amplíe este panorama.

Palabras clave: ácido ascórbico, sepsis, cuidados críticos, terapéutica, literatura de revisión como asunto (Fuente: DeCS BIREME).

>>> INTRODUCCIÓN

La sepsis, es una de las condiciones que genera mayor carga de enfermedad a nivel global, en términos de morbilidad, mortalidad y costos en salud; estimándose una supervivencia de incluso máximo el 50% en algunas regiones, donde predominan países de bajos y medianos ingresos(1-3). Pero no solo esto, secundario a intervenciones o una prolongada estancia hospitalaria, esta entidad puede disminuir considerablemente la capacidad funcional de un individuo, y afectar considerablemente su calidad de vida y la de su núcleo familiar(4). Para su manejo, existen numerosos factores a considerar, como lo puede ser la dinámica y evolución microbiana, así como la farmacorresistencia(5). Es por esto, que la investigación en tratamiento complementarios que acompañen el es-

quema terapéutico antibiótico primario, es esencial para conseguir un desenlace favorable(6).

El ácido ascórbico o también llamada vitamina C, es un compuesto estudiado desde hace más de 20 años, y relacionado con la prevención y cura de algunas enfermedades(7). Se plantea que tiene un potente efecto promotor del sistema inmune, antiinflamatorio y antimicrobiano, el cual podría tener el potencial de favorecer algunas terapias primarias(8). En sepsis, se ha postulado que cumple diversos roles, como por ejemplo la modulación y regulación al alza de la síntesis y metabolismos de sustratos que permiten mejorar la respuesta inmunológica, así como la actividad enzimática de la glucosa, células hemáticas y de antioxidantes(9). Pero, adicionalmente, en casos donde existe deficiencia de este nutriente, se generan condiciones que pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad del paciente con sepsis(10,11). La evidencia clínica a la fecha ha sido controversial, encontrándose estudios que soportan el uso de la vitamina C, tanto como terapia primaria como complementaria en sepsis, mientras que otros han demostrado mayor riesgo de falla orgánica y de muerte. Muy recientemente, un estudio reportó resultados que podrían proveer una respuesta mucho más amplia, para la toma de decisiones sobre el uso de este compuesto en sepsis(12).

Basados en la necesidad de reconocer la sepsis como una prioridad de la salud global, así como en la exigencia de obtener una herramienta terapéutica complementaria que apoye el manejo de la sepsis y sus complicaciones(5,6), y de la ausencia de literatura en habla hispana sobre este tópico, el objetivo de esta revisión consiste en resumir y analizar la evidencia más reciente sobre el efecto de la administración de vitamina C en el paciente con sepsis.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando los términos de búsqueda “Vitamina C” y “Sepsis”, además de sinónimos, los cuales fueron combinados con los operadores “AND” y “OR”, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science, y MEDLINE. Se incluyó cualquier artículo disponible a texto completo, que evaluara el efecto de la administración intravenosa de vita-

mina C en el contexto del paciente con sepsis o choque séptico, dándole prioridad a estudios originales y revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se incluyeron artículos publicados hasta el año 2023. Se identificaron un total de 75 artículos potencialmente relevantes, haciéndose revisión del título y resumen de todos, de los cuales se incluyeron finalmente 43 artículos. Los estimados y cálculos encontrados, se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o hazard ratio (HR)

>>> RESULTADOS

Mecanismos celulares y moleculares relacionados al efecto de la vitamina C en estados sépticos

La vitamina C, es un nutriente obtenido de la dieta, esencial para el metabolismo celular y

regulación de procesos homeostáticos intracelulares(13,14). La función biológica de este compuesto, depende de su estructura molecular, las cuales pueden ser tres: monoanión ascorbato (AscH⁻), radical ascorbato (Asc^{•-}), y dihidroascorbato (DHA)(15). Lo anterior, le confiere a este compuesto su propiedad molecular multifuncional, para servir como cofactor enzimático, antioxidante, antiinflamatorio, regulador epigenético y de la biología de células madre y, además, verse involucrado íntimamente en la regeneración tisular, fertilidad, aterosclerosis, cáncer, diabetes, inmunidad, desordenes neurodegenerativos, y el metabolismo del hierro (13-17).

Relacionado a los estados sépticos, las propiedades antiinflamatoria y antioxidante, probablemente sean las más importante, debido a su participación en las vías de señalización de radicales libres/especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS), del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), y el factor nuclear κB (NF-κB)(13,15). Basados en las descripciones

Micropipetas Axypet[®] mono y multicanal

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

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

AXYGEN CORNING



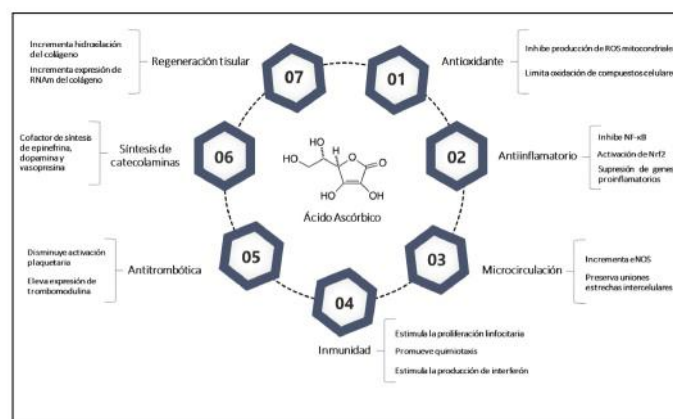
fisiopatológicas más recientes, la sepsis es un estado severo y persistente de desregulación inflamatoria, acompañado de estrés oxidativo y daño tisular, causante de lesión multiorgánica(16,17). Entonces, para llegar a este estado, es indispensable la participación de células inflamatorias, la producción de ROS mitocondriales, activación de NF- κ B, y supresión de Nrf2(18).

Estudios celulares, han encontrado que la vitamina C tiene la capacidad de controlar la producción de ROS y proteger a la célula del daño oxidativo, sobre todo, en estados donde existe una acumulación significativa de este compuesto a nivel mitocondrial(19-22). Esto, se podría explicar por la inhibición de la subunidad p47 de la nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADPH) oxidasa, secundario a la activación de la vía quinasa Janus 2/transductor de señal y activador de la transcripción 1/factor regulador de interferón 1 (Jak2/Stat1-IRF1), inducida por daño celular y expresión de proteínas proinflamatorias(18-21). También, la vitamina C actúa como cofactor en la conversión de α -tocoferol y coenzima Q, los cuales son compuestos con una fuerte actividad antioxidante a nivel celular(15). Por su parte, la activación de la vía de señalización citoprotectora Nrf2, juega un rol fundamental en la atenuación de inflamación en estados de injuria sistémica, como lo puede ser la sepsis, por medio de la supresión de genes proinflamatorios y del NF- κ B(13)(Figura 1).

En el shock séptico, donde predomina la respuesta vasodilatadora y se puede presentar una lesión severa a nivel orgánico por alteración de la microcirculación, la vitamina C podría contribuir significativamente por medio del incremento en los niveles de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y promueve la persistencia de los complejos de adhesión celular de uniones estrechas a nivel del endotelio, para intentar regular el tono vascular(15,22,23). Así mismo, podría proteger de ambientes protrombóticos, ocasionando una disminución en la activación plaquetaria y expresión del factor tisular, y promoviendo la trombosmodulina (14,24). Igualmente, actúa como cofactor en la síntesis de dopamina, epinefrina y vasopresina, manteniendo la respuesta adrenérgica y, por consiguiente, un gasto cardiaco suficiente para el control de la presión arterial media(25,26). En simultáneo, incluso puede participar en la regeneración tisular al producir la hidroxilación de procolágeno

e incrementar la expresión de RNAm de colágeno.

>> **Figura 1.** Resumen de mecanismos celulares y moleculares relacionados a la multifuncionalidad biológica del ácido ascórbico, con potencial benéfico en el paciente séptico. eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; NF- κ B: el factor nuclear κ B; Nrf2: factor nuclear eritroide 2; RNAm: ácido ribonucleico mensajero; ROS: especies reactivas de oxígeno. Fuente: autores.



Entre estos y otros mecanismos, se puede observar que, en teoría, el ácido ascórbico produce un efecto favorable a nivel celular y molecular, a través del control del ambiente oxidativo, inflamatorio y protrombótico, que genera complicaciones significativas en el paciente séptico y, que dificultan su manejo terapéutico y de soporte(27). Pero, el restablecimiento de la función mitocondrial y la microcirculación, podrían ser dos de los mecanismos promotores esenciales, que explicarían un potencial beneficio en la administración de la vitamina C en este grupo de pacientes.

Evidencia clínica sobre el efecto de la administración de vitamina C sobre la sepsis

Algunos autores plantean que, para conseguir la actividad microbicida con el ácido ascórbico, debe utilizarse un régimen a altas dosis, para conseguir, sobre todo, una regulación de la actividad neutrofílica(28). Respecto a la evidencia clínica más reciente sobre el efecto de la vitamina C en pacientes con sepsis y/o shock séptico, se encuentran resultados heterogéneos, que dependen de la población estudiada, dosificación y desenlaces evaluados(29-37).

Labani-Motlagh et al(29) ejecutaron un ensayo controlado aleatorizado doble ciego en

NUEVA GENERACIÓN

Sistemas integrales para química clínica, inmunturbidimetría e ionogramas



cmSERIES

AVANZA AL SIGUIENTE NIVEL

- » Diferentes modelos disponibles: desde 150 test/hora hasta 420 test/hora
- » Fluidez y velocidad en el trabajo. Tecnología Host Query (HL7)
- » Exclusiva línea de reactivos dedicados con código de barras.

INCLUYE LICENCIA

QUALIS
INTERLAB



Software de sistema para el control de calidad interno e interlaboratorial

Consulte con su asesor comercial:
marketing@wiener-lab.com

 Wiener lab.

 Wiener lab Group

 @Wienerlabgroup

 **Wiener lab.**

www.wiener-lab.com

una población iraní, que se encontraba infectada por el virus del SARS-Cov 2 y, que adicionalmente desarrollaron la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En estadios tempranos de enfermedad moderada a severa, se administró a 37 individuos una dosis de 12 g/24 horas de vitamina C intravenosa, comparándose con grupo placebo (n=37) por 4 días. Como desenlace principal, se evaluó la diferencia entre el puntaje del score *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA) al día cero, tres y cinco. Los autores evidenciaron un menor puntaje en los primeros tres días ($p=0,57$), con descenso en los últimos dos días ($p=0,12$). Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, incluso, para la mortalidad a 28 días ($p=0,95$)(29). Brown et al(30) realizaron un meta-análisis donde estudiaron el posible rol de la vitamina C sobre la sepsis, incluyendo 11 ensayos controlados aleatorizados y siete estudios prospectivos con un total de 4078 individuos, reportando que no existió beneficio alguno en el uso de esta terapia comparado con placebo en cuanto a mortalidad (OR 0,92; IC 95%: 0,78 a 1,09; $p=0,34$), duración de ventilación mecánica (DM -1,75; IC 95%: -9,99 a 6,48; $p=0,6$), estancia hospitalaria (DM -0,77; IC 95%: -4,67 a 3,12; $p=0,69$) o duración con vasopresores (DM -0,89; IC 95%: -2,23 a 0,46; $p=0,18$)(30). Williams Roberson et al(31) llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado donde evaluaron el impacto de la combinación de tiamina, vitamina C e hidrocortisona sobre desenlaces funcionales, cognitivos y psicológicos en 213 supervivientes (n=108 en grupo intervención vs. n=105 en grupo control) de sepsis a 30 días. Al grupo intervención, se le administró 1,5 g de vitamina C, 100 mg de tiamina y 50 mg de succinato de hidrocortisona cada 6 horas por 4 días, comparado con placebo. Se demostró que el grupo intervención obtuvo un menor puntaje de memoria inmediata (OR ajustado 0,49; IC 95%: 0,26 – 0,89), mayor probabilidad de estrés postraumático (OR ajustado 3,51; IC 95%: 1,18 – 10,40), y menor probabilidad de recibir cuidado en salud mental (OR ajustado 0,38; IC 95%: 0,16 – 0,89). Adicionalmente, no existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto a desenlaces funcionales(31). Entonces, los autores concluyeron que la administración de vitamina C no mejoró o empeoró ciertos desenlaces en este grupo de pacientes.

Por su parte, el ensayo CITRIS-ALI(32) evaluó el efecto de la infusión de vitamina C sobre

la falla orgánica, biomarcadores de inflamación y lesión vascular en 167 pacientes (n=84 en grupo intervención vs. n=83 grupo control) con sepsis. El régimen, consistía en 50 mg/kg en dextrosa al 5% vs. dextrosa solamente. Como desenlace primario, se evaluó el cambio del score SOFA de base y a los 4 días, además de los valores de proteína C reactiva y trombomodulina. Respecto al desenlace primario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (DM -0,10; IC 95%: -1,23 a 1,03; $p=0,86$), y ni tampoco sobre los biomarcadores de proteína C reactiva (DM 7,94 $\mu\text{g/mL}$; IC 95%: -8,2 a 24,11; $p=0,33$) y trombomodulina (DM 0,69 ng/mL; IC 95%: -2,8 a 4,2; $p=0,70$)(32). Un reanálisis bayesiano muy reciente, que evaluó la mortalidad a 28 días con el uso de este compuesto en paciente sépticos, a dosis de 50 mg/kg cada 6 horas por 4 días vs. placebo, evidenció que a aquellos pacientes que se les administró el ácido ascórbico, tuvieron hasta un 20% de mayor riesgo de morir o presentar falla orgánica persistente (IC 95%: 1,04 – 1,39)(33). Entonces, hasta este punto la evidencia pareciera estar en contra del uso de la vitamina C, por asociarse principalmente a desenlaces negativos, principalmente muerte o falla orgánica a los 28 días.

A pesar de lo anterior, meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados, como el ejecutado por Martimbianco et al(34), quienes incluyeron 20 estudios con un total de 214 individuos, demostraron que el uso de vitamina C podría reducir la muerte por cualquier causa a los 28 días hasta en un 40% (IC 95%: 0,45 a 0,80), sin diferencias entre los distintos regímenes (vitamina C sola o combinada con tiamina e hidrocortisona) o efectos adversos comparado con placebo(34). Otro meta-análisis, que consistió en una actualización de la evidencia hasta el año 2023(35), y que incluyó 18 ensayos con un total de 3364 individuos, puntualmente encontró una reducción en el score SOFA a los 3 – 4 días (DM -0,62; IC 95%: -1,0 a -0,25; $p=0,001$), así como disminución en el uso de vasopresores (DM -15,07; IC 95%: -21,59 a -8,55; $p < 0,00001$) en el grupo intervención. Aunque de forma global no se demostró una reducción de la mortalidad ($p=0,14$), al hacer un análisis por sub-grupo, se observó que aquellos a los que se les administró 25 – 100 mg/kg/24 horas, tuvieron hasta un 20% menor probabilidad de morir (IC 95%: 0,65 a 0,97; $p=0,03$); pero, así mismo reportaron que hubo aproximadamente el doble de probabilidad en la presentación

de eventos adversos (IC 95%: 1,06 a 3,68; $p=0,03$)(35). Hung et al(36) llevaron a cabo un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados, pero esta vez con un análisis secuencial, incluyendo 12 estudios con un total de 1712 individuos, demostrando que la administración de vitamina C intravenosa redujo el riesgo global de muerte hasta en un 24% (IC 95%: 0,6 a 0,97, $p=0,02$, $I^2=36\%$), pero, el análisis por sub-grupos encontró esta asociación solo en los casos donde se usó bajas dosis de vitamina C (RR 0,72; $p=0,03$). Adicionalmente, se encontró un beneficio en la duración de ventilación mecánica (DM -37,75 horas) y de la estancia hospitalaria (DM -47,29 horas)(36). Finalmente, el análisis secuencial determinó que es necesario disponer de mayor evidencia para poder verificar este efecto, lo que se considera la principal limitante en la actualidad. Pero, aunque los ensayos analizados al comienzo demostraron una tendencia desfavorable en el uso de este compuesto, los meta-análisis muestran resultados totalmente contrarios.

Uno de los últimos ensayos publicados, fue el realizado por Lamontagne et al(12), quienes con el mismo objetivo, reclutaron a 872 individuos para evaluar el efecto de la administración de 50 mg/kg cada 6 horas hasta por 4 días de vitamina C vs. placebo en estados sépticos. Como desenlace primario, al igual que muchos de los estudios previos, se analizó la mortalidad o persistencia de falla orgánica a los 28 días. Los investigadores observaron un incremento del riesgo de muerte y falla orgánica a los 28 días hasta del 17% (IC 95%: 0,98 a 1,40) y 30% (IC 95%: 0,83 a 2,05), aunque se puede evidenciar que son resultados no significativos, y la misma tendencia, ocurrió en otros desenlaces como biomarcadores, calidad de vida, etc (12). En este orden de ideas, la evidencia es heterogénea en cuanto a los resultados, lo cual se podría explicar por la diversidad en la dosificación, población estudiada, y forma de medir los desenlaces. No se puede afirmar que existe un beneficio preciso con el uso de esta terapia en sepsis, a pesar de que la mayoría de meta-análisis demuestran que si podría



MA3



LABORATORIO ACREDITADO

Símbolo de Garantía de Calidad

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

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

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



existir, sobre todo en la reducción de mortalidad, toda vez que los ensayos son inconclusos.

Últimamente, se habla de la inclusión de los niveles de vitamina C en plasma en los scores que evalúan riesgo nutricional (vNUTRIC), como posible predictor precoz de resistencia bacteriana, reportándose resultados prometedores. Posiblemente, la multidrogorresistencia sea un factor confusor a considerar en futuros estudios, y el uso de vitamina C este vinculado a desenlaces relacionados a este factor(37).

Perspectivas futuras

Aún, existen muchos interrogantes sobre el uso de compuesto con actividad biológica multifuncional en sepsis, como la vitamina C. Algunos autores llaman la atención sobre la heterogeneidad de la evidencia, principalmente con el uso de fluidoterapia restrictiva y uso de vitamina C, al encontrar los resultados de algunos ensayos que no solo han demostrado no ser útiles, sino incluso deletéreos(38-40). Sin embargo, persisten interrogantes que probablemente se vayan resolviendo a lo largo de los años, y cada vez con la disponibilidad de evidencia de mejor calidad.

Hoy por hoy, se habla del potencial que posee la vitamina C sobre algunos receptores extracelulares en neutrófilos, y en el glicocáliz endotelial del paciente séptico, como una oportunidad para la modificación de este compuesto, y hacerlo más afín con algún objetivo terapéutico específico(41). Así mismo, se habla del rol de la microbiota sobre el paciente con sepsis, pudiendo derivarse nuevas opciones terapéuticas asociadas a la identificación de ciertos microorganismos(42). Lo anterior, implica impulsar la investigación básica y traslacional en sepsis, para obtener nuevas respuestas, encaminadas a la medicina de precisión(43), tomando en cuenta factores propios de cada contexto patológico.

>>> CONCLUSIÓN

A la fecha, la evidencia es heterogénea respecto al posible beneficio en el uso de vitamina C intravenosa como terapia sola o combinada en el manejo del paciente con sepsis o shock séptico. Mientras los ensayos controlados aleatorizados parecieran demostrar ausencia de beneficio, prin-

cipalmente respecto a mortalidad o persistencia de falla orgánica a los 28 días, algunos meta-análisis tienden a mostrar una reducción del riesgo de muerte. Por lo tanto, sigue faltando evidencia que amplíe este panorama.

>>> CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

>>> FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

>>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

1. Concibió la idea del manuscrito: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra
2. Realizó los análisis del estudio: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo
3. Escribió el primer borrador del artículo: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo
4. Metodología: Michael Gregorio Ortega Sierra
5. Recolección de datos: Michael Gregorio Ortega Sierra
6. Realizó la edición crítica del artículo: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra
7. Acepto el contenido final del artículo: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra
8. Aprobaron versión para publicación: Vanesa Arana Restrepo, Mayra Alejandra González Güiza, Jose Miguel Cotes Rodríguez, María Fernanda Aristizábal Robayo, Juan Felipe Thyme Arias, Carlos Andrés Cardona Jaramillo, Leydi Ivonne Andrea Ortiz Sierra, Michael Gregorio Ortega Sierra

SOLUCIONES INNOVADORAS EN DIAGNÓSTICO CLÍNICO AUTOMATIZACIÓN EN BACTERIOLOGÍA



Especializada en el desarrollo, producción y distribución de instrumentos de diagnóstico clínico para la automatización de laboratorios.

Fuertemente orientada hacia la investigación científica y la innovación tecnológica respaldada por un programa de inversión constante.

Proporciona soluciones en microbiología, con pruebas clínicamente útiles para el cultivo de orina, líquidos biológicos, además de pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y mecanismos de resistencia bacteriana.



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

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

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

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dugani S, Veillard J, Kisson N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ*. 2017; 189(1):E2-E3. <https://doi.org/10.1503/cmaj.16079>
2. World Health Organization. Sepsis [Internet]. [Consultado 16 May 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
3. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017; 377(5):414-417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>
4. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018; 46(8):1334-1356. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003225>
5. Martin-Loeches I, Nunnally ME, Hellman J, Lat I, Martin GS, Jog S, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Opportunities for Infection and Blood Purification Therapies. *Crit Care Explor*. 2021; 3(9):e0511. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000511>
6. Nunnally ME, Ferrer R, Martin GS, Martin-Loeches I, Machado FR, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign: research priorities for the administration, epidemiology, scoring and identification of sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2021; 9(1):34. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00400-z>
7. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9(11):1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
8. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013; 28(4):314-28. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0375-3>
9. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid) [Updated 2022 Oct 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/>
10. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31(1):55-60. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000549>
11. Ammar MA, Ammar AA, Condeni MS, Bell CM. Vitamin C for Sepsis and Septic Shock. *Am J Ther*. 2021; 28(6):e649-e679. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001423>
12. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2022; 386(25):2387-2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200644>
13. Li YR, Zhu H. Vitamin C for sepsis intervention: from redox biochemistry to clinical medicine. *Mol Cell Biochem*. 2021; 476(12):4449-4460. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04240-z>
14. Fujii T, Fowler R, Vincent JL. Vitamin C and thiamine for sepsis: time to go back to fundamental principles. *Intensive Care Med*. 2020; 46(11):2061-2063. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06242-9>
15. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid*. *Nutrients*. 2018; 10(11):1762. <https://doi.org/10.3390/nu10111762>
16. Ghalibaf MHE, Kianian F, Beigoli S, Behrouz S, Marefati N, Boskabady M, et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(2):653-672. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01169-1>
17. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(5):1000-13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>
18. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22(1):18-35. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272>
19. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:1245049. <https://doi.org/10.1155/2016/1245049>
20. Wu F, Schuster DP, Tyml K, Wilson JX. Ascorbate inhibits NADPH oxidase subunit p47phox expression in microvascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42(1):124-31. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.033>
21. Wu F, Wilson JX, Tyml K. Ascorbate inhibits iNOS expression and preserves vasoconstrictor responsiveness in skeletal muscle of septic mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(1):R50-6. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00564.2002>
22. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res*. 2018; 122(6):877-902. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>
23. Shi Y, Zhao Y, Deng H. Powering reprogramming with vitamin C. *Cell Stem Cell*. 2010; 6(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.12.012>
24. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018; 22(1):283. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2217-4>
25. Fujii T, Deane AM, Nair P. Metabolic support in sepsis: corticosteroids and vitamins: the why, the when, the how. *Curr Opin Crit Care*. 2020; 26(4):363-368. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000736>
26. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12(11):3286. <https://doi.org/10.3390/nu12113286>
27. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, et al. The Long History of Vitamin C From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11:574029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574029>
28. Sae-Khow K, Charoensappakit A, Chiewchengchol D, Leelahavanichkul A. High-Dose Intravenous Ascorbate in Sepsis, a Pro-Oxidant Enhanced Microbicidal Activity and the Effect on Neutrophil Functions. *Biomedicines*. 2022; 11(1):51. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010051>
29. Labbani-Motlagh Z, Amini S, Aliannejad R, Sadeghi A, Shafiee G, Heshmat R, et al. High-dose Intravenous Vitamin C in Early Stages of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Res Pharm Pract*. 2022; 11(2):64-72. https://doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_30_22
30. Brown J, Robertson C, Sevilla L, Garza J, Rashid H, Benitez AC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Possible Role of Vitamin C in Sepsis. *Cureus*. 2022; 14(12):e32886. <https://doi.org/10.7759/cureus.32886>
31. Williams Roberson S, Nwosu S, Collar EM, Kiehl AL, Harrison FE, Bastarache J, et al. Association of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Infusion With Long-term Cognitive, Psychological, and Functional Outcomes in Sepsis Survivors: A Secondary Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(2):e230380. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0380>
32. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(13):1261-1270. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
33. Angriman F, Muttalib F, Lamontagne F, Adhikari NKJ, LOVIT Investigators. IV Vitamin C in Adults With Sepsis: A Bayesian Reanalysis of a Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2023; Apr 7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005871>
34. Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini ÂM, de Fátima Carreira Moreira Padovez R, Azevedo LCP, et al. Vitamin C-based regimens for sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Crit Care*. 2022; 71:154099. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154099>
35. Liang B, Su J, Shao H, Chen H, Xie B. The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2023; 27(1):109. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04392-y>
36. Hung KC, Chuang MH, Chen JY, Hsu CW, Chiu CC, Chang YJ, et al.

Impact of intravenous vitamin C as a monotherapy on mortality risk in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Front Nutr.* 2023; 10:1094757. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1094757>

37.Rao S, Maradi R, Gupta N, Asok A, Chaudhuri S, Bhatt MT, et al. Incorporation of plasma Vitamin C levels to modified nutritional risk in critically ill score as the novel Vitamin C nutritional risk in critically ill score in sepsis subjects as an early predictor of multidrug-resistant bacteria: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2023; 13(1):32-37. https://doi.org/10.4103/ijciis.ijciis_54_22

38.Plummer MP, Bellomo R. Restrictive fluid therapy and high-dose vitamin C in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18(10):607-608. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00609-5>

39.Fujii T, Udy AA, Lankadeva YR. Vitamin C for sepsis: Questions remain. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022; 41(6):101151. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101151>

40.Metsu D, Galinier A. Comment on LOVIT study; are high doses rather than vitamin C deleterious in septic patients? *Eur J Clin Nutr.* 2023; 77(4):507. <https://doi.org/10.1038/s41430-023-01261-3>

41.Qiao X, Kashiouris MG, L'Heureux M, Fisher BJ, Leichtle SW, Truwit JD, et al. Biological Effects of Intravenous Vitamin C on Neutrophil Extracellular Traps and the Endothelial Glycocalyx in Patients with Sepsis-Induced ARDS. *Nutrients.* 2022; 14(20):4415. <https://doi.org/10.3390/nu14204415>

42.Chancharoenthana W, Kamolratanakul S, Schultz MJ, Leelahavanichkul A. The leaky gut and the gut microbiome in sepsis-targets in research and treatment. *Clin Sci (Lond).* 2023; 137(8):645-662. <https://doi.org/10.1042/CS20220777>

43.Mirijello A, Tosoni A. Sepsis: New Challenges and Future

Perspectives for an Evolving Disease-Precision Medicine Is the Way! *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(10):1109. <https://doi.org/10.3390/medicina57101109>



GLYMS[®]

Información en tiempo real

Nuestro servicio

- **Licencia GLYMS instalada en el laboratorio.**
- **Soporte técnico**
- **Actualizaciones permanentes**

Con un único costo mensual.

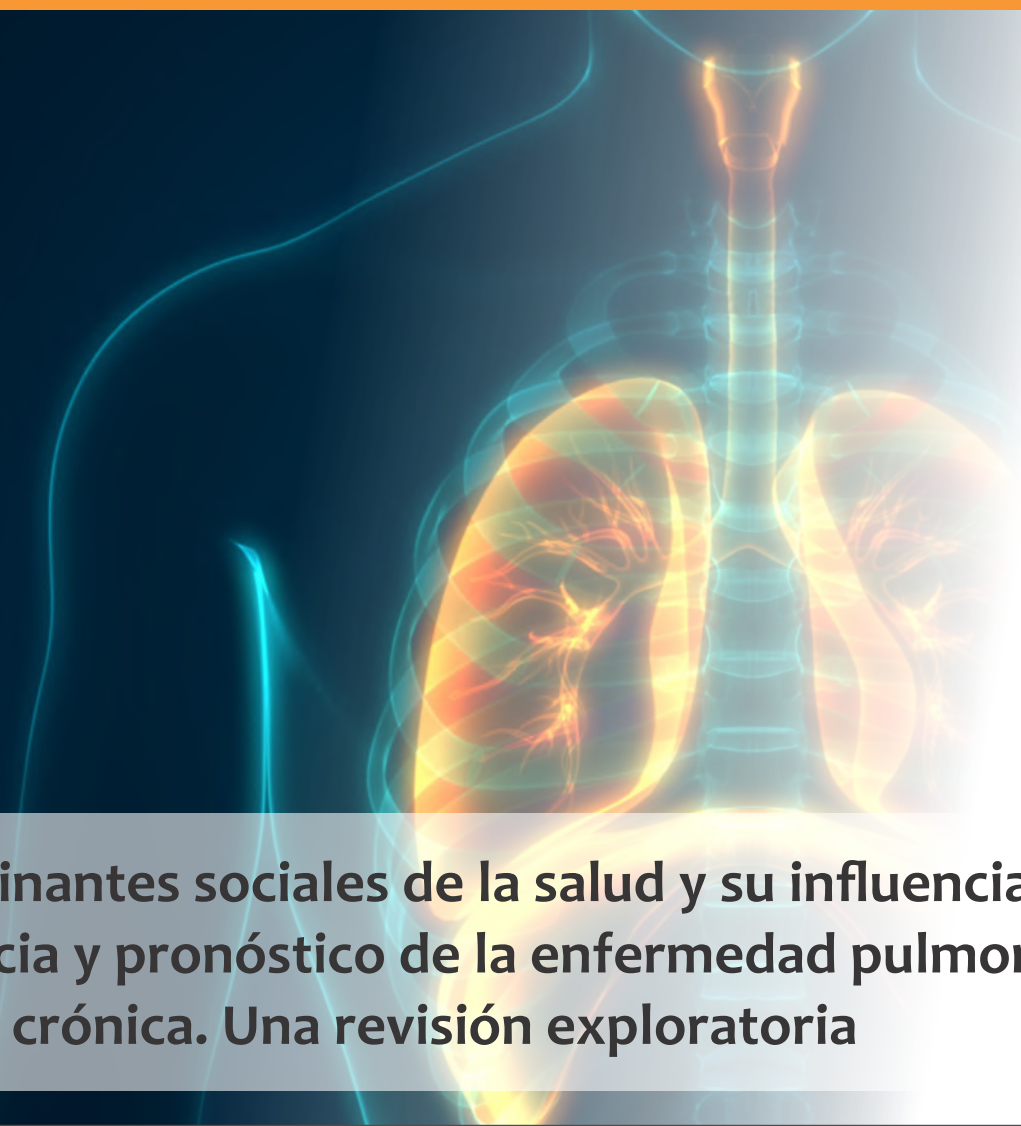
SOFTWARE PARA LABORATORIOS

Más de 20 años trabajando en salud

www.glyms.com   

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bariloche - Tel.: +54 011 2153-4460

administracion@glyms.com



Los determinantes sociales de la salud y su influencia en la prevalencia y pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Una revisión exploratoria

>>> La enfermedad pulmonar obstructiva crónica representa un serio problema de salud pública. A continuación se explora como la educación y los ingresos económicos influyen en la salud respiratoria.

>>> AUTORES

Isabel Asensio Whyte^a y Luis Andrés Gimeno-Feliu^b
a Graduada en Medicina. Facultad de Medicina de Zaragoza (España)
b Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Pablo. Profesor Asociado de la Universidad de Zaragoza. Zaragoza (España). Miembro del Grupo de Trabajo de Inequidades en Salud-Salud Internacional de la semFYC. Investigador del Grupo Epichron y de la Red REDISSEC

>>> CORRESPONDENCIA

isabelasensiow-hyte1999@gmail.com

Fuente: Rev Clín Med Fam 2024; 17 (1): 13-25.
doi.org/10.55783/rcmf.170104

>>> RESUMEN

Objetivo: el objetivo de esta revisión es estudiar el efecto que los determinantes sociales de la salud tienen sobre la prevalencia y pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Métodos: se ha hecho una revisión exploratoria (*scoping review*) de los artículos publicados entre 2013 y 2023, y una búsqueda bibliográfica en Pubmed. Se encontraron 31 artículos que cumplieran los criterios de inclusión.

Resultados: niveles educativos precarios, así como bajos ingresos económicos se relacionan con un aumento en el riesgo de EPOC, con incrementos del 44,9% y el 22,9% de los casos respectivamente. La dedicación a ciertos oficios, como la agricultura o los servicios de restauración, también aumenta la

prevalencia de esta enfermedad y su impacto sobre la mortalidad. La soltería o viudez, el desempleo y vivir en áreas rurales con alta contaminación atmosférica son factores que se asocian a más hospitalizaciones, síntomas graves, menor productividad y mayor mortalidad. Las desigualdades sociales afectan el acceso a la atención médica y la adherencia al tratamiento. La EPOC es más común en hombres y en personas mayores, aunque algunos estudios muestran mayor riesgo en mujeres debido a su dedicación a las tareas domésticas y su exposición a sustancias contaminantes.

Conclusiones: determinantes sociales de la salud como el bajo nivel socioeconómico, la ocupación laboral, la contaminación doméstica o ambiental, el estado civil, lugar de residencia o dificultad de acceso al sistema sanitario actúan como factores de riesgo de la EPOC e influyen desfavorablemente sobre ella.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, determinantes sociales de la salud, factores socioeconómicos, epidemiología, mortalidad.

>>> INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los determinantes sociales de la salud como «Las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud» (1). Estos determinantes sociales pueden ser clasificados en determinantes estructurales (género, edad, etnia, contexto político y territorio), que producen una estratificación de los individuos en la sociedad e influyen sobre los determinantes intermedios (condiciones de empleo, vivienda e ingresos). Cuando las diferencias en resultados en salud entre diferentes poblaciones son injustas, socialmente producidas y evitables, las denominamos las inequidades en salud (o

DENGUE

Dengue Ag NS1

OnSite® Dengue Ag Rapid Test kit x 30 det.

Controles Ag NS1

Positiva Dengue Ag External Control Negativo y Positivo x 5 ml

Dengue IgG

OnSite® Dengue IgG Rapid Test kit x 10/30 det.

Dengue IgG/IgM

OnSite® Dengue IgG/IgM Combo Rapid Test kit x 10/30 det.

Dengue Ag NS1-IgG/IgM

OnSite® Dengue Duo Ag-IgG/IgM Rapid Test kit x 10/30 det.



CROMOION
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires
mail: reporte@cromoion.com
www.cromoion.com

desigualdades sociales en salud)(2).

Los individuos presentan factores de riesgo como la edad, género, factores genéticos y conductas y estilos de vida. Las personas con una situación económica precaria tienden a presentar una mayor prevalencia de hábitos como el tabaquismo, la adicción al alcohol y las drogas y la mala alimentación (menos consumo de frutas y verduras y una mayor ingesta de comida procesada) debido a las mayores barreras financieras a las que se enfrentan para la elección de un estilo de vida que promueva su salud. Asimismo, hay que tener en cuenta otros factores relacionados con el trabajo, el suministro de alimentos y el acceso a las instalaciones y servicios esenciales, puesto que las pobres condiciones de vivienda, la exposición a trabajos peligrosos y estresantes, así como el pobre acceso a los servicios crean riesgos diferenciales para las personas socialmente desprotegidas (3).

A pesar de que los servicios sanitarios no son el principal determinante de la salud de la población, la existencia de una atención sanitaria adecuada supone un derecho fundamental y su acceso debería ser equitativo. Sin embargo, hay barreras de acceso, económicas, culturales y actitudinales que impiden una atención universal de calidad y favorecen la ley de cuidados inversos (dar mejor atención a quien menos la necesita). Esto evita que se actúe desde una propuesta de universalismo proporcional impidiendo que las acciones realizadas desde el sistema sanitario sean proporcionales al grado de necesidad en salud de los habitantes. Todo esto fomenta la falta de equidad del sistema⁴.

La EPOC es una patología respiratoria de etiología multifactorial, tratable y prevenible, que afecta a mujeres y hombres de todo el mundo y se caracteriza por la obstrucción progresiva al flujo aéreo debido al estrechamiento de las vías respiratorias. Supone un serio problema de salud pública al tener una prevalencia cercana al 11% en personas adultas mayores de 40 años y un porcentaje de infradiagnóstico superior al 75%. Constituye la cuarta causa de mortalidad en países industrializados después del cáncer, enfermedades cardíacas y cerebrovasculares (5,6).

En cuanto a los factores que inciden en el desarrollo de la EPOC⁶, cabe destacar el hábito tabáquico como desencadenante principal; si bien no es la única causa. Entre otras posibles causas de EPOC, se encuentra la exposición laboral y ambiental a polvos, vapores y gases nocivos.

A pesar de que no tiene cura, un diagnóstico y tratamiento temprano para incentivar el abandono de tabaco y exposiciones de riesgo, así como el uso de broncodilatadores es fundamental al tratarse de una enfermedad que causa discapacidad y puede llegar a tener consecuencias económicas por las limitaciones laborales y costes de la atención médica (7).

Uno de los graves problemas que tienen los pacientes con EPOC es que pueden sufrir exacerbaciones que se caracterizan por el empeoramiento de la clínica respiratoria con un consecuente impacto negativo en la calidad de vida y la productividad laboral, y un incremento de las hospitalizaciones y la morbilidad, entre lo que cabe destacar las enfermedades cardiovasculares. En España se estima que el 1-2% de las visitas a urgencias y el 10% de ingresos hospitalarios se deben a exacerbaciones de EPOC, lo cual reafirma el gran impacto en atención y costes sanitarios que esta enfermedad tiene (8).

Destaca el mínimo conocimiento y la escasa mención que los protocolos y guías clínicas de EPOC hacen sobre este aspecto para ayudar a los clínicos en el manejo de estas situaciones, dada la gran influencia de los determinantes sociales sobre múltiples enfermedades crónicas.

Nuestra revisión se propone explorar minuciosamente la influencia de los determinantes sociales de la salud en la EPOC y cómo estos factores sociales inciden en su aparición y evolución. Esta investigación no solo aspira a resaltar la conexión intrínseca entre los determinantes sociales y la EPOC, sino también a ofrecer una perspectiva más comprensiva y enriquecedora sobre la intrincada interrelación entre la salud pulmonar y los contextos sociales.

EXIAS

M E D I C A L

e1

ANALIZADOR DE ELECTROLITOS

PARA MEDICIONES IN VITRO DE NA+, K+, CL-, CA2+, PH Y HCT EN SANGRE ENTERA, SUERO Y PLASMA Y ORINA SIN DILUIR CON EL MISMO REACTIVO

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

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

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

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



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

Origen Austria



adaltis

Importa
Adaltis Argentina s.a.
Ministro Brin 897
C1158AAI | CABA
Tel.: 011 4307 6420
info@adaltis.com.ar
www.adaltis.com.ar

BG

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

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión exploratoria (*scoping review*) a través de dos búsquedas bibliográficas en Pubmed usando los términos MeSH que aparecen en la tabla 1. Como material suplementario, se incluye una Check List PRISMA (anexo 01).

Los criterios de inclusión fueron el límite temporal de 10 años y el idioma inglés y español. Se revisaron las publicaciones entre 2013 y 2023 que relacionasen tanto de forma cualitativa como cuantitativa la prevalencia y la mortalidad de la EPOC con los determinantes socioeconómicos. Por lo tanto, se excluyeron todos los artículos publicados en una fecha anterior a la establecida, en otros idiomas diferentes al inglés y al español y no tuviesen relación con el tema estudiado.

>> **Tabla 1.** Palabras clave utilizadas para la búsqueda bibliográfica

LENGUAJE LIBRE	TÉRMINO MeSH
EPOC	COPD/Pulmonary Disease, Chronic Obstructive
Determinantes sociales de la salud	Social Determinants of Health
Epidemiología	Epidemiology
Factores socioeconómicos	Factor, Socioeconomic
Mortalidad	Mortality

Inicialmente, se seleccionaron tras la lectura de su título y resumen los artículos que relacionaban la influencia de los determinantes sociales de la salud o factores socioeconómicos con la epidemiología o la mortalidad por EPOC:

La primera búsqueda incluyó las palabras claves: «determinantes sociales de la salud», «factores socioeconómicos» y

«EPOC» con el subheading «epidemiología»: ((“Socioeconomic Factors”[Mesh]) OR “Social Determinants of Health”[Mesh]) AND “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ epidemiology”[Mesh]: La búsqueda arrojó 336 artículos, de los cuales, inicialmente, se seleccionaron 42.

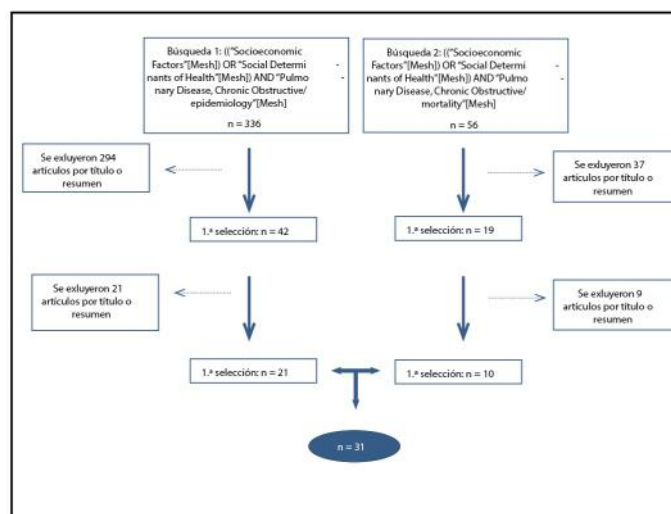
La segunda búsqueda incluyó las palabras claves: «determinantes sociales de la salud», «factores socioeconómicos» y «EPOC» con el subheading «mortalidad»: ((“Socioeconomic Factors” .OR “Social Determinants of Health”[Mesh]) AND “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ mortality” [Mesh]: La búsqueda arrojó 56 artículos, de los cuales, inicialmente, se seleccionaron 19.

>>> RESULTADOS

1. Proceso de búsqueda y selección de artículos

En la figura 1 se refleja el proceso de búsqueda y selección de artículos para su estudio y análisis. Tras una primera selección, se escogieron 61 artículos. Estas publicaciones se analizaron con mayor profundidad leyendo de nuevo el resumen y, en caso necesario, el artículo; de manera que, tras una segunda elección, se descartaron 30 artículos que no fueron relevantes, y nos quedamos con 31 estudios. En primer lugar, se descartaron los artículos cuyo título no tenía relación con el tema sobre el que queríamos trabajar o cuyo resumen no resultaba apropiado a nuestra pregunta de investigación. A continuación, se hizo una segunda revisión, más profunda, de los artículos seleccionados, leyendo de nuevo el resumen y, en caso de duda, el artículo hasta seleccionar los 31 artículos finales.

>> **Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos



2. Características de los estudios

En la tabla 2 se muestra el número de estudios empleados según año de publicación, tipo de diseño, tamaño muestral, lugar de estudio, así como determinantes sociales analizados.

>> **Tabla 2.** Características de los estudios

Tamaño de la muestra	
< 1.000	4
1.000-5.000	3
5.000-10.000	6
10.000-50.000	3
50.000-100.000	2
> 100.000	8
No indicado	5
Lugar de estudio de la publicación	
China	2
Dinamarca	3
Reino Unido	3
Corea	4
Australia	1

Nepal	1
Canadá	2
Uganda	1
Estados Unidos	7
Suecia	1
No determinado	2

AÑO DE PUBLICACIÓN	NÚMERO DE ESTUDIOS
2013	1
2014	3
2015	2
2016	4
2017	3
2018	2
2019	5
2020	3
2021	6
2022	3
Diseño de las publicaciones	
Revisión de otros trabajos	2
Cohorte prospectiva	15
Análisis transversal	9
Ecológico	5

¡TEST DE DENGUE POR ICHROMA!

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



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

HACÉ TU CONSULTA
ESCANEANDO EL QR



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

gematec
expertos en equipamiento médico

Dengue NS1 Ag

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

Dengue IgG / IgM

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

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



Determinantes sociales analizados	
Género	8
Edad	4
Nivel socioeconómico	12
Lugar de residencia	3
Estado de la vivienda	1
Estado civil	4
Etnia	2
Ocupación laboral	10
Empleo	2
Recursos del sistema sanitario (atención médica)	4
Contaminación interior o ambiental	5
Otros	4

3. Principales hallazgos

En la tabla 3 se detallan los principales hallazgos de las 31 publicaciones analizadas, evidenciando la relación entre los determinantes sociales de la salud y su impacto en la prevalencia y riesgo de EPOC, así como en la mortalidad.

>> Tabla 3. Principales hallazgos encontrados

AUTOR, PAÍS, AÑO, TIPO DE ESTUDIO	FUENTE DE LOS DATOS	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS
Ying Yang et al., China, 2017, metanálisis	Pubmed, Embase, Cochrane	13.893 participantes de China continental	Nivel educativo bajo (respecto a niveles superiores de educación): OR: 1,609 (IC 95%: 1,609-2,147) Sexo masculino: OR: 1,47 (IC 95%: 1,097-1,962) Fumadores: OR: 2,092 (IC 95%: 1,707-2,565)
De Matteis et al., Reino Unido, 2019, cohorte prospectiva	Web OSCAR, cuestionarios autoadministrados, Servicio Nacional de Salud de Reino Unido	94.511 participantes mayores de 40 años	Las ocupaciones de escultor-pintor, agricultura y pesca, procesadores de alimentos-tabaco mostraron un aumento significativo moderado del riesgo de EPOC con RP de 1,77 (IC 95%: 1,01-3,11); 1,76 (IC 95%: 1,22-2,55) y 1,7 (IC 95%: 1,17-2,48), respectivamente Al incluir a los no fumadores, no se encontraron diferencias significativas con respecto al riesgo de prevalencia de EPOC. + Ocupación escultor-pintor: OR: 1,84 (IC 95%: 0,94-3,6) + Agricultura y pesca: OR: 1,49 (IC 95%: 0,39-5,74) + Procesadores de alimentación-tabaco: OR: 1,18 (IC 95%: 0,59-2,35) En cambio, al incluir a los nunca fumadores para ver el efecto de la exposición laboral sobre la EPOC, se eliminó el ser procesador de alimentación-tabaco, al tener una p > 0,06 y, por tanto, no ser significativo (OR: 1,07; IC 95%: 0,37-3,14)
Zhang et al., China, 2021, estudio transversal	Encuestas autoadministradas de salud, Diagnóstico epidemiológico a los participantes	Realizado entre mayo y diciembre de 2015; 2.421 participantes mayores de 40 años	La prevalencia de EPOC aumentó en el sexo masculino (17,8% versus 6% del sexo femenino), en los fumadores (20% versus 6% de no fumadores), con la exposición a PM 2.5 (13,8% versus 10,7%). No hubo diferencias significativas para la prevalencia de EPOC entre habitantes con residencia rural y urbana Ser trabajador de escudo blanco (oficina, ejecutivo, administrativo) y tener alto nivel de ingresos se comportó como factor protector para la EPOC, con OR: 0,6 (IC 95%: 0,43-0,83) y OR: 0,68 (IC 95%: 0,49-0,97), respectivamente.
Jong Lee et al., Corea del Sur, 2015, cohorte prospectiva	Cuestionarios autoadministrados Encuestas de salud Mediciones antropométricas	Realizado en 2007-2009; 3.471 participantes no fumadores o < 5 paquetes	El bajo nivel educativo (OR: 2,0; IC 95%: 1,2-3,2) y la exposición laboral (OR: 2,6; IC 95%: 1,3-5,3) eran factores de riesgo de la EPOC en no fumadores Sexo masculino (OR: 1,2; IC 95%: 2,6-6,7) y edad avanzada (60-69 años) (OR: 3,8; IC 95%: 2,7) mostraron un riesgo significativamente mayor de EPOC. Con un aumento de la edad de 10 años, la OR de la EPOC se cuadruplicó (OR: 17,7)
Mosariis et al., Canadá, 2017, estudio transversal	Encuestas de pueblos aborígenes de Estadísticas de Canadá	8.117 participantes de pueblos aborígenes de Primeras Naciones, metis, multi > 35 años	La prevalencia de tabaquismo en pueblos aborígenes fue del 39%. Los fumadores diarios tuvieron una prevalencia de EPOC de 9,44%, superior a la de los fumadores ocasionales (6,22%) o nunca fumadores (5,4%) Las mujeres tenían mayor prevalencia de EPOC que los hombres (7,5% versus 5,6%) La prevalencia de EPOC aumentó con la edad, teniendo los participantes de 55 años o más una prevalencia de 11,05% de EPOC Quiénes tenían ingresos económicos superiores a 50.000 dólares presentaron una prevalencia de EPOC inferior (2,66%) a las personas con ingresos de 1.000-9.999 dólares, cuya prevalencia de EPOC fue del 14,61%. En cuanto al nivel educativo, quienes no completaron la educación secundaria tuvieron una prevalencia de EPOC de 9,66% frente al 4,52% de quienes tenían estudios superiores
Leem et al., Corea del Sur, 2018, cohorte prospectiva	Estudio del genoma y la epidemiología de Corea	8.613 participantes de 40-69 años	Tener un nivel educativo de secundaria o inferior supuso un 44,0% más de riesgo de EPOC Del mismo modo, ingresos económicos en el primer al tercer cuartil supusieron un 22,9% más de casos de EPOC
Young Kim et al., Corea del Sur, 2020, cohorte prospectiva	Instituto Nacional de Investigación del Genoma de los centros de control y prevención de enfermedades de Corea	Realizado en 2001-2003; 6.341 participantes de 40-69 años	La EPOC se asoció con los niveles bajos de educación (únicamente estudios en educación primaria) (OR: 1,879; IC 95%: 1,124-3,141)
Li et al., lugar no determinado, 2022, estudio ecológico	Estudio GBD 2019	No indicado (195 países y territorios)	Nepal (3.318,4 por 100.000 habitantes) y la India (2.000,6 por 100.000 habitantes) fueron los dos países con las mayores cargas de EPOC y años de vida perdidos ajustados por enfermedad en todo el mundo en 2019
De Matteis et al., Reino Unido, 2016, cohorte prospectiva	Cuestionarios autoadministrados, Servicio Nacional de Salud de Reino Unido, Mediciones antropométricas y espirométricas	Realizado en 2006-2010; 228.414 participantes de 40-69 años	Embarcaciones (RP: 2,64; IC 95%: 1,59-4,38) y operaciones de procesos industriales (RP: 1,96; IC 95%: 1,16-3,31) fueron ocupaciones laborales con alto riesgo de EPOC

AUTOR, PAÍS, AÑO, TIPO DE ESTUDIO	FUENTE DE LOS DATOS	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS
Narayan Yadav et al., Nepal, 2020, estudio transversal	Entrevistas y cuestionarios autoadministrados a los pacientes, Historias clínicas	794 adultos > 60 años procedentes de zonas rurales de Nepal	Embarcaciones (RP: 2,64; IC 95%: 1,59-4,38) y operaciones de procesos industriales (RP: 1,96; IC 95%: 1,16-3,31) fueron ocupaciones laborales con alto riesgo de EPOC Los grupos indígenas y marginados tenían aproximadamente un 70% menos de probabilidades de tener una calidad de vida buena y presentaban estilos de vida nocivos para la salud
Syamal et al., Egipto, 2019, estudio transversal	Encuesta Nacional de entrevistas de Salud	Encuesta Nacional de entrevistas de Salud	Mujeres: las mayores prevalencias de EPOC entre no fumadores se dieron en la industria de la información (5,1%) y transporte y movimiento de materiales (4,5%) Hombres: las mayores prevalencias de EPOC entre no fumadores se dieron en agricultura, industria forestal, pesquera y cinemática (2,1%) y la industria de servicios administrativos y de apoyo, gestión de residuos y remediación (2,3%)
Mortimer et al., no indicado, 2021, análisis de revisiones sistemáticas	Estudios realizados anteriormente	No indicado	La prevalencia de EPOC fue más alta entre las personas, generalmente mujeres, que usaban combustibles de biomasa (17%) que entre aquellas que usaban combustibles limpios como gas natural (10%) La contaminación del aire doméstico se asoció con la EPOC con un RR: 1,7 (IC 95%: 1,47-1,97). Las personas usuarias de combustibles de biomasa tuvieron casi 6 veces más de riesgo de EPOC que las que no la utilizaban como combustible (OR: 5,9; IC 95%: 1-34,5) La utilización de estufas mejoradas redujo la EPOC un 20% (OR: 0,74; IC 95%: 0,61-0,9)
Silver et al., Estados Unidos, 2021, cohorte prospectiva	Corporación de Inves-tigación y Desarrollo, Instituto Nacional de Envejecimiento Encuestas a los participantes	Seguimiento de pacientes que habían trabajado entre 1972 y 2016; 7.907 participantes sin EPOC de 50-62 años	Altos hornos, acerías, laminación: SHR: 5,08 (IC 95%: 3,16-8,15). Operadores de materia les: SHR: 1,58 (IC 95%: 1,05-2,38) Mecánicos y reparadores de vehículos: SHR: 1,53 (IC 95%: 1,04-2,26). Minería: SHR: 2,09 (IC 95%: 1,02-4,26)
Kurth et al., Estados Unidos, 2021, estudio transversal	Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS)	Se analizaron los datos de 2014-2018; 1.666.461.000 participantes > 18 años	Agricultores, ganjeros, pescadores, edificación reportaron tener más días de trabajo ausentes (POR: 1,5) y trabajadores de la instalación, mantenimiento y reparación reportaron tener más días en cama (POR: 4,3)
Syamal et al., Egipto, 2021, estudio transversal	Centro Nacional de Estadísticas de Salud	164.296 participantes > 18 años	Entre los trabajadores que nunca fumaron, la prevalencia más alta de EPOC fue entre los trabajadores de la industria minera (3,7%) con POR: 2,7 y entre los trabajadores en la otra ocupación de oficina y apoyo administrativo (4,9%) con POR: 2,1 Entre los 2,3 millones de fumadores con EPOC que nunca fumaron, se estima que 559.000 casos de EPOC fueron atribuibles al trabajo (PAF: 4,0%) El PAF más alto para la EPOC fue entre los trabajadores de la industria de servicios educativos (PAF: 3,9%), entre los trabajadores en las ocupaciones de operadores de vehículos motorizados y movimiento de materiales (PAF: 2,5%) y entre los trabajadores de oficina y apoyo administrativo (PAF: 2,4%)
Van Gemert et al., Uganda, 2016, estudio transversal	Encuestas y formularios autoadministrados	588 participantes	Se encontraron asociaciones significativas entre el uso de combustible de biomasa para calefacción (OR: 1,7; IC 95%: 1,03-3) y etnia no barto (OR: 1,73; IC 95%: 1,06-2,82) y EPOC. Estratificado por sexo, se vio en los hombres una asociación con la soledad (OR: 3,09; IC 95%: 1,25-7,61) y uso de combustible de biomasa para calefacción (OR: 2,1; IC 95%: 1,02-4,54), y en el caso de las mujeres, se observó una asociación con ser enfumadoras (OR: 3,35; IC 95%: 1,22-9,22)
Raju et al., Estados Unidos, 2019, estudio transversal	Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS) Encuesta sobre la comunidad estadounidense (ACS) de 2015 de la oficina del censo de Estados Unidos y clasificación de condados urbano-rurales de NCHS de 2013	90.334 participantes mayores de 40 años no institucionalizados	En el grupo no fumadores, vemos una prevalencia de EPOC en comunidades rurales no pobres de 6,2% en comparación con 8,7% en comunidades rurales pobres. En comunidades urbanas no pobres, la prevalencia de EPOC fue del 3,7%. En el grupo fumadores o enfumadoras, la prevalencia de EPOC en entornos rurales y pobres fue del 22,6%, mientras que entre los habitantes de entornos urbanos y no pobres fue del 10,1%. Vivir en una zona rural se asoció con mayor riesgo de enfermedad de EPOC (OR: 1,23; IC 95%: 1,09-1,4) en comparación con las zonas urbanas.
Brigham et al., Egipto, 2016, cohorte prospectiva	Censo	515 participantes negros > 40 años	La población segregada, con ingresos económicos bajos y desempleo, tenía un índice de aislamiento > 0,6 La población segregada tuvo una mayor concentración de ozono ambiental, peor función pulmonar, mayor gravedad clínica, peores hallazgos en TC y mayor número de exacerbaciones en comparación con lo observado en las zonas no segregadas

AUTOR, PAÍS, AÑO, TIPO DE ESTUDIO	FUENTE DE LOS DATOS	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS
Hee et al., Corea del Sur, 2016, cohorte prospectiva	Sistema Nacional de Salud de Corea, Servicios Nacionales de Seguro de Salud, como cohorte	Realizado en 2002-2013; 9.275 participantes con EPOC mayores de 40 años	La edad influye sobre el riesgo de mortalidad de EPOC, existiendo un incremento del riesgo de esta enfermedad en pacientes más jóvenes (HR: 33,6; IC 95%: 10,6-44,52) Existe el doble de riesgo de mortalidad por EPOC en el sexo masculino (HR: 2; IC 95%: 1,81-2,21). Un HR para los grupos de ingresos bajos y medios fueron 1,39 (IC 95%: 1,20-1,59) y 1,29 (IC 95%: 1,15-1,44), respectivamente. Vivir en un entorno rural: HR: 1,08 (IC 95%: 0,94-1,25)
Thiruchelvam et al., Canadá, 2019, cohorte prospectiva	Datos administrativos de salud de Ontario (Canadá)	Realizado en 2004-2014; 126.013 pacientes con EPOC que ya habían sido hospitalizados	La inestabilidad residencial y la etnia aumentaban el riesgo de reingresos hospitalarios y mortalidad (OR: 1,05 (IC 95%: 1,01-1,09) y OR: 1,06 (IC 95%: 1,02-1,1), respectivamente). Las comorbilidades también son un riesgo de readmisión En cuanto a la edad, en los mayores de 85 años, hay OR: 1,18 (IC 95%: 1,02-1,37) para todas las causas de readmisión y muerte. Sin embargo, para solo EPOC la OR: 0,99 (p = 0,873), lo que nos indica que no es estadísticamente significativo Sexo masculino: OR: 1,17 para las readmisiones por EPOC (IC 95%: 1,14-1,21) Las causas que nos indican de riesgo de reingreso hospitalario específico por EPOC son el cáncer primario (OR: 1,10; IC 95%: 1,04-1,17) y la congestión cardíaca (OR: 1,08; IC 95%: 1,05-1,12), fallo respiratorio (OR: 1,18; IC 95%: 1,13-1,24), metástasis (OR: 1,19; IC 95%: 1,07-1,33) y asma actual (OR: 1,07; IC 95%: 1,04-1,1)
Doold et al., Estados Unidos, 2020, estudio ecológico	Sistema Nacional de Mortalidad Ocupacional de Estados Unidos	No indicado número (población de 26 estados de Estados Unidos, mayores de 25 años)	Personas de 25-64 años Camareros: PRM: 3,28 (IC 95%: 1,2-7,15) Amas de casa: PRM: 1,34 (IC 95%: 1,14-1,58) Personas mayores de 65 años Industria alimentaria: PRM: 1,72 (IC 95%: 1,2-8,68) Agricultura, pesca, caza, silvicultura: PRM: 1,82 (IC 95%: 1,42-2,33) Fabricación de bebidas: PRM: 3,15 (IC 95%: 1,02-7,37) Maderas y muebles: PRM: 2,53 (IC 95%: 1,3-4,41)
Syamal et al., Egipto, 2022, estudio ecológico	Sistema Nacional de Estadísticas Vitales, censo poblacional	3.077.127 egipcios - Mayores de 15 años que fallecieron en 2020 (88 en total de Estados Unidos + Nueva York)	Minería: PRM: 1,33 (IC 95%: 1,28-1,38) Construcción y extracción: PRM: 1,29 (IC 95%: 1,27-1,31) Asistencia sanitaria: PRM: 1,29 (IC 95%: 1,25-1,32) Preparación y servicio de alimentos: PRM: 1,30 (IC 95%: 1,27-1,33)
Clark et al., Copenhague, 2014, cohorte prospectiva	Registro de altas hospitalarias y registro de muertes danesas	8.727 participantes de 20-93 años	Los participantes con más factores psicosociales eran mayores, mujeres, menor nivel educativo, fumadores, físicamente inactivos. La proporción de FEV1 reducida (c 80%) aumentó a medida que aumentaban los factores psicosociales y con ello, incrementó la hospitalización y muerte - Mujeres: HR (2 factores psicosociales) = 1,12 (IC 95%: 0,88-1,43). HR (3 o más factores psicosociales) = 2,10 (IC 95%: 1,56-2,84) - Hombres: HR (2 factores psicosociales) = 1,19 (IC 95%: 0,91-1,53). HR (3 o más factores psicosociales) = 1,76 (IC 95%: 1,21-2,57)
Sogaard et al., Dinamarca, 2016, cohorte prospectiva	Registro Danés de EPOC, Registro Nacional Danés de Recetas Médicas, Registro Nacional de Pacientes, Registro Danés de Causas de Muerte	Realizado entre 2008-2012; 13.869 participantes GOLD y GOLD C Mayores de 30 años.	En los pacientes con bajos niveles económicos aumentó el riesgo de no uso de medicamentos (RR: 1,37; IC 95%: 1,10-1,70) con respecto a aquellos con ingresos altos. En pacientes con ingresos medios (RR: 1,23; IC 95%: 0,99-1,52) Los inmigrantes tenían un mayor riesgo de adherencia deficiente (RR: 1,29; IC 95%: 1,17-1,44) y de falta de uso (RR: 1,56; IC 95%: 1,17-2,08) en comparación con los daneses étnicos Vivir solo también se asoció con un mayor riesgo de mala adherencia (RR: 1,17; IC 95%: 1,11-1,24) y no uso de fármacos (RR: 1,53; IC 95%: 1,3-1,81), en comparación con la convivencia En cuanto a las exacerbaciones, su riesgo aumentó en pacientes de educación baja (RR: 1,21; IC 95%: 1,1-1,32), con respecto a aquellos que tenían mayor nivel educativo. Los pacientes con educación media presentaron un RR: 1,11 (IC 95%: 1-1,23) Asimismo, el bajo nivel educativo se relacionó con mayor riesgo de ingreso (RR: 1,22; IC 95%: 1,07-1,38)



Bernardo Lew
 Importador de Soluciones para Laboratorios

SOLUCIONES ADAPTABLES PARA TU LABORATORIO

RUTINA Y ALTA COMPLEJIDAD EN TUS EQUIPOS

Arma tu laboratorio con tecnología que te garantice la confianza y precisión que necesitas. Sea cual sea tu especialidad, Bernardo Lew tiene una solución para asegurar resultados confiables que maximicen tu rentabilidad. Ofrecemos una selecta gama de productos de alta calidad adaptados a todas las especialidades. Contáctanos para recibir asesoría profesional, equipar tu laboratorio con tecnología de vanguardia y disfrutar del mejor servicio postventa que solo la importadora más grande del país puede ofrecerte.

IMPORTANTE

**BAJAMOS
 TUS COSTOS**

PREGUNTANOS



AUTOR, PAÍS, AÑO, TIPO DE ESTUDIO	FUENTE DE LOS DATOS	POBLACIÓN ESTUDIADA	RESULTADOS
Borné et al., Suecia, 2019, cohorte prospectiva	Censo nacional sueco lingüístico (MPP) 2013 (en Malmö) si no había habido antes un primer diagnóstico de EPOC, muerte o emigración	Realizado en 1990-2007 (en Malmö Preventive Project (MPP) cohort) 2013 (en Malmö) si no había habido antes un primer diagnóstico de EPOC, muerte o emigración 11.7479 participantes de Malmö (Suecia) y 27.358 participantes de MPP de 40-89 años	Cohorte Malmö Los participantes con ingresos en el cuartil Q1 (473,4 +/-170) y Q2 (933,9 +/-137,5) tenían mayor riesgo de EPOC que aquellos con ingresos superiores con HR: 2,1 (IC 95%: 1,83-2,4) y HR: 2,3 (IC 95%: 1,97-2,53) individuos con vivienda alquilada tienen mayor riesgo de EPOC que los que viven en una casa de propiedad propia (HR: 1,47; IC 95%: 1,3-1,52). Las personas divorciadas y viudas tenían un mayor riesgo de hospitalización por EPOC que las personas casadas: HR: 1,61 (IC 95%: 1,46-1,78) y HR: 1,3 (IC 95%: 1,16-1,46), respectivamente No hubo diferencias significativas en la incidencia de EPOC entre suecos y extranjeros (IC 95%: 0,92-1,1); p > 0,686) MPP En los sujetos con baja ocupación (HR: 1,82; IC 95%: 1,49-2,12) personas divorciadas (HR: 1,71; IC 95%: 1,46-2,02) y sujetos con bajos ingresos (HR: 1,62; IC 95%: 1,4-1,89) se observó un mayor riesgo de EPOC.
Lange et al., China, 2014, cohorte prospectiva	Registro Civil danés, Registro Nacional Danés de Contactos (datos hospitalarios), Registro de Estadísticas de Medicamentos danés	4.590 participantes con EPOC mayores de 40 años	Los pacientes con EPOC correspondientes a GOLD D (EPOC severa) tenían menor nivel educativo y mayor prevalencia de síntomas respiratorios y uso de medicamentos (52,8%) en comparación con pacientes EPOC de menor severidad Ejercicios (< 8 años educación): HR: 1,62 (IC 95%: 1,1-2,37) en comparación con niveles académicos superiores Hospitalizaciones (< 8 años educación): HR: 1,55 (IC 95%: 0,86-2,81) en comparación con niveles académicos superiores Mortalidad (< 8 años educación): HR: 1,86 (IC 95%: 1,2-2,9) en comparación con niveles académicos superiores
Donney et al., Iowa, 2017, cohorte prospectiva	Estudio de Salud Rural del condado de Itaska (ICRHS) Estudio Multicéntrico de Aterosclerosis de Trabajadores Urbanos (MESA)	Realizado en 1994-2011 con 1.699 participantes rurales Realizado en 2000-2022 con 3.667 participantes urbanos de 45-84 años.	La exposición a VGDF es mayor en la población rural que en la población urbana (25,7% versus 5,3%) El ser agrícola se asoció a un 70,3% de exposición a VGDF y, por tanto, a mayor riesgo de EPOC
Burney et al., no indicado, 2013, estudio transversal	Entrevistas, OMS, Banco Mundial, Tobacco Atlas	15.335 participantes sitios BOLD mayores de 40 años	Se observó una fuerte asociación positiva entre el aumento de prevalencia de restricción espirométrica y las tasas de mortalidad (correlación de Spearman en hombres: r = +0,73 y en mujeres r = +0,90), entre los mayores de 60 años y restricción espirométrica (hombres: r = +0,63; mujeres: r = +0,37) Las tasas de mortalidad aumentaron rápidamente a medida que el INB cayó por debajo de los 15.000 dólares por cápita por año y no mostraron una asociación positiva clara con la prevalencia estandarizada por edad del tabaquismo
Gershon et al., Canadá, 2014, estudio ecológico	Datos administrativos de salud de Ontario (Canadá)	807.996 participantes mayores de 35 años	La mortalidad disminuyó, pero su disminución fue menos acusada en los cuantiles de ingresos más bajos respecto a los superiores (30% respecto al 30%) La mortalidad fue mayor entre las mujeres más jóvenes y entre los hombres mayores, siendo no significativa entre mujeres mayores (p = 0,08) hombres jóvenes (p = 0,139)
Ore et al., Australia, 2015, estudio ecológico	Datos hospitalarios, Sistema de Vigilancia De Información de Salud, Oficina de Estadísticas de Australia	Población con EPOC de Australia	Las tasas de reingreso no planificado se asociaron significativamente con el ISRED por LGA con coeficiente de spearman (r = -0,493) y por región (r = -0,732; p < 0,05) La carga de enfermedad también mostró resultados significativos con asociaciones inversas entre el nivel socioeconómico y la prevalencia de enfermedad, siendo más fuerte para los hombres (r = -0,435) que para las mujeres (r = -0,244). Las tasas de mortalidad disminuyeron con una ventaja socioeconómica creciente, siendo en hombres: r = -0,443, y en mujeres: r = -0,416 Existió correlación positiva entre los fumadores actuales y las tasas de hospitalización, siendo más fuerte en hombres que en mujeres (r = 0,63 versus r = 0,25). En los fumadores, la asociación fue más fuerte en mujeres que en hombres (r = 0,72 versus r = 0,2).
Collins et al., Reino Unido, 2018, cohorte prospectiva	Sistema Nacional de Salud de Corea, Servicios Nacionales de Seguro de Salud, censo coreano	Realizado en 2002-2013 9.275 participantes con EPOC mayores de 40 años	La edad influye sobre el riesgo de mortalidad de EPOC, existiendo un incremento del riesgo de esta enfermedad en pacientes más añosos (HR: 10,6; IC 95%: 10,6-14,32) Existe el doble de riesgo de mortalidad por EPOC en el sexo masculino (HR: 2; IC 95%: 1,81-2,21). Los HR para los grupos de ingresos bajos y medios fueron 1,39 (IC 95%: 1,20-1,59) y 1,29 (IC 95%: 1,15-1,44), respectivamente. Vivir en un entorno rural: HR: 1,08 (IC 95%: 0,94-1,25) A mayores comorbilidades (cuatro comorbilidades) y hospitalizaciones (dos hospitalizaciones) mayor HR (2,4; IC 95%: 2,12-2,72) y 2,04 (IC 95%: 1,52-2,74), respectivamente Ante niveles de ingresos bajos, en un barrio favorecido el HR es de 1,19 (IC 95%: 0,88-1,63), mientras que el HR de un barrio desfavorecido es de 1,56 (IC 95%: 1,17-2,09)

Aunque los factores biológicos influyen en la EPOC, la prevalencia se ve fuertemente afectada por factores socioeconómicos y ambientales. Individuos con estatus social bajo presentan mayor prevalencia de tabaquismo, aumentando su vulnerabilidad a la EPOC. La exposición pasiva a contaminantes (calefacciones y humos de cocina) en entornos domésticos, ligada a ingresos precarios, se revela como un contribuyente clave. La ocupación en sectores específicos como la agricultura y las condiciones laborales son significativas debido a la vulnerabilidad ante sustancias tóxicas. La residencia en áreas rurales o entornos urbanos con alta contaminación, especialmente en comunidades desfavorecidas, se asocia con la EPOC. La falta de acceso a servicios sanitarios y prevención, agravada por disparidades socioeconómicas, contribuye al aumento de la carga de enfermedad y la prevalencia de la EPOC y mortalidad en estas poblaciones.

>>> DISCUSIÓN

A pesar de la repercusión que los factores biológicos o genéticos pueden tener sobre la EP-

OC, su prevalencia está también influenciada por factores sociales, económicos y ambientales. Las personas que pertenecen a estatus sociales bajos suelen tener estilos y condiciones de vida peores, así como mayor prevalencia de tabaquismo, lo que aumenta su riesgo de desarrollar EPOC y repercute en un mayor número de reingresos hospitalarios e incremento de las tasas de mortalidad debido a la restricción espirométrica y dificultad para respirar que ello conlleva (9-16).

La EPOC resulta ser más prevalente en el sexo masculino, lo cual puede deberse a diferencias biológicas, pero también a la diferencia de patrones comportamentales entre ambos géneros. Entre los hombres se encuentran tasas más altas de hábito tabáquico que entre las mujeres; además, se dedican con mayor frecuencia a ocupaciones agrícolas, de construcción o industriales, que suponen un mayor grado de exposición a contaminantes ambientales. Por ejemplo, en China, fumar cigarrillos sigue siendo cardinalmente un comportamiento masculino (14); representando un 74% de la población fumadora. Sin embargo, existe controversia en algunos estudios sobre si la prevalencia de la enfermedad es mayor en mujeres, lo cual podría explicarse por la mayor susceptibilidad al humo del tabaco, cambios hormonales relacionados con los niveles de estrógenos que pueden intervenir en la respuesta inflamatoria y función pulmonar o dedicación de la mujer a las tareas del hogar y uso de combustibles para cocinar o calentar sus viviendas (13).

En cuanto a la edad, el incremento de esta se asoció a mayor riesgo de EPOC, dado que los individuos más añosos han tenido mayor tiempo de exposición a sustancias irritantes que pueden contribuir a desencadenar la enfermedad. En concreto, el estudio de Leem et al (10) analizó que existía cuatro veces más de incidencia de EPOC con un aumento de 10 años.

Uno de los determinantes sociales de la salud que más que se ha investigado y analizado en estos estudios es el nivel socioeconómico (10,11,13, 14,17-20,21-24). Tener estudios académicos por debajo de la educación secundaria (10,11,13,14, 16,17) supuso un 44,9% más de riesgo de padecer

EPOC e incidió en el uso de atención sanitaria, falta de adherencia terapéutica²³ y empeoramiento de la enfermedad al existir mayor riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones con respecto a las personas que tenían estudios educativos superiores. Al igual que ocurre con los niveles educativos, hubo una relación inversamente proporcional, tanto en prevalencia como en mortalidad, con los ingresos económicos percibidos (10,11,14-16,19,20,24,25). Sin embargo, existen otros determinantes sociales que también han resultado cruciales estudiar y comprender en relación con la EPOC.

Algunos estudios se han enfocado en observar y comparar el impacto que el uso de combustibles (9,15,26) en los hogares y la ocupación laboral (12,24,27-34), en ciertos oficios (minería, agricultura, construcción, reparadores, aceras...) tienen en personas no fumadoras, teniendo en

cuenta el efecto del tabaquismo en fumadores o exfumadores. Se estima que aproximadamente el 15% de los casos de EPOC son atribuibles a exposiciones ocupacionales (27,30) y representan cerca del 30% de casos entre los que nunca han fumado. Los bajos niveles de formación educativa pueden influir en la dedicación a trabajos con mayor exposición de sustancias contaminantes y condiciones laborales más desfavorables (27,30).

Entre estas ocupaciones, cabe destacar la agricultura como un oficio que favorece de forma importante la presencia de EPOC, probablemente debido a la exposición potencial a polvos orgánicos e inorgánicos, pesticidas, herbicidas y gases de escape diésel (28,34).

Otros sectores que muestran relación con la EPOC, debido a la exposición a polvos, disolventes, minerales (carbón, sílice), metales (vana-

AVAN
Tecnologías IVD



H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

De diseño simple pero confiable. Descarte directo por lo que reduce el riesgo de las obstrucciones y la contaminación cruzada. Procesa grandes volúmenes de trabajo en forma automatizada.

GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

Fácil de usar, fácil de mantener. La evolución en el análisis de gases en sangre con una nueva propuesta innovadora de Techno Medica Co.Ltd.



Analizadores de GASES EN SANGRE

Padre M. Ashkar N°688 - (CP1672) Gral. San Martín, Bs. As. Argentina
(54 11) 4754-2168 rot. - Whatsapp +54 9 11 6228-4796
info@avan.com.ar - www.avan.com.ar

dio, cadmio) y humos de soldadura y riesgo de mala ventilación de los entornos de trabajo, son procesadores de plástico, operadores de papel/maderas, escultores/pintores y apiladores de almacenes, entre los que también se han demostrado un incremento de muertes^{28,34} con relación a la exposición.

Existió un incremento de EPOC con repercusión en la eficacia laboral e incremento de muertes con respecto a las esperadas (tasa de mortalidad proporcional [PMR > 1]) en las personas que trabajaban en ocupaciones consideradas como «cuello azul» (agricultores, pesca, procesadores de plásticos, embarcaciones, acerías y laminación, entre otros)⁽³⁷⁾, mayormente desempeñadas por la población masculina, ya fuese fumadora o nunca fumadora, y entre habitantes que residían en el ámbito rural. Las ocupaciones de «cuello blanco» (ejecutivos, administrativos...) presentaron una *odds ratio* (OR) = 0,6 y son consideradas como trabajos con bajo riesgo de exposición y, por consiguiente, protectores de la enfermedad^(14,17,27,28,31,33,34).

Entre los no fumadores, también se observa un mayor número de casos de EPOC como consecuencia de la contaminación en ámbitos interiores causada por el uso de combustibles de biomasa^(13,15,17,26) que se utiliza en todo el mundo, especialmente en las poblaciones de bajos recursos, para cocinar, calentar y satisfacer otras necesidades domésticas. Estas responsabilidades suelen recaer principalmente en las mujeres, aunque se ha demostrado que el estado civil, específicamente ser hombre soltero, viudo o divorciado, se asocia con un mayor riesgo de EPOC al tener que realizar las tareas domésticas ellos mismos en vez de su pareja o cónyuge⁽⁹⁾.

Además, el lugar de residencia de los individuos^(15,33,35) es otro determinante social que se ha estudiado debido a que vivir en zonas rurales puede implicar un mayor aislamiento de los habitantes, dedicación a tareas en el campo y oficios manuales con una exposición más intensa a sustancias contaminantes derivadas de dichos oficios que la que se da en las zonas urbanas. Las condiciones de la vivienda⁽²⁴⁾ también tienen un

impacto sobre la enfermedad, ya que pueden ser indicadores de menores ingresos económicos y peores condiciones de ventilación. La carencia y falta de acceso a recursos, así como el aislamiento de poblaciones desfavorecidas, segregadas o con analfabetismo (medido por el IMD Score⁽²²⁾ o índice de aislamiento⁽²¹⁾) se asoció a peor supervivencia de la EPOC y menor calidad de vida de los habitantes⁽³⁶⁾.

Las desigualdades socioeconómicas, así como las barreras comunicativas pueden limitar la capacidad de los individuos para adquirir medicamentos o para comprender la importancia de su uso, adopción de conductas saludables y reconocer síntomas de alerta, lo cual incrementaría las complicaciones, hospitalizaciones por agravamiento y, en definitiva, la mortalidad de la enfermedad. En Corea del Sur, aunque el sistema de salud cubre la mayor parte de la atención médica esencial que su ciudadanía precisa, las personas tienen que pagar parte de los medicamentos⁽²⁵⁾, por lo que la pertenencia a estratos socioeconómicos inferiores puede contribuir a un 61-84% de mala adherencia terapéutica o limitación de adquisición de mejores terapias farmacológicas motivada por las disparidades sociales⁽²³⁾.

Las enfermedades, los problemas económicos, el desempleo y los conflictos familiares y laborales desencadenan situaciones de estrés psicosocial³⁸ que pueden tener un impacto significativo en el sistema inmunitario debilitando la resistencia a infecciones y a agentes dañinos en las vías respiratorias con una respuesta inflamatoria exacerbada, lo que podría influir en el desarrollo y curso de la EPOC. Además, dicho estrés puede favorecer comportamientos perjudiciales como el tabaquismo, que aumenta el riesgo de la enfermedad.

La presencia de factores psicosociales⁽³⁸⁾ incrementaba el riesgo de hospitalización y muerte, existiendo el doble de riesgo con la presencia de más de tres problemas psicosociales y en el sexo femenino (*hazard ratio* [HR] = 2,1), en comparación con los hombres que, ante el mismo número de problemas, presentaron un riesgo menor (HR=1,76).



Visitá Mendoza y enamorate de Bermellón

Jueves, Viernes, Sábados y Domingos
al medio día



www.bermellon.ar
[@bermelloncasadevinos](https://www.instagram.com/bermelloncasadevinos)

**CASA
BERMELLÓN**
Cobos 4397, Perdriel, Lujan de Cuyo, Mendoza

Reservas
+54 9 261 750 2500

Del mismo modo, las condiciones de vida precarias de algunos países como la India o Nepal repercuten indirectamente en mayores cargas de enfermedad debido a la dificultad de acceso a atención sanitaria y barreras al conocimiento de síntomas de alarma y prevención (39).

Una de las fortalezas encontradas en esta revisión es que la mayoría de los estudios tienen un tamaño muestral grande, lo que favorece que los resultados hallados sean significativos. Asimismo, los estudios proceden de países o estados de cinco continentes, lo cual aumenta su validez externa y mejora el conocimiento de los determinantes sociales que influyen mayormente sobre la EPOC en cada uno de ellos.

La búsqueda de artículos en español e inglés ha podido dejar fuera estudios interesantes sobre la EPOC que estuviesen en otros idiomas. Asimismo, han podido existir publicaciones posteriores a la fecha de selección de los artículos que hubiesen podido enriquecer el tema estudiado.

Una limitación importante es que el sistema sanitario y el acceso a recursos médicos difieren entre los distintos países, lo cual produce desigualdades sociales y hace necesario que existan más estudios para conocer la influencia de este determinante en la prevalencia y el pronóstico de la EPOC, además del resto de condiciones de vida y exposición a factores de riesgo.

Otra de las limitaciones que cabe señalar es que ha habido estudios en los que los datos de diagnóstico de EPOC han sido autoinformados por los propios participantes que se han incluido en el estudio y ello podría haber producido sesgos de selección al no haber datos espirométricos o registros médicos validados que confirmasen la presencia de la patología así como diferentes definiciones de lo que se considera ser «paciente EPOC» que podrían, junto con la posible existencia de infradiagnóstico de casos leves de EPOC por falta de realización de pruebas de función pulmonar o de acceso a formularios, subestimar o sobreestimar la prevalencia real de la enfermedad. En algunos estudios sobre la ocupación laboral, se desconoce realmente si la asociación con

la EPOC se debe a la última ocupación señalada por el participante o a ocupaciones anteriores, así como si durante el período de realización del seguimiento y estudio ha habido cambios laborales que han podido ser los verdaderamente causantes de la enfermedad o si ha habido participantes que, al estar desempleados, han sido excluidos de la muestra.

Asimismo, todas las búsquedas bibliográficas se han hecho usando únicamente la base de datos Pubmed, lo cual ha podido suponer una limitación al dejarse fuera otras publicaciones relevantes procedentes de otras bases de datos.

>>> CONCLUSIONES

La EPOC es una enfermedad que cobra gran importancia en nuestros días dada su elevada prevalencia y mortalidad como consecuencia del papel fundamental que ejercen los determinantes sociales de la salud sobre su desarrollo y manejo.

Los bajos niveles socioeconómicos y la dedicación a trabajos manuales han tenido un fuerte impacto sobre la prevalencia e incrementos de mortalidad por EPOC. Asimismo, estas circunstancias han influido en las dificultades de acceso a la atención médica, diagnóstico precoz, información y conocimiento sobre la enfermedad, así como a la adopción de estilos de vida deficientes como el hábito tabáquico, uno de los riesgos principales de EPOC y gran reto para la salud pública, dados los efectos nocivos que el humo del tabaco produce sobre la vía aérea.

Se trata de una patología diagnosticada y seguida por los médicos de Atención Primaria en sus consultas, por lo que resulta primordial conocer los mecanismos que intervienen de forma directa e indirecta sobre ella para poder adoptar políticas generales de actuación que aborden no solo los factores biológicos y clínicos de la EPOC, sino que actúen de forma integral sobre los determinantes sociales, así como actuar colectivamente como comunidad para contribuir a la creación de una sociedad más equitativa en la que las desigualdades sociales no influyan de forma tan directa sobre la prevalencia, inequidad en el acceso a la

atención sanitaria y pronóstico de las enfermedades de determinados grupos poblacionales.

>>> FINANCIACIÓN

La presente publicación ha sido llevada a cabo sin respaldo financiero externo. Es importante subrayar que la ausencia de financiación externa no ha mermado la calidad ni la integridad de este trabajo, y su realización se ha sostenido exclusivamente a través de recursos internos.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Este manuscrito es original y exclusivo para la Revista Clínica de Medicina de Familia y no ha sido publicado antes en ninguna otra revista o medio. Además, no ha sido sometido simultáneamente a revisión en ninguna otra publicación ni hay conflicto de intereses por ninguna de ambas partes.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. De la Guardia Gutiérrez M, Ruvalcaba Ledezma J. Health and its determinants, health promotion and health education. JONNPR. 2020;5(1):81-90.
2. Organización Mundial de la Salud. Cerrando la brecha: La política de acción sobre los determinantes sociales de la salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. pp. 7-8.
3. Caballero González E, Moreno Gelis M, Sosa Cruz ME, Mitchell Figueroa E, Vega Hernández M, Columbié Pérez L de A. Los determinantes sociales de la salud y sus diferentes modelos explicativos. Infondir. 2012;8(15):3-4.
4. Borrel Thió C, Pasarín Rúa MI. Desigualdades sociales en salud. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, Gené Badia J, editores. Compendio de Atención Primaria: Conceptos, organización y práctica clínica en Medicina de Familia. Elsevier España; 2021. pp. 135-142.
5. World Health Organization. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2023 [citado el 24 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
6. Antón Díaz E, Ruiz López D, Ancochea Bermúdez J.



La solución en Hematología



MYTHIC 22 AL

5 Diff · Autosampler · Bioseguridad

MYTHIC 22 OT

5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros

MYTHIC 60

5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros



Venezuela 3755. Villa Martelli, B1603BTM Bs. As., Argentina Tel.: (+54 11) 4709-7700
 @info@instrumental-b.com.ar www.instrumental-b.com.ar

- Herencia y ambiente en la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*. 2007;43(1):10-7.
7. Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas MJ, Zangróniz Uruñuela MR, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Morbimortalidad e impacto sanitario. *SEMERGEN Medicina de Familia*. 2014;40(4):198-204.
8. Halpin DMG, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: A review of the evidence. *International Journal of COPD*. 2017;12:2891-908.
9. Van Gemert F, Chavannes N, Kirenga B, Jones R, Williams S, Tsiligianni I, et al. Socio-economic factors, gender and smoking as determinants of COPD in a low-income country of sub-Saharan Africa: FRESH AIR Uganda. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2016;26(16050):1-5.
10. Leem AY, Park B, Kim YS, Jung JY, Won S. Incidence and risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean community-based cohort. *International Journal of COPD*. 2018;13:509-17.
11. Bird Y, Moraros J, Mahmood R, Esmaelzadeh S, Kyaw Soe NM. Prevalence and associated factors of COPD among aboriginal peoples in Canada: A cross-sectional study. *International Journal of COPD*. 2017;12:1915-22.
12. Syamlal G, Doney B, Hendricks S, Mazurek JM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and U.S. Workers: Prevalence, Trends, and Attributable Cases Associated with Work. *American Journal of Preventive Medicine*. 2021;61(3):1-18.
13. Yang Y, Mao J, Ye Z, Li J, Zhao H, Liu Y. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease among adults in Chinese mainland: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2017;69:158-65.
14. Zhang DD, Liu JN, Ye Q, Chen Z, Wu L, Peng XQ, et al. Association between socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease in Jiangsu province, China: a population-based study. *Chinese Medical Journal*. 2021;134(13):1552-60.
15. Raju S, Keet CA, Paulin LM, Matsui EC, Peng RD, Hansel NN, et al. Rural Residence and Poverty are Independent Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(8):961-9.
16. Kim CY, Kim BK, Kim YJ, Lee SH, Kim YS, Kim JH. Longitudinal Evaluation of the Relationship Between Low Socioeconomic Status and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *International Journal of COPD*. 2020;15:3447-54.
17. Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *International Journal of COPD*. 2015;10:497-506.
18. Burney P, Jithoo A, Kato B, Janson C, Mannino D, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: The associations with smoking and poverty. A BOLD analysis. *Thorax*. 2014;69(5):465-73.
19. Gershon AS, Hwee J, Victor JC, Wilton AS, To T. Trends in socioeconomic status-related differences in mortality among people with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;11(8):1195-202.
20. Ore T, Ireland P. Hospitalisations and mortality in Victoria: analysis of variations by socioeconomic status. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2015;39(3):243-9.
21. Woo H, Brigham EP, Allbright K, Ejike C, Galiatsatos P, Jones MR, et al. Racial segregation and respiratory outcomes among urban black residents with and at risk of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(5):536-45.
22. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *International Journal of COPD*. 2018;13:1289-96.
23. Søgaard S, Lange P, Paaske S, Nielsen H, Sylvan T, Wernich R. Socioeconomic inequalities in adherence to inhaled maintenance medications and clinical prognosis of COPD. *Respiratory Medicine*. 2016;119:160-7.
24. Borné Y, Ashraf W, Zaigham S, Frantz S. Socioeconomic circumstances and incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an urban population in Sweden. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019;16(1):51-7.
25. Hee K, Mo C, Jung E, Choi Y, Yoo K Bong, Lee S Heui, et al. Effects of individual and neighborhood socioeconomic status on the risk of all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based cohort study, 2002 e 2013. *Respiratory Medicine*. 2016;114:9-17.
26. Mortimer K, Oca MM De, Salvi S, Balakrishnan K, Hadfield RM, Halpin DMG, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2022;26(3):206-16.
27. Syamlal G, Doney B, Mazurek JM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence Among Adults Who Have Never Smoked, by Industry and Occupation. United States, 2013-2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(13):2013-7.
28. Syamlal G, Kurth LM, Dodd KE, Blackley DJ, Hall NB, Mazurek JM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality by Industry and Occupation. United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(49):1550-4.
29. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, et al. The occupations at increased risk of COPD: Analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1):1-8.
30. De Matteis S, Jarvis D, Hutchings S, Darnton A, Fishwick D, Sadhra S, et al. Occupations associated with COPD risk in the large population-based UK Biobank cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2016;73(6):378-84.
31. Silver SR, Alarcon WA, Li J. Incident chronic obstructive pulmonary disease associated with occupation, industry, and workplace exposures in the Health and Retirement Study. *American Journal of Industrial Medicine*. 2021;64(1):26-38.
32. Kurth L, Syamlal G. Health Care Utilization, Lost Work Days, and Bed Days among Workers with COPD, by Industry and Occupation. *Journal of Occupational and Environmental*

Medicine. 2021;63(5):1-11.

33.Doney BC, Henneberger PK, Humann MJ, Liang X, Kelly KM, Cox-Ganser JM. Occupational Exposure to Vapor-Gas, Dust, and Fumes in a Cohort of Rural Adults in Iowa Compared with a Cohort of Urban Adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;66(21):1-5.

34.Dodd KE, Wood J, Mazurek JM. Mortality Among Persons with Both Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Aged ≥ 25 Years, by Industry and Occupation-United States, 1999-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020;69(22):670-9.

35.Gershon SA, Thiruchelvam D, Aaron S, Stanbrook M, Vozoris N, Tan WC, et al. Socioeconomic status (SES) and 30-day hospital readmissions for chronic obstructive pulmonary (COPD) disease: A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(5):1-16.

36.Yadav UN, Thapa TB, Mistry SK, Ghimire S, Yadav KK, Boateng GO, et al. Biosocial and disease conditions are associated with good quality of life among older adults in rural eastern Nepal: Findings from a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15(11):1-14.

37.De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, et al. The occupations at increased risk of COPD: Analysis of lifetime job-histories in the population-based UK

Biobank Cohort. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1):1-8.

38.Clark AJ, Strandberg-Larsen K, Pedersen JLM, Prescott E, Rod NH, Clark AJ, et al. Psychosocial risk factors for hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;12:190-8.

39.Li H, Liang H, Wei L, Shi D, Su X, Li F, et al. Health Inequality in the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *International Journal of COPD*. 2022;17:1695-702.



Screening Neonatal

- Tripsina
- TSH
- Galactosa
- Fenilalanina
- 17 α -OH-Progesterona Neonatal
- MSUD **¡NUEVO!**

Marcador del Metabolismo

- Óseo
- 25 (OH) Vitamina D Elisa **¡NUEVO!**

Tarjetas Toma de Muestra en forma de manchas (sangre o fluidos biológicos) para Screening y Filiación

Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

Equipamientos e insumos

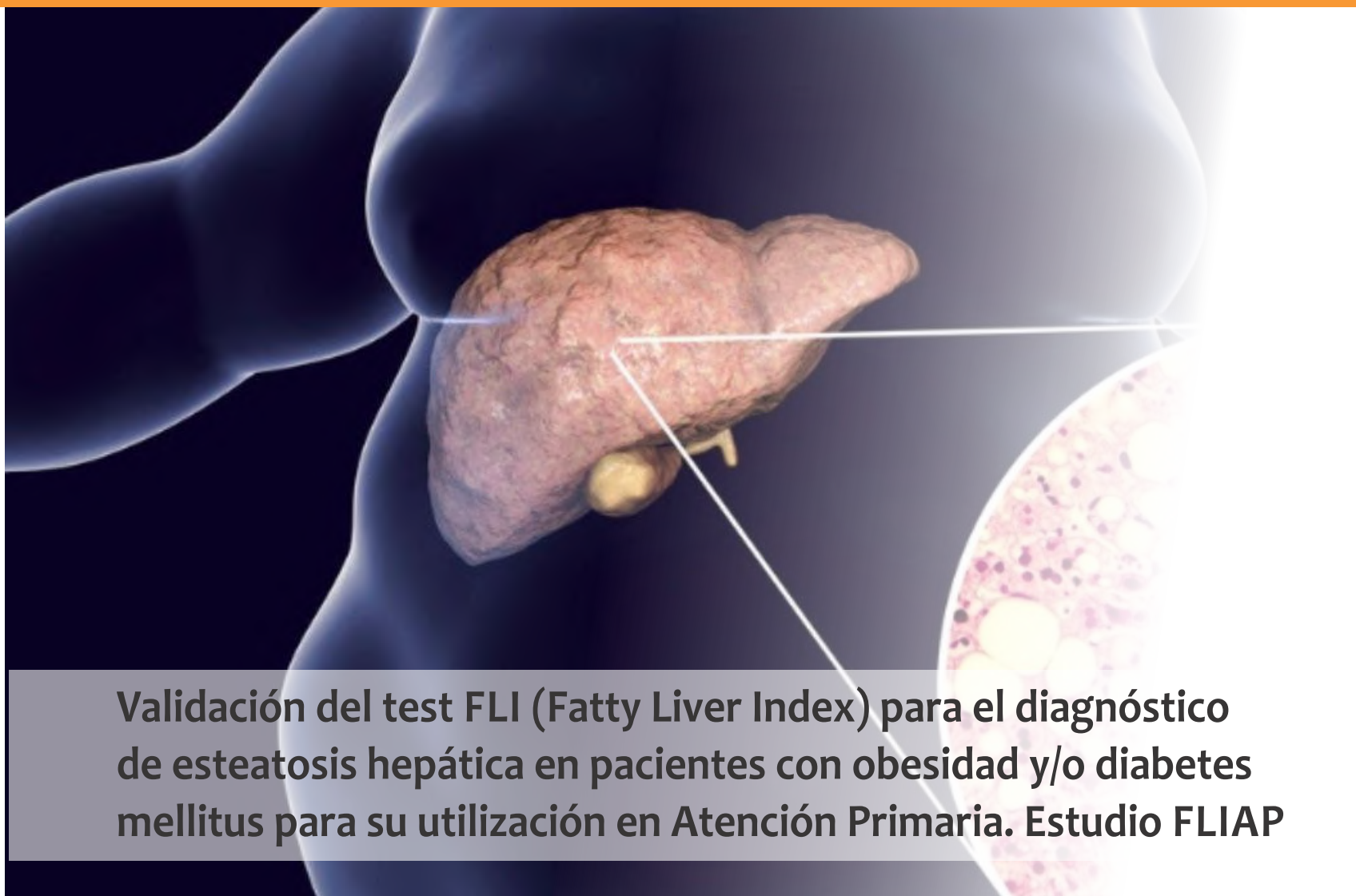
- Lectores verticales manuales y automáticos
- Lavadores de microplacas manuales y automáticos
- Pipetas punto fijo y multicanal
- Microtiras y microplacas alta densidad para ELISA
- Microplacas filtrantes millipore
- Agitador orbital
- Sacabocados para Tarjeta Toma de Muestra

Asesoramiento General Servicio Técnico



LABORATORIOS BACON

-  5411 2078 -1050
-  5411 2238 - 4208
-  ventas@bacon.com.ar



Validación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus para su utilización en Atención Primaria. Estudio FLIAP

>>> El estudio que presentamos a continuación está enfocado en la validación del test FLI (Fatty Liver Index) para el diagnóstico de esteatosis hepática.

>>> AUTORES

José Alfonso Cortés Rubio^a, Diego Martín Acicoya^a,
Marta Candela Fernández^a, Elena Alcanda Renquel^a,
Adriana Vañó Garrido-Arroquia^a y María Cortés
Costa^b

a Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de
Salud Universitario Las Calesas. Madrid

b Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario
Miguel Servet. Zaragoza

>>> CORRESPONDENCIA

jalfonso.cortes@salud.madrid.com

Fuente: Rev Clín Med Fam 2023; 16 (4): 325-329.
doi.org/10.55783/rcmf.160404

>>> RESUMEN

Objetivo: validación de la prueba diagnóstica *Fatty Liver Index* (FLI) mediante un diseño transversal.

Métodos: se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de obesidad y/o diabetes en los que estaría indicado hacer una ecografía para descartar esteatosis. Se les realizó el FLI y la prueba Gold Estándar (ecografía). Tamaño muestral: se incluyeron 135 individuos. Se calculó curva ROC, el área bajo la curva y el punto de corte del FLI para la clasificación como esteatosis. Se estimó sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivos y negativos del FLI. Se utilizó el programa SPSS para el análisis. A todos los pacientes se les entregó una hoja informativa del estudio y se pidió consentimiento informado

SE PARTE DE NUESTRA REVISTA

Revista
bioanálisis



REVISTA
REVISTA
REVISTA
REVISTA
BIOANÁLISIS

Resultados: prevalencia de esteatosis del 60,7%, predominando esteatosis leve y moderada. Hubo relación significativa entre esteatosis y triglicéridos, no así para índice de masa corporal (IMC), gamma-glutamil transferasa (GGT) y perímetro abdominal. La curva ROC del FLI se mostró muy cercana a la línea media, y el área bajo la curva fue 0,666 (0,571-0,759; intervalo de confianza [IC] del 95%), que indica una capacidad predictiva del FLI baja. Considerando un punto de corte de 76 para el FLI, la sensibilidad fue del 75,6%, la especificidad del 50,94%, el valor predictivo positivo (VPP) del 70,45% y el valor predictivo negativo (VPN) del 57,45%. Los coeficientes de probabilidad positivo y negativo fueron 1,53 y 0,49, respectivamente, que indican que el FLI no puede considerarse una buena prueba para el diagnóstico de esteatosis.

Conclusiones: el test FLI no predice de forma adecuada qué pacientes con diabetes y/o obesidad tendrían esteatosis asociada. Por ello, no se puede recomendar de forma generalizada el uso del FLI para el diagnóstico de esteatosis ni tampoco para sustituir la ecografía.

Palabras clave: ultrasonografía, diabetes mellitus 2, *Fatty Liver Index*, obesidad, estudio de validación.

>>> INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática puede ser debida a depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) o por otros motivos, entre los que destaca la esteatosis hepática por alcohol. Además, otras causas son la hepatitis vírica, hepatopatías por fármacos, enfermedad de Wilson, hepatopatías autoinmunes y las de depósito de hierro (hemocromatosis).

La EHGNA engloba un espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis (EHNA) y la cirrosis. Es importante detectar de forma precoz a los pacientes que presentan EHNA para incidir sobre los factores asociados y evitar de esta manera que evolucionen hacia formas más graves, incluyendo la cirrosis hepática (1).

La EHNA severa es frecuente entre los pa-

cientes con hipertransaminasemia mantenida (2).

Según algunos estudios, la EHGNA tendría una prevalencia del 20-30% en la población general de países desarrollados (3,4). Aunque la historia natural de la EHGNA no se conoce de manera precisa, se ha relacionado con cirrosis y hepatocarcinoma, y parece que, por sí misma, podría ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (5-7).

Por tanto, dado que se asocia a múltiples factores de riesgo metabólico, algunos autores han considerado el hígado graso como el componente hepático del síndrome metabólico (8). Para otros autores, el factor más estrechamente relacionado con la presencia de esteatosis fue la obesidad y el sobrepeso (9).

La Guía europea para el tratamiento de la EHGNA establece recomendaciones y un protocolo de actuación, según el cual, descartando otras hepatopatías crónicas y otras causas de hígado graso, el síndrome metabólico sería el principal problema asociado (6).

Dado que el estudio y manejo de la obesidad, la diabetes mellitus (DM) y la dislipemia son objeto de control clínico en Atención Primaria (AP), y que esos problemas están asociados a la EHGNA, será este nivel asistencial el responsable del diagnóstico y manejo de la esteatosis por esta causa, con la colaboración de la atención hospitalaria cuando sea precisa.

Para el diagnóstico de la esteatosis, en estos grupos de riesgo metabólico, se ha considerado la ecografía hepática como la prueba *gold standard*. Según Grafigna y sus colaboradores (10), la sensibilidad para detectar esteatosis es del 93% cuando el hígado tiene más de 33% de grasa, y diferentes estudios mostraron una especificidad del 84-95%. Pero, probablemente, no es practicable hacer una ecografía a todos los pacientes con diabetes u obesidad, por lo que se han planteado otras alternativas. Así, se han definido unos índices serológicos que permitirían seleccionar a los pacientes sospechosos.

Según la Guía europea para el estudio del hígado, los índices serológicos, tales como el FLI, el Steatostest y el NAFLD Liver Fat Score, predicen con fiabilidad la presencia de esteatosis, si bien no son útiles para predecir el grado de fibrosis. De todos ellos, el más conocido y utilizado en nuestro entorno es el FLI. Fue descrito por Giorgio Bedogni en 2006 y combina los valores de triglicéridos, GGT, perímetro abdominal e IMC (11). El grupo PREDAPS, grupo español, que está siguiendo una cohorte de prediabéticos, ha podido demostrar como la presencia de FLI como marcador de esteatosis hepática tenían un riesgo hasta 6 veces superior de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a los 3 años de seguimiento (12). Estos resultados concuerdan con los de estudios pre-vios. Un estudio poblacional europeo sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de EHGNA en una población de 2.652 personas mayores encontró que el FLI demostró una excelente fiabilidad para identificar pacientes con EHGNA, confirmada pos-

teriormente mediante ecografía abdominal¹³. No obstante, no hay estudios realizados en el ámbito de AP que hayan utilizado el FLI para la detección de pacientes con diabetes u obesidad que presenten esteatosis.

El objetivo del estudio es estudiar la validez del FLI como prueba diagnóstica alternativa a la ecografía para el diagnóstico de EHGNA en pacientes con obesidad y/o DM2 en el ámbito de AP.

>>> MÉTODOS

Diseño: estudio de evaluación de prueba diagnóstica. Se hizo un estudio de validación de prueba diagnóstica mediante un diseño transversal.

Población de estudio: pacientes de entre 18 y 90 años, que acuden a consulta médica con diagnóstico previo de obesidad y/o DM2.

La solución en Hematología



Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA

Método de recogida de datos: se parte de una única muestra que estará conformada por pacientes de entre 18 y 90 años que acuden a consulta médica con diagnóstico previo de obesidad y/o DM2 (criterio de inclusión) en los que estaría indicado realizar, en la práctica, una ecografía para descartar esteatosis hepática. A estos individuos se les hará la prueba diagnóstica (FLI) que se va a evaluar y la prueba considerada *gold standard* (ecografía).

Emplazamiento: Centro de Salud Universitario Las Calesas, ubicado en la Zona Básica del mismo nombre en el Distrito de Usera de Madrid capital (España).

Tamaño muestral: como se estima por estudios previos¹⁴ que el 87% de los pacientes con esteatosis tendrán resultados positivos en la prueba que se está evaluando (el FLI), la *p* será de 0,87. Como se desea estimar este valor con una precisión (*i*) de 0,06 y una confianza del 95%, aplicando la fórmula de estimación de una proporción se precisan 121 sujetos con la enfermedad (con esteatosis hepática)¹⁵. Para que en la muestra haya 121 pacientes, si sabemos que la prevalencia de esteatosis en obesos puede rondar el 90%, se deben incluir en el estudio 135 personas.

Criterios de inclusión: pacientes de entre 18 y 90 años con diagnóstico de obesidad y/o DM2 que acuden a la consulta de AP por cualquier motivo. Se incluirán en el estudio de forma consecutiva, previa información del estudio y autorización mediante consentimiento informado.

Criterios de exclusión: rechazo de firma del consentimiento informado; pacientes con diagnóstico de otras hepatopatías crónicas de causa conocida: alcohólica, vírica, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, entre otras; pacientes con enfermedad oncológica en el final de la vida; pacientes con deterioro cognitivo severo.

Variables del estudio: edad, sexo, diagnóstico de DM, diagnóstico de obesidad, nivel de triglicéridos (TG), GGT, perímetro abdominal, IMC (necesarios para el cálculo del FLI), consumo de alcohol y resultado de la ecografía abdominal.

Definición de variables: Edad: 18-90 años.

Sexo: hombre/mujer.

Diagnóstico de DM2: sí/no; utilizando la historia clínica del paciente que incluye o no el episodio con código CIAP T90.

Diagnóstico de obesidad: sí/no, definiendo obesidad cuando el IMC ≥ 30 .

Valor de triglicéridos: en miligramos/decilitro (mg/dL).

Valor de GGT: en U/l.

Perímetro abdominal: circunferencia de cintura en centímetros (cm).

IMC: peso/talla².

Consumo de alcohol: se considera consumo de alcohol si supera 20 g/día en mujeres y 30 g/día en hombres.

Resultado del FLI: según fórmula (ver en <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>)¹⁶.

Resultado de ecografía abdominal: esteatosis/no esteatosis. La esteatosis se visualiza ecográficamente como un incremento en la ecogenicidad (hígado brillante) en relación con corteza renal y páncreas. Progresivamente se manifestará una pérdida de visualización de estructuras intrahepáticas, sobre todo vasos portales y del diafragma.

La esteatosis se clasificó en su forma difusa en tres grados: grado I o leve, con un mínimo incremento de la ecogenicidad, con normal visualización de vasos y diafragma; grado II o moderada: con mayor incremento de la ecogenicidad, con ligera pérdida de visualización de vasos y diafragma; grado III o grave: con mala o nula visualización de vasos y diafragma (atenuación posterior). En su forma focal se visualiza una zona hiperecogénica de bordes geométricos, próxima al hilio hepático; en otras ocasiones, puede haber zonas de parénquima respetado apareciendo como lesión hipocogénica generalmente periportal o en bordes hepáticos. El rendimiento de la ecografía para diag-

nosticar esteatosis varía considerablemente entre estudios.

Se hizo un estudio de concordancia entre observadores de los profesionales que realizaron ecografías (dos profesionales del centro de salud con formación específica en ecografía abdominal) y se obtuvo el índice Kappa para las categorías de presencia o no de esteatosis.

Análisis estadístico: se comprobó la distribución normal por la prueba de Shapiro-Wilk y se hizo la comparación de medias mediante la U de Mann-Whitney, se utilizó la *chi* cuadrado para la comparación de proporciones.

Se calculó mediante la curva ROC, el área bajo la curva que mejor predecía la presencia de esteatosis y el punto de corte más adecuado para la clasificación como esteatosis, con sus IC, con una probabilidad de error del 95% y considerando la significación estadística para una $p < 0,05$.

Se estimaron la sensibilidad, la especificidad, los VPP y los VPN del FLI. Se utilizaron los programas SPSS y Jamovi para el análisis estadístico.

Aspectos ético-legales: a todos los pacientes se les entregó una hoja informativa del estudio y se pidió consentimiento informado para su inclusión. Los datos clínicos se mantuvieron confidenciales. Fueron codificados para cumplir con la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). El acceso a la historia clínica tuvo como objeto solo el estudio de los resultados de las pruebas mencionadas por parte del equipo investigador. El proyecto de investigación tiene el informe favorable de la Comisión Local de Investigación Centro de la Gerencia de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid (código: 11/21-C) y del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid (código: 21/720).

>>> RESULTADOS

Se incluyeron un total de 140 pacientes, de los cuales completaron el estudio 135, con una edad media de 59,6 (desviación estándar [DE]: 1,12) y un rango de entre 21 y 87 años. Por sexos, 51,1% fueron hombres y 48,9% mujeres.

En la tabla 1 se presentan los motivos de inclusión en el estudio, y en la tabla 2, los resultados de las variables cuantitativas. Se encontró esteatosis hepática por ecografía (*gold standard*) en el 60,7% de los casos. En la tabla 3 se refleja la frecuencia de esteatosis y el grado de esteatosis.

>> **Tabla 1.** Frecuencias del diagnóstico motivo de inclusión en el estudio

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIAS	PORCENTAJE DEL TOTAL	PORCENTAJE ACUMULADO
DM	23	17,0%	17,0%
Obesidad	74	54,8%	71,9%
DM + obesidad	38	28,1 %	100,0%

>> **Tabla 2.** Estadística descriptiva de las variables cuantitativas del estudio

DIAGNÓSTICO	MEDIA	ESM	IC 95%
Triglicéridos	158	9,46	140-177
GGT	32,6	2,18	28-37
Perímetro abdominal	110	0,996	108-112
IMC	33,5	0,41	32,6-34,3
Valor del FLI	78,7	1,6	75,2-81,5

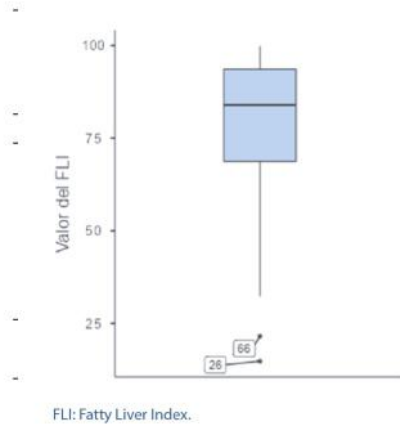
ESM: error estándar de la media; FLI: Fatty Liver Index; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

>> **Tabla 3.** Frecuencia de esteatosis y su gravedad (según ecografía)

ESTEATOSIS	FRECUENCIAS	PORCENTAJE DEL TOTAL (%)
Esteatosis	82	60,7
Esteatosis leve	42	31,1
Esteatosis moderada	34	25,1
Esteatosis grave	5	3,7
No esteatosis	53	39,3
Total	135	100%

Respecto a los resultados del índice de FLI y su distribución en la muestra, así como los valores atípicos, se presenta el diagrama de caja en la figura 1.

>> **Figura 1.** Diagrama de caja del valor del FLI y valores atípicos.



En cuanto al estudio de la asociación entre las variables del estudio con la presencia de esteatosis, los resultados se muestran en la tabla 4. Se calculó el estadístico mediante la U de Mann-Whitney por no tener distribución normal, comprobada por la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para las variables cuantitativas y mediante chi cuadrado para las variables cualitativas.

>> **Tabla 4.** Asociación entre variables independientes y la variable dicotómica esteatosis

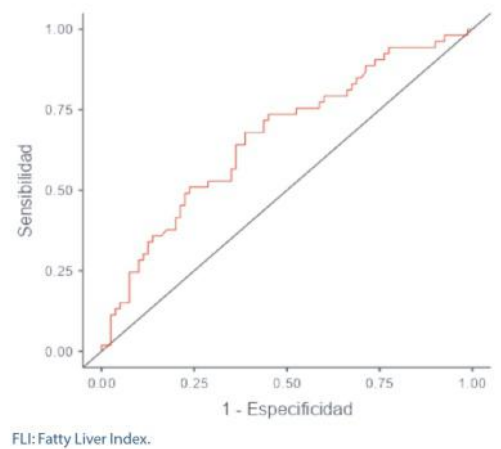
		ESTADÍSTICO	p
Sexo			
Hombre 69 (51,1%)	Chi cuadrado	0,0315	0,975
Mujer 66 (48,9%)			
Triglicéridos	U de Mann-Whitney	1618	0,015
IMC	U de Mann-Whitney	1765	0,066
Perímetro abdominal	U de Mann-Whitney	1891	0,204
GGT	U de Mann-Whitney	1774	0,073
Valor del FLI	U de Mann-Whitney	1452	0,001
Grupo diagnóstico	Chi cuadrado	0,192	0,908
Diabetes 23 (17%)			
Obesidad 74 (54,8%)			
Diabetes y obesidad 38 (28,1%)			

FLI: Fatty Liver Index; GGT: gamma-glutamil transferasa; IMC: índice de masa corporal.

Para encontrar el punto de corte de la variable FLI predictora de la variable dicotómica

(esteatosis, no esteatosis), se evaluó la curva ROC (figura 2), y el área bajo la curva (AUC) fue de 0,666 (0,571- 0,759; IC del 95%). Se consideró el punto de corte más útil para la clasificación del FLI como diagnóstico de esteatosis cuando su valor era de 76 o más, y así se pudo calcular el cociente de probabilidad positivo (CPP) y el cociente de probabilidad negativo (CPN), así como la sensibilidad, la especificidad y los VPP y VPN (tabla 5).

>> **Figura 2.** Curva ROC para la variable FLI.



>> **Tabla 5.** Resultados de la prueba diagnóstica cuando se escoge el punto de corte de Fatty Liver Index = 76 para el diagnóstico de esteatosis

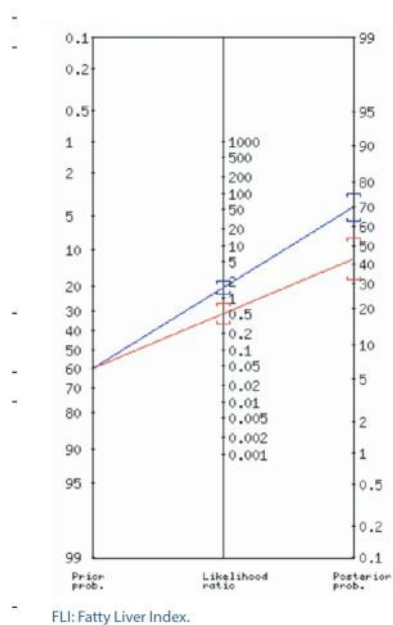
	ESTEATOSIS ECOGRÁFICA		TOTAL
	Sí	No	
FLI positivo	62	26	88
FLI negativo	20	27	47
Total	82	53	135

S: 75%; E: 50,54%; VPP: 69,77%; VPN: 57,45%; CPP: 1,53; CPN: 0,49

CPN: cociente de probabilidad negativa; CPP: cociente de probabilidad positiva; E: especificidad; FLI: Fatty Liver Index; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

En la figura 3 se representa el Nomograma de Fagan para esta prueba diagnóstica con sus razones de verosimilitud y la probabilidad postprueba tanto en el caso de FLI positivo como en el caso de FLI negativo.

>> **Figura 3.** Nomograma de Fagan para el FLI



Se ha hallado una frecuencia de esteatosis del 60,7% (82 pacientes del total de 135 pacientes). La prevalencia de esteatosis encontrada en pacientes con obesidad fue del 62,2%, mientras que en otros estudios fue hasta del 90% en este grupo. Respecto a la diabetes, la frecuencia en nuestro caso fue de 60,9%, mientras que en otros trabajos la prevalencia varió ampliamente, del 45 al 75%, en estudios hospitalarios, y del 30 al 70%, en estudios poblacionales, lo que puede reflejar diferencias demográficas y de criterios diagnósticos (17). En nuestro caso, cuando se asociaban los dos factores de riesgo, obesidad y diabetes, no aumentaba la prevalencia de esteatosis.

Respecto al grado de esteatosis, en nuestro estudio, la mayoría de las esteatosis fueron leves y moderadas. Lo cual era esperable por la naturaleza comunitaria de los casos.

No hubo diferencia de prevalencia de esteatosis por sexos, ni en relación con la edad. En otros estudios sí se ha visto que el aumento de la edad puede tener un impacto en el riesgo de esteatosis, pero los datos sobre la relación con el sexo de los pacientes son inconsistentes (17).

De los parámetros que se utilizan para el cálculo del FLI, se ha encontrado relación significativa para esteatosis para la variable nivel de TG,

pero no para los niveles de GGT, el IMC y el perímetro abdominal. Los TG elevados se han establecido como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hígado graso (18).

La curva ROC para la variable FLI muestra una curva muy cercana a la línea media, con área bajo la curva de 0,666 que indica una capacidad predictiva del FLI baja, por lo que se podría considerar el FLI como una prueba de poca utilidad en este grupo de pacientes para el diagnóstico de esteatosis. Este resultado es similar al del estudio de Lind y colaboradores (19), que, utilizando el FLI en población de riesgo, obtuvo el área bajo la curva de 0,689. Sin embargo, en este trabajo, en la población general, el FLI fue de 0,82. Por otro lado, en el metanálisis de Contreras y colaboradores (20), el resultado para el FLI, también aplicado a la población general, el área bajo la curva fue de 0,76.

Considerando un punto de corte de 76 para el FLI que correspondería a una sensibilidad del 75,6% y a una especificidad del 50,94, su VPP sería del 70,45% y el VPN del 57,45%. Si se aplicara la prueba para las prevalencias extremas referidas en la literatura para estos grupos de pacientes, los VPP variarían entre el 93%, considerando una prevalencia de esteatosis del 90% y del 39% si la prevalencia fuera del 30%. Al calcular los CP, se obtienen: CPP de 1,53 y CPN de 0,49, que nos indican que el FLI no puede considerarse una buena prueba para el diagnóstico de esteatosis en los pacientes objeto de estudio (15).

Entre las limitaciones del trabajo, como en todo estudio de prueba diagnóstica, los resultados pueden verse afectados por la fiabilidad del procedimiento de referencia, la ecografía que se utilizó como *gold standard*, dado que su sensibilidad para el diagnóstico oscila entre el 60 y el 90%, esto puede influir en los resultados de la prueba evaluada. En todo caso, como se expone en «Material y métodos», se hizo un estudio de concordancia entre observadores de los profesionales que realizaron ecografías y se obtuvo un Kappa de 0,823, que se corresponde con una concordancia muy buena (21).

Como conclusión, a pesar del buen resul-

tado del FLI como predictor de esteatosis en población general según numerosos estudios previos, se puede indicar que el test FLI no parece predecir de forma adecuada qué pacientes con diabetes y/o obesidad tendrían esteatosis asociada. Por ello, no se puede recomendar de manera generalizada el uso del FLI para diagnosticar esteatosis ni tampoco para sustituir la ecografía en estos pacientes.

>>> AGRADECIMIENTOS

A Pilar Costa Zamora, por su colaboración en la realización de las ecografías y en el diseño del estudio, y a Magdalena Canals Aracil, Isabel Herreros Hernanz, Alberto González Álvaro, Rafael Gómez Moreno, Pilar Kloppe Vi-Ilegas, Javier San Andrés Rebollo, Adrián Carrasco Munera, José Javier Gómez Marco, Carmen Fernández Moreira e Isabel García Amor, por su participación en la recogida de datos y el seguimiento de pacientes.

>>> BIBLIOGRAFÍA

- Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. FMC Form Medica Contin en Aten Primaria. 2017 Aug 1;24(7):378-89.
- Samperio-González MA, Selvi-Blasco M, Manzano-Montero M, Méndez-Gómez J, Gil-Prades M, Azagra R. Prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica en población con hipertransaminasemia y grado de adecuación del diagnóstico registrado en atención primaria. Aten Primaria. 2016;48(5):281-7.
- Abdelmalek M, Diehl A. Nonalcoholic Fatty Liver Diseases and Nonalcoholic Steato-hepatitis. In: Harrison Principles of Internal Medicine. 19th ed. Nueva York: McGraw Hill; 2022. pp. 2.054-7.
- Sánchez E, Quiroga A, Veras R, M D. Enfermedad hepática por depósito grado no alcohólica. Guía Fisterra [Internet]. 2017; [Consultado 30 sept 23]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/bvscsm.a17.csinet.es/guias-clinicas/higado-graso-esteatosis-hepatica/>
- Adams L, Lymp J, Sauver J, Sanderson S, Lindor K, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. Gastroenterology. 2005 Jul 1;129(1):113-21.
- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016 Jun 1;64(6):1.388-402.
- Cortés Rubio JA, Costa Zamora P, Guerra Díaz R, Candela Fernández M, Cortés Costa M. Estudio descriptivo de la esteatosis hepática y la morbilidad asociada en atención primaria. (Estudio ESTEATOAP). Semergen. 2020;46(6):400-5.
- Crespo García J, Graupera García-Milà I. Enfermedad hepática por depósito de grasa. En: Farreras Rozman Medicina Interna. 19th ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 330-6.
- Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. Med Clin (Barc). 2000;114(15):561-5.
- Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017 Jan 1;54(1):37-46.
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006; 6:1-7.
- Franch-Nadal J, Caballería L, Mata-Cases M, Mauricio D, Giraldez-García C, Mancera J, et al. Fatty liver index is a predictor of incident diabetes in patients with prediabetes: The PREDAPS study. Public Heal Netw Biomed Res Cent. [Internet]. 2018; [Consultado 30 Sept 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198327>
- Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA. External Validation of the Fatty Liver Index for Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population-based Study. Clinical Gastroenterol Hepatol. 2013;11(9):1.201-4.
- Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017 Jan;54(1):37-46.
- Argimon J, Jiménez J. Anexo 3. Sensibilidad y especificidad. En: Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5.a ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 399-404.
- Índice de hígado graso-MDCalc. [Internet]. [Consultado 30 Sept 2023]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>
- Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. Dig Liver Dis. 2015; 47:997-1.006.
- Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Obes Metab Syndr. 2022;31(1):17-27.
- Lind L, Johansson L, Ahlström H, Eriksson JW, Larsson A, Risérus U, et al. Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population ORCID number. World J Hepatol. 2020;12(4):149-59.
- Contreras D, Gonzalez-Rocha A, Clark P, On Barquera S, Denovoguti Errez E. Special Issue on Genomic Medicine in Obesity and Chronic Liver Damage Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2023; 28:100.873.
- Argimon J, Jiménez J. Anexo 4. Análisis de la concordancia En: Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5 ed. Barcelona: Elsevier; 2019. pp. 341-6.



GRACIAS EQUIPO

A QUIENES PASARON POR BG y fueron parte de la construcción de quienes somos
A NUESTROS COLABORADORES con quienes formamos un valioso equipo de trabajo
Con quienes compartimos todos los días temas laborales y también los personales
Buscando siempre alcanzar los mejores resultados con esfuerzo solidario

ORGULLOSOS, SEGUIMOS CRECIENDO, SIEMPRE

www.bganalizadores.com.ar

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

Web: www.fcb.unl.edu.ar

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

Web: www.fcb.unl.edu.ar/app/cursos

Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

Especialización en Endocrinología

Fecha: 2024 Caba Argentina

Organiza: UBA Universidad de Buenos

Aires

Info: posgrado@ffyb.uba.ar

Mutagénesis y Caracterización Funcional de Proteínas Expresadas en Células

2024 CABA Argentina Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

Nuevas Estrategias de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad vascular

2024 CABA Argentina Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

Curso sobre Micología Médica

Inscripciones abiertas

Organiza Fundación Química Argentina
info@fundacionquimica.org.ar

Endocrinopatías y Embarazo

Contarán con 120 días para completar el curso

Organiza SAEGRE (Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva)

congresosaegre@gmail.com

http://saegre.org.ar/curso_online_endocrinopatias.asp

Curso de Biología Molecular

Organiza FQA (Fundación Química Argentina)

info@fundacionquimica.org.ar

>>> PRESENCIALES NACIONALES

Mutagénesis y Caracterización Funcional de Proteínas Expresadas en Células

Lugar: CABA Argentina

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

Email: posgrado@ffyb.uba.ar

Maestría en Investigación Clínica

julio de 2024

CABA, Argentina

Organiza Hospital Universitario Italiano de Buenos Aires

maestriasydoctorados@hospitalitaliano.org.ar

<https://maestrias.hospitalitaliano.edu.ar/investigacionclinica>

>>> INTERNACIONALES

XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich

2021

Lugar: Munich Alemania

Email: info@rwgroup.com.ar

AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC CONFERENCE

Lugar: Brisbane Australia

Email: conference@aacb.asn.au

Web:

<http://www.euromedlab2021munich.org/>

Biología de emergencia y gases en sangre

Julio 2024 Saint Malo Francia

cbardin@terresetcie.com

7th European Congress of Immunology

Septiembre 2024 Dublín Irlanda

eci2024@oic.it

BIOAGENDA // EMPRESAS

>>> AADEE S.A.

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

>>> Avan

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

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

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

>>> Bernardo Lew

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

>>> BIOARS S.A.

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

>>> Biocientífica S.A.

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

>>> Biodiagnostico S.A.

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

>>> Bg Analizadores S.A

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

Neuquén

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

Bahía Blanca

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

>>> Cromoion SRL

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

>>> Cisma Laboratorios S.A

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

>>> Coya Sistemas SRL

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

>>> Diagnos Med S.R.L.

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

>>> ETC Internacional S.A.

Allende 3274 (1417)
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Tel: (54 11) 4639 3488 (líneas rotativas)
 Fax: (54 11) 4639 6771
 etcventa@etcint.com.ar
 www.etcint.com.ar

>>> Gematec S.R.L.

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

>>> Genetrics S.A. - NextLAB

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

>>> GLYM SOFTWARE S.R.L

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

>>> JS Medicina Electrónica SRL

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

>>> IACA LABORATORIOS

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

>>> I.B INSTRUMENTAL BIOQUÍMICO S.A

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

>>> Laboratorio de Medicina

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

>>> Laboratorio Bacon

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

>>> MANLAB

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

>>> Meganalizar

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

>>> Montebio S.R.L.

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

>>> Stamboulian Laboratorio

Av. Scalabrini Ortiz 676 (1414)
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Tel: (54 11) 4858-7000
 laboratorio@stamboulian.com.ar
 www.stamboulian.com.ar

Wiener lab

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

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Bacteriología

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Bg Analizadores

Biología Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Biología Molecular

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Bg Analizadores

Birología

B.G Analizadores S.A

Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biocientífica S.A

Clínica General

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Biodiagnostico S.A.

JS Medicina Electrónica SRL

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A

Bg Analizadores

Cultivo Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Endocrinología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnóstico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Bg Analizadores

Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

Hematología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Bg Analizadores

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

Cromoion SRL

Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Micología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Parasitología

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Cromoion SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Bg Analizadores

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

Agitadores

BIOARS S.A.

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Medición

BIOARS S.A.

Laboratorios Bacon

Roche Diagnostics Argentina

Bg Analizadores

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

JS Medicina Electrónica SRL

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Bg Analizadores

Balanzas

ETC Internacional S.A.

Centrífugas

ETC Internacional S.A.

Citómetros

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Bg Analizadores

ECLIA

Roche Diagnostics Argentina

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

B.G Analizadores S.A

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Montebio S.R.L.

Avan Tecnologías IVD

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina (acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Bg Analizadores

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB
Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

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

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Siemens Healthcare

Material Descartable

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

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

BIOARS S.A.
Biodiagnostico S.A.
ETC Internacional S.A.
Tecnolab s.a.

Biocientífica S.A

Bg Analizadores

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

B.G Analizadores S.A
ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.
Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.
ETC Internacional S.A.

Quimioluminiscencia

Biodiagnostico S.A.
Montebio S.R.L.
Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

B.G Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

Servicio Técnico

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Bg Analizadores

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Roche Diagnostics Argentina

GLYM SOFTWARE S.R.L

Avan Tecnologias IVD

Coya Sistemas S.R.L

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

B.G. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A



Visitá Mendoza y enamorate de Bermellón

Jueves, Viernes, Sábados y Domingos
al medio día



www.bermellon.ar
[@bermelloncasadevinos](https://www.instagram.com/bermelloncasadevinos)

**CASA
BERMELLÓN**

Cobos 4397, Perdriel, Lujan de Cuyo, Mendoza

Reservas
+54 9 261 750 2500

BUSCA NUEVOS CLIENTES POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

PARA MÁS INFO



261 681-6777



ventas@revistabioanalysis.com



www.revistabioanalysis.com

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalysis.com