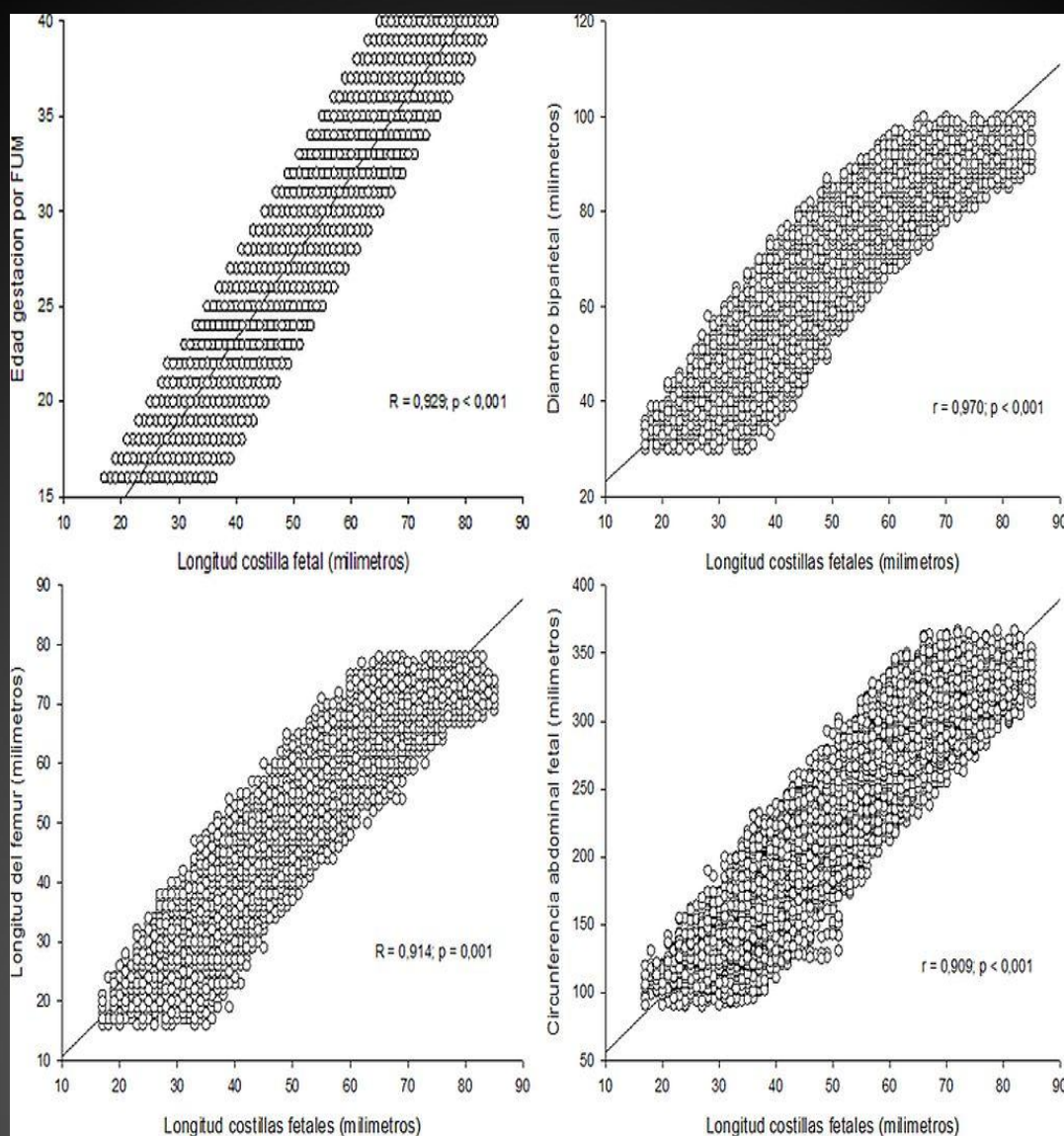


Avances Biomedicina



Julio-diciembre 2024 volumen 13 número 2

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369





Sobre la Portada

La portada resalta parte de los hallazgos sobre la correlación entre los valores de longitud de las costillas fetales con la edad gestacional por fecha de última menstruación, diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud del fémur, discutido en el artículo de revisión publicado en este número por **Revna-Villasmil E y cols**

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andérez

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decanado de la Facultad de Medicina

Dra. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Editores Adjuntos

Lisbeth Berrueta Carrillo, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA

Juan Carlos Gabaldón Figueira, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

Victoria Bellorín, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comisión de Arbitraje

Carmen Mazei de Dávila, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Darrell L Peterson, Virginia Commonwealth University,
Richmond, VA, USA

Diego F Dávila Spinetti†, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico Nacional, México
DF, México



Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente gratuito.

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del **Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina – ULA**. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una **periodicidad semestral** y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

Indizada en:

1. Web of Science
2. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
3. REVENCYT código: RV A040.
4. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
5. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
6. Emerging Sources Citation Index.
7. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
8. Index Copernicus International.
9. Redalyc.
10. Latindex.
11. Inbiomed.
12. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
13. DIALNET.
14. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
15. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
16. SHERPA/RoMEO.

VOLUMEN 13, N°2, JULIO-DICIEMBRE

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@gmail.com,

avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com,

salmensiham9@gmail.com

Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

Acreditación:

La revista Avances en Biomedicina, posee acreditación del consejo de desarrollo científico, humanístico, tecnológico y de las artes. Universidad de Los Andes-Venezuela (CDCHTA-ULA).

Factor de impacto 2018

1.04

Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Tabla de contenido

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 91-94 **COVID largo, fragilidad y riesgo de caídas en adultos mayores: Consideraciones desde los programas de salud pública**
Long COVID, Frailty, and Risk of Falls in Older Adults: Considerations from Public Health Programs.
Brian Johan Bustos-Viviescas , Carlos Enrique García Yerena , Carlos Alberto Romero Cuestas 
- 95-112 **Melatonina en infecciones bacterianas y sepsis. Un hablar cruzado entre el estrés oxidativo, daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y las mitocondrias (Revisión sistemática cualitativa)**
Melatonin in bacterial infections and sepsis. A cross-talk between oxidative stress, oxidative damage, antioxidant activity, innate immunity and mitochondria {Qualitative systematic review}
Vielma Guevara, José Ramón ; Nolis de Jesús Bracho Morán
- 113-124 **Impacto de tratamiento antirretroviral: inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH**
Impact of antiretroviral therapy: integrase inhibitors on the prevalence of metabolic syndrome in HIV patients
Juan Pablo Orlandoni Rodríguez 
- 125-132 **Titanium biocompatibility in oral tissues - A systematic review**
Biocompatibilidad del titanio en los tejidos orales: una revisión sistemática
Jeevanandam Loganathan , A Arul Jeya Kumar , A Ranukumari, R Shakila , Nagarajan Mahendirakumar , Sivaguru Kaliyamurthy 
- 133-141 **A comparative review on the resolution of 3D bioprinting over 2D cell cultures in cancer models**
Una revisión comparativa sobre la resolución de la bioimpresión 3D sobre cultivos celulares 2D en modelos de cáncer
Manju Palanisamy Sadasivam , Josephine Anthony , Ashok Kumar Sekar , Rajendran Peramaiyan 
- 142-152 **Anatomía imagenológica correlativa y tomografía computarizada en la nueva y moderna clasificación de los compartimentos mediastínicos**
Correlative imaging anatomy and computed tomography in the new and modern classification of the mediastinal compartments
Araujo-Cuauro Juan Carlos 

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 153-161 **Utilidad de la medición de la longitud de las costillas fetales como predictor de la edad gestacional.**
Usefulness of measuring fetal rib length for the prediction of gestational age
Eduardo Reyna-Villasmil , Jorly Mejia-Montilla , Duly Torres-Cepeda , Nadia Reyna-Villasmil 



Martha Rondón-Tapia^{ID}, Maira Sarmiento-Piña^{ID}, Carlos Briceño-Pérez^{ID}.

162-67 **Age determination with radio morphometric investigation employing orthopantomography and mandibular morphometrics - An original research.**

Determinación de la edad mediante investigación radiomorfológica empleando ortopantomografía y morfometría mandibular: Una investigación original

Vidhya Selvaraj^{ID}, Vaishnavi Srinivasan^{ID}, D Swathi^{ID}, Naga Naveena N^{ID}, Annie Evangelin^{ID}, Malabika Shil^{ID}.

CASOS CLÍNICOS

168-173 **Plasmocitoma extramedular de localización esplénica**

Extramedullary plasmacytoma of splenic location

Amelia Hernández-Seijas^{ID}, Duly Torres-Cepeda^{ID}, Eduardo Reyna-Villasmil^{ID}

174-178 **Exploring a Rare Case of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: A Detailed Case Report**

(Análisis de un caso raro de síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular: Informe detallado del caso)

Ajitha R^{ID}, Ganesh MT^{ID}, Sushmitha S^{ID}

179-180 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

181-182 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

183-184 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

COVID largo, fragilidad y riesgo de caídas en adultos mayores: Consideraciones desde los programas de salud pública

(Long COVID, Frailty, and Risk of Falls in Older Adults: Considerations from Public Health Programs)

Brian Johan Bustos-Viviescas¹ , Carlos Enrique García Yerena² , Carlos Alberto Romero Cuestas³ 

¹Centro de Comercio y Servicios. SENA Regional Risaralda. Pereira, Colombia.

²Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia.

³Universidad de Cundinamarca. Fusagasugá, Colombia

Received: 9 de Septiembre de 2024.

Accepted: 23 de Marzo de 2025.

Online publication: 3 de Abril de 2025.

[Review Manuscript]

PII: S2477-9369(24)130010-R

Resumen(español)

Se ha demostrado deficiencias en la atención integral de los adultos mayores frágiles, las caídas accidentales en estas personas son una de las principales causas de discapacidad, reduciendo la calidad de vida, lo anterior se relaciona con los niveles de actividad física y el miedo al movimiento. Más de la mitad de personas mayores que sobrevivieron después de la hospitalización por COVID-19 tenían una capacidad de deambulación reducida al momento del alta hospitalaria, esto coincide con los datos de 200 millones de sobrevivientes quienes presentaron síntomas duraderos después de recuperarse. Encuestas exploratorias sugieren que, durante la pandemia, muchos no se preocupaban por los riesgos de caídas, pero sí reconocían la importancia de la actividad física, deficiente en dicha etapa de vida. El abordaje de la problemática, demanda una mirada transdisciplinar, sumado al ejercicio físico que ha demostrado resultados positivos para revertir la fragilidad y disminuir el deterioro de la población.

Palabras clave(español)

Anciano, anciano frágil, envejecimiento saludable, ejercicio físico, equilibrio postural (Fuente: DeCS).

Abstract(english)

Deficiencies have been demonstrated in the comprehensive care of frail older adults. Accidental falls in these people are one of the main causes of disability, reducing quality of life. The above is related to levels of physical activity and fear of movement. More than half of older people who survived after hospitalization for COVID-19 had reduced ambulation at the time of hospital discharge, consistent with data from 200 million survivors who had lasting symptoms after recovering. Exploratory surveys suggest that, during the pandemic, many were not concerned about the risks of falls, but they did recognize the importance of physical activity, which is deficient at this stage of life. Addressing the problem demands a

transdisciplinary view, added to physical exercise that has shown positive results to reverse fragility and reduce the deterioration of the population.

Keywords(english)

Aged, frail elderly, healthy aging, physical exercise, postural balance (Source: DECS).

Introducción

Es relevante destacar que el desempeño de los médicos de familia en la atención integral de los adultos mayores frágiles ha sido insuficiente, (1) esto resulta preocupante dado a que, el aumento de la esperanza de vida y el consiguiente crecimiento de la población de edad avanzada representan un gran desafío para garantizar una atención sanitaria y social adecuada,(2) por lo cual, la identificación y abordaje de la fragilidad en adultos mayores es un tema de relevancia para el personal clínico-deportivo.

Sumado a lo anterior, las caídas accidentales en las personas mayores son una de las principales causas de discapacidad, reduciendo significativamente la calidad de vida y conduciendo a la pérdida de independencia y al deterioro del funcionamiento social,(3) cabe resaltar que durante el período de pandemia existió una interacción significativa entre los niveles de actividad física y el miedo al movimiento, esto generó un alto riesgo de caídas en las personas de edad avanzada.(4)

A partir de lo anterior, es importante tener presente que, el objetivo de este trabajo no es solo reconocer los efectos posteriores de la pandemia en la fragilidad y riesgo de caídas en adultos mayores, por el contrario, es identificar la problemática y las consideraciones para garantizar la calidad de vida de esta población afectada por secuelas post-COVID.

Desarrollo

En el tema de prevención de caídas y fragilidad en adultos mayores se han hecho aportes importantes, tales como en varios estudios que se ha implementado la evaluación del riesgo de caída por medio de la batería de test Senior Fitness Test (SFT),(5, 6,7) donde se identifica el riesgo que tiene un adulto de sufrir una caída; partiendo de ahí, se ejecuta un plan de fortalecimiento de la condición física de los adultos mayores objetos de estudio, sin embargo algunos profesionales en ciencias de la salud y el deporte puede que no tengan en consideración las secuelas posteriores a la COVID-19 en adultos mayores para la prescripción del ejercicio y prevención de la salud.

Por ejemplo, más de la mitad de las personas mayores que sobrevivieron después de la hospitalización debido a COVID-19 tenían una capacidad de deambulación reducida al momento del alta hospitalaria,(8) así mismo, las personas de edad avanzada poseen antecedentes inmunológicos específicos y, durante el proceso de envejecimiento, su sistema inmunológico puede entrar en un estado conocido como "inmunosenescencia", exacerbando la "inflamación" y el desarrollo de diversas comorbilidades, volviéndolas más susceptibles a una COVID prolongada.(9)

Por otro lado, se ha evidenciado que más de 200 millones de sobrevivientes de COVID-19 tienen síntomas duraderos después de recuperarse, aunque la duración y los factores de riesgo relacionados siguen siendo inciertos,(10) por ejemplo, se ha notificado que los residentes de cuidados a largo plazo con deterioro cognitivo tuvieron un mayor riesgo de caídas durante la pandemia de COVID-19,(11) además, el 47,6% de los participantes que padecieron COVID-19 tenían un alto riesgo de caídas, en comparación con sólo el 18,2% de los participantes no afectados.(12)

Estos hallazgos indican una asociación significativa entre el riesgo de caídas y COVID-19,(12) dado a que, los síntomas como las caídas observadas en los adultos mayores pueden estar asociados con la infección por COVID-19,(13) igualmente, la fragilidad se asoció significativamente con varios síntomas de presentación de COVID-19, incluyendo confusión, desnutrición, riesgo de sarcopenia y deterioro del rendimiento muscular, así como dificultades en la movilidad y el autocuidado.(14)

Es importante reconocer las fortalezas y limitaciones técnicas, racionales y científicas en la atención a los adultos mayores, dado a que se ha identificado durante la pandemia muchos no se preocupaban por los riesgos de caídas, aunque reconocían la importancia de la actividad física, que resultaba difícil de mantener,(15) sin embargo, aspectos como el deterioro del equilibrio y un mayor riesgo de caídas son consecuencias significativas del SARS-CoV-2 en los adultos mayores,(16) por lo cual, se recomienda que los profesionales de la salud utilicen pruebas posturográficas para detectar trastornos del

equilibrio en pacientes que han padecido COVID-19.(17)

Por último, se ha recomendado una evaluación pertinente con dichos sujetos, donde se determine el riesgo de caídas que estos tengan, para ello, recomiendan utilizar la batería Senior fitness test,(5) está tiene una característica importante, evalúa la funcionalidad físico motriz de cada sujeto y el riesgo que tienen de obtener caída y muerte en pocos meses.

Comentarios finales

El abordaje de la problemática, demanda una mirada transdisciplinar entre médicos de familia, geriatras, fisioterapeutas, entrenadores y otros profesionales de la salud, a fin de proporcionar una

atención integral y efectiva a los adultos mayores, en la cual es importante la implementación de programas de prevención y rehabilitación desde una educación continua sobre los riesgos de caídas y el manejo del equilibrio como prioridad en el ámbito de la salud pública orientados a mitigar aquellos efectos de tipo físico que repercuten en la funcionalidad y estabilidad de los adultos mayores; para ello, el ejercicio físico es una estrategia preventiva que permiten revertir la fragilidad o disminuir su deterioro, impactando el desarrollo cognitivo, emocional y social de las personas mayores.

Conflictos de interés

Ninguno que declarar

Referencias

- Mesa Valiente RM, Del Rio Caballero G, Hurtado Gascón LC, Turro Caró E, Mendoza Clavel E, Turro Mesa LN, Del Rio Mesa GR. Desempeño del médico de familia en la atención al adulto mayor frágil. *Rev Cubana Med Milit* [Internet]. 2024; 53. [\[Google Scholar\]](#)
- Blasco-García JD, García-López G, Jiménez-Muñoz M, López-Riquelme JA, Feliu-Batlle JJ, Pavón-Pulido N, Herrero MT. A Computer Vision-Based System to Help Health Professionals to Apply Tests for Fall Risk Assessment. *Sensors* (Basel). 2024 Mar 21;24: 2015. doi: 10.3390/s24062015. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Gawrońska K, Lorkowski J. Falls, Aging and Public Health - a Literature Review. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2020; 22: 397-408. doi:10.5604/01.3001.0014.6044. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Atıcı E, Girgin N, Çevik Saldıran T. The effects of social isolation due to COVID-19 on the fear of movement, falling, and physical activity in older people. *Australas J Ageing*. 2022; 41: 407-13. doi:10.1111/ajag.13063 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Rodríguez Calderón MC, Velandia Calderón G, Aguirre-Rueda D. Valores de referencia del Senior Fitness Test en mujeres adultas mayores esencialmente activas. *Rev cuba investig bioméd* [Internet]. 2021 [citado el 13 de junio de 2024];40. [\[Google Scholar\]](#)
- Díaz Martínez X, Bello-Escamilla N, Morales Ojeda I, Cigarroa I, Concha Cisternas Y, Vázquez-Gómez J. Valores de referencia y factores de riesgo de la condición física en personas mayores chilenas físicamente activas [Reference values and risk factors in the deterioration of the physical fitness of physically active older chilean adults]. *Rev Med Chil*. 2023; 151: 177-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Medrano Ureña M del R, Ortega Ruiz R, Benítez Sillero J de D. Calidad de Vida: Actividad y Condición Física en mujeres adultas. Un estudio descriptivo. *Calidad de vida: actividad física y condición física en mujeres adultas. Un estudio descriptivo. Retos*. 2022;47: 138-45. doi: 10.47197/retos.v47.94600. [\[Google Scholar\]](#)
- Silva ECGE, Schmitt ACB, de Godoy CG, de Oliveira DB, Tanaka C, Toufen C Jr, de Carvalho CRR, Carvalho CRF, Fu C, Hill KD, Pompeu JE. Risk Factors for the Impairment of Ambulation in Older People Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Nov 13; 20: 7057. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20227057>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hu Y, Liu Y, Zheng H, Liu L. Risk Factors for Long COVID in Older Adults. *Biomedicines*. 2023; 11: 3002. Published 2023 Nov 8. doi:10.3390/biomedicines11113002. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sugiyama A, Takafuta T, Sato T, Kitahara Y, Yoshinaga Y, Abe K, Chanroth C, Ataa AG, Phyo Z, Kurisu A, Ko K, Akita T, Kishita E, Kuwabara M, Tanaka J. Natural course of post-COVID symptoms in adults and children. *Sci Rep*. 2024;14: 3884. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-54397-y>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cheung G, Beyene K, Yan Chan AH, Drayton BA, Jamieson H, Lyndon M, Hikaka J, Ma'u E, Meehan B, Walker X, Rivera-Rodriguez C. Falls Risk in Long-Term Care Residents With Cognitive Impairment: Effects of COVID-19 Pandemic. *J Am Med Dir Assoc*. 2024; 25: 177-82. doi:10.1016/j.jamda.2023.11.006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Alshehri FH. The effect of COVID-19 on the risk of falling in old age adult patients: a cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024; 28: 829-35. doi:10.26355/eurrev_202401_35084. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Gawronska K, Lorkowski J. Falls as One of the Atypical Presentations of COVID-19 in Older Population. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2021;12:2151459321996619. Published 2021 Feb 21. doi:10.1177/2151459321996619. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

14. Damanti S, Cilla M, Cilona M, Fici A, Merolla A, Pacioni G, De Lorenzo R, Martinenghi S, Vitali G, Magnaghi C, Fumagalli A, Gennaro Mazza M, Benedetti F, Tresoldi M, Rovere Querini P. Prevalence of Long COVID-19 Symptoms After Hospital Discharge in Frail and Robust Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 14;9:834887. doi: 10.3389/fmed.2022.834887. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Kiyoshi-Teo H, Izumi SS, Stoyles S, McMahon SK. Older Adults' Biobehavioral Fall Risks Were Affected by the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned for Future Fall Prevention Research to Incorporate Multilevel Perspectives. *Innov Aging*. 2022 Jun 11; 6: igac033. doi:10.1093/geroni/igac033. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. El-Bagalaty AE, Mohamed ME, Abdelraouf OR, Abdel Ghafar MA, Abdelaal AK, Abdelgalil AA, Mousa GS. Balance and Fall Risk Assessment in Community-Dwelling Older Adults after Recovery from COVID-19: A Cross-Sectional Study. *Sports (Basel)*. 2023 Jan 28; 11: 28. doi:10.3390/sports11020028. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Dziecioł-Anikiej Z, Dakowicz A, Dziecioł J, Kopko S, Moskal-Jasińska D, Gawlikowska-Sroka A, Kuryliszyn-Moskal A, Kostro AM. Balance Disorders in People with History of COVID-19 in Light of Posturographic Tests. *J Clin Med*. 2023; 12: 4461. doi: 10.3390/jcm12134461. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo. Bustos-Viviescas BJ, García Yerena CE, Romero Cuestas CA. COVID largo, fragilidad y riesgo de caídas en adultos mayores: Consideraciones desde los programas de salud pública. *Avan Biomed* 2024; 13: 91-4.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/0vjI5tV6>

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

(Melatonin in bacterial infections and sepsis. A cross-talk between oxidative stress, oxidative damage, antioxidant activity, innate immunity and mitochondria {Qualitative systematic review})

Vielma Guevara, José Ramón^{1, 2, 3} ; Nolis de Jesús Bracho Morán⁴ 

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

² Laboratorio Clínico Biocenter, Barinas, estado Barinas

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

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

Recibido: 09 de Septiembre de 2024.

Aceptado: 19 de Enero de 2025.

Publicación online: 20 de Marzo de 2024.

[Manuscrito de revision]

PII: S2477-9369(24)130011-R

Resumen(español)

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

Palabras clave(español)

Sepsis bacteriana, infecciones, melatonina, bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas.

Abstract (english)

To aim to describe the evidence obtained in vivo and in vitro models on the potential use of melatonin in different bacterial infections (Gram positive and Gram negative) and the sepsis development, we performed a qualitative systematic review with information validation criteria, using seven search engines metasearch, engines, and databases: Google Scholar, WebMD, Trip, Medscape, PubMed, NICE and Scielo, which resulted in the recovery of 55,540 documents using a combination of keywords in English and Spanish and the use of Boolean operators: AND, OR or NOT. The complexity of the pathophysiology bacterial infections different and sepsis, allowed us to infer that there is a crosstalk between oxidative stress, oxidative damage, antioxidant activity, innate immunity and mitochondria. The analysis of the evidence allowed us to point out that melatonin acts as an anti-inflammatory through the pathways of the Nuclear Factor Kappa Beta and the NLRP3 inflammasome; in addition to its properties as a scavenger of free radicals derived from oxygen and nitrogen, its role in protecting mitochondria in mitophagy, among other properties. Melatonin is an excellent alternative to mitigate, reduce and combat infections and its potential use as an antibiotic and as an adjuvant in sepsis has been proposed.

Keywords(english)

Bacterial sepsis, infections, melatonin, Gram negative bacteria, Gram positive bacteria.

Introducción

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

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

expresión proteica y de las actividades de las enzimas antioxidantes: glutatión peroxidasa (GSH-Px), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) también contribuyen a su capacidad antioxidante (10).

Todo diagnóstico implica tres etapas que se complementan entre sí, los aspectos epidemiológicos, los aspectos clínicos y las pruebas de laboratorio (éstas últimas incluyen tres etapas: preanalítica, analítica y postanalítica) para poder arribar a un diagnóstico confiable (11). En las infecciones bacterianas que conducen a la sepsis hay una característica importante un cuadro inflamatorio que luego sale de control y genera lo que algunos autores denominan “**the continuum of sepsis**”, en otras palabras, este es el inicio de un **ciclo vicioso** entre infección – inflamación – bacteriemia – sepsis - síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) – sepsis severa (disfunción de órganos) – shock séptico – con un posible desenlace fatal (12). La inflamación es una respuesta innata de los mamíferos, caracterizada por edema, aumento de la temperatura local en el sitio de ingreso de un patógeno, de particular interés las bacterias, acompañado de rubor (enrojecimiento) y dolor por el compromiso de las fibras nerviosas. Este proceso está caracterizado por la migración de células fagocíticas como los segmentados neutrófilos, una primera línea de la inmunidad innata o inespecífica. Si la presencia de infección es confirmada por un hemocultivo positivo, estaremos frente a una **bacteriemia**, que puede ser consecuencia de la migración de una bacteria Gram negativa o Gram positiva hacia órganos distantes al sitio de ingreso del mismo. Ante la sospecha de una infección complicada y documentada clínicamente o microbiológicamente, consistente o no con el SIRS o cualquiera de los siguientes criterios o variables generales, que incluyen: alteración del estado mental del paciente, edema significativo o balance hídrico positivo (mayor a 20 mL/Kg en 24 horas), hiperglicemia (glucosa en sangre mayor a 120 mg/dL) en ausencia de diabetes. De igual manera si se presentan variables inflamatorias como: cuenta de leucocitos mayor de 12.000 o menores de 4.000 e incluso recuento dentro de los parámetros normales, pero con 10% de formas inmaduras,

niveles de Proteína C Reactiva (PCR) mayor a dos veces el valor normal y uno de los marcadores más útiles para el seguimiento de los pacientes sépticos la **procalcitonina** mayor a dos veces el valor normal suelen ser criterios para definir la **sepsis**. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio incluyen una saturación de sangre venosa mixta PO₂ mayor a 70%, índice cardíaco mayor de 3,5 L/min. Estas tres primeras etapas describen el espectro clínico de la sepsis desde una infección, seguido de una bacteriemia (confirmada por hemocultivo) hasta el establecimiento *per se* de la misma, que puede ser resultado de la infección por el microorganismo o bien por la liberación de factores de virulencia consistentes con toxinas o componentes de la pared celular de bacterias Gram negativas como el lipopolisacárido (LPS) (12). Este proceso no queda allí porque las siguientes fases describen la continuidad de un proceso que puede comprometer la vida del paciente, hasta un desenlace mortal (13). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) “la **sepsis** es una afección potencialmente mortal que se produce cuando el sistema inmunitario del organismo reacciona de manera extrema a una infección, provocando una disfunción orgánica” (14-15).

Clínicamente existe el SIRS con signos y síntomas como: fiebre superior a los 38,3 °C o menor a 36 °C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, presión parcial de dióxido de carbono PCO₂ menor a 32 mmHg. Con respecto a la cuenta de glóbulos blancos se siguen los mismos criterios anteriormente descritos. El SIRS aparece en: **sepsis**, pancreatitis agudas graves, quemaduras que comprometen áreas extensas del cuerpo humano, politraumatismos, síndrome post cirugía cardíaca, vasculitis sistémicas, necrosis tisulares extensas, enfermedades autoinmunes, síndrome antifosfolípidos primario (15-16).

El SIRS también puede ser secundario a una infección y para su definición se toman variables generales consistentes con: temperatura corporal superior a 38,3 °C o inferior a los 36 °C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto, o PCO₂ menor a 32 mmHg (4,3 kPa), estado mental alterado, edema importante, hiperglicemia mayor a 140 mg/dL en ausencia de diabetes (16). La siguiente etapa es la **sepsis severa**, que sería el cuadro de sepsis asociado a la disfunción de órganos, hipotensión o hipoperfusión. Las variables clínicas de la disfunción de órganos incluyen: hipoxemia (PO₂ / FiO₂ menor a 300), oliguria aguda: diuresis menor 0,5 mL/Kg/h durante al menos 2 horas, creatinina mayor a 2 mg/dL, alteración de la coagulación consistente con un INR mayor a 1,5 / PTT mayor a los 60 segundos, trombocitopenia menor a 100.000 plaquetas, hiperbilirrubinemia mayor a 2 mg/dL. De igual manera se tomarán en cuenta variables de perfusión tisular como la hiperlactacidemia mayor a 2 mmol / APACHE II, y las variables hemodinámicas incluyen hipotensión arterial definida como TASistólica menor a 90/ Tamedia menor a 70 y caída de la TASistólica mayor a 40 mmHg. Se habla de una “sepsis severa de alto riesgo” cuando se asocia a fallo de dos o más órganos o presenta una puntuación APACHE-II de más de 24 puntos en las últimas 24 horas (13, 17).

La etapa final del proceso es el **shock séptico** caracterizado por una severa hipotensión Tas menor a 90 mmHg / Tamedia menor a 60 mmHg / caída de la TASistólica menor a 40 mmHg, debido a que la sepsis persiste. El shock séptico es la manifestación más grave de una infección. En consecuencia, de lo antes expuesto la sepsis, definida como una respuesta inflamatoria sistémica del huésped frente al proceso infeccioso, y a la disfunción cardíaca asociada a ella, representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en las UCI en los países desarrollados. Por lo tanto, la búsqueda de nuevas terapias antiinflamatorias nos obliga a conocer ¿qué mecanismos? son los responsables de una respuesta inflamatoria controlada y beneficiosa desde el punto de vista fisiológico, que se transforma en una condición patológica mortal para un paciente (13, 16).

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

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

Materiales y métodos

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

En la figura 1 se muestra el flujograma PRISMA de la revisión documental realizada con los siete buscadores empleados para la presente revisión. Se seleccionaron estudios *in vivo* o *in vitro* que cumplieran con los siguientes criterios: a) estudios clínicos descriptivos, comparativos con grupo control, b) estudios analíticos de asignación aleatoria, y c) estudios en animales de experimentación, d) estudios realizados por el grupo de Russel Reiter, e) estudios realizados por el grupo de la Universidad de Granada, dirigidos por Darío Acuña Castroviejo, f) artículos de revisión, g) artículos realizados por los autores del presente manuscrito. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos se utilizaron las escalas de evidencia de Sackett y para analizar la calidad de los estudios en animales se utilizó la lista de criterios de Snickers. Utilizamos la lectura rápida de títulos y resúmenes para eliminar los artículos no relacionados con el esquema expositivo propuesto, eliminando más del 99% de los trabajos (20-25).

Funciones biológicas de la MEL

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

Interacción con receptores. En el trabajo de Guerrero *et al.*, 2007 se señaló sobre la MEL “es un compuesto pleiotrópico con importantes propiedades cronobióticas” (26), lo que indica posee gran cantidad de funciones a concentraciones fisiológicas. La concentración intrapineal de la MEL varía entre 50 ng / gr durante el día a 40 pg / gr durante la noche, y la concentración plasmática posee una variación en un rango entre 100 y 200 pg / mL durante el pico máximo de la noche y entre 10-30 pg / mL durante el pico mínimo del día. La MEL regula los ritmos circadianos del sueño y la vigilia, los ritmos neuroendocrinos y también regula la temperatura corporal a través de su interacción con los receptores MT1 y MT2 (27). Aun cuando es ampliamente conocido el hecho que MEL difunde libremente a través de las membranas biológicas, su actividad también puede estar mediada por receptores (interacción ligando-receptor). Los

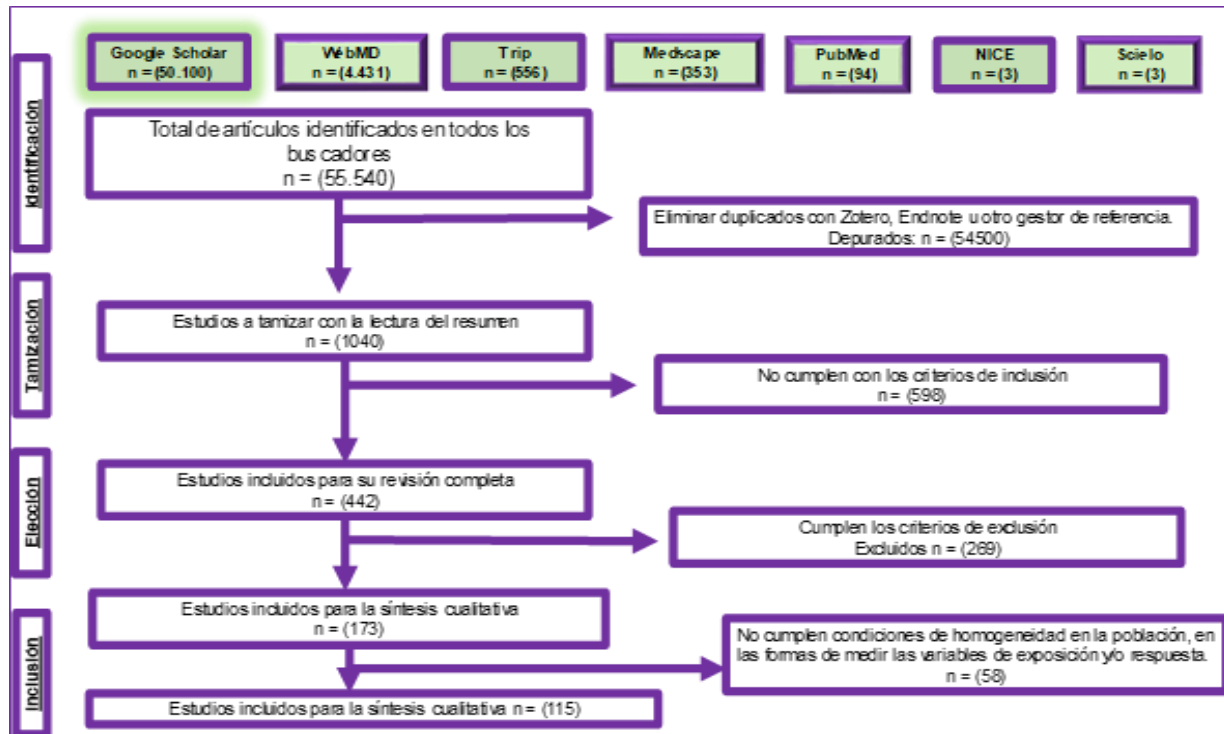


Figura 1. Flujograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para la identificación, tamizaje, elección e inclusión de la información documental. De los 115 artículos originales, revisiones y tesis doctorales, solo 94 trabajos fueron incluidos como referencias en el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

receptores MEL: MT1 y MT2 se distinguen por el peculiar motivo de secuencia característica de la familia de las rodopsinas, constituido por siete hélices transmembranales, que están conectadas por tres segmentos de bucles intracelulares (designados como: ICL1, ICL2, ICL3) y tres bucles extracelulares (ECL1, ECL2, ECL3); con el extremo amino terminal ubicado en el lado extracelular y el extremo carboxilo terminal ubicado en el lado intracelular (2, 28).

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

De igual manera se ha establecido tomando en cuenta las constantes de disociación (K_d) de la

interacción de MEL con sus receptores, una afinidad diferencial: así hay sitios de alta afinidad MT1 y sitios de baja afinidad en MT2. La activación de los receptores MT1, que son receptores acoplados a proteína G, conducen a una inhibición de la ciclase del adenilato en las células diana. La activación de los receptores MT2, actualmente denominados MT3, conducen a hidrólisis de los fosfoinosítidos. El receptor MT3 se expresa en varias áreas del cerebro y se ha demostrado que es la enzima reductasa de quinona 2. Se han descrito dos subtipos del receptor MT1: Mel1a y Mel1b. Mel1a (o MT1) está codificado en el cromosoma humano n.º 4 (4q35.1) y consta de una secuencia final de 351 aminoácidos (27, 33-35).

Papel como antioxidante endógeno. MEL posee gran capacidad como depuradora de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno sobre todo de aquellos como el radical hidroxilo y el anión superóxido que reaccionan rápidamente en el medio intracelular, y evita el daño a macromoléculas biológicas como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos lo cual previene o aminora el daño oxidativo *in vivo* (36). La síntesis de MEL se realiza en el núcleo supraquiasmático de la glándula pineal, para lo cual el

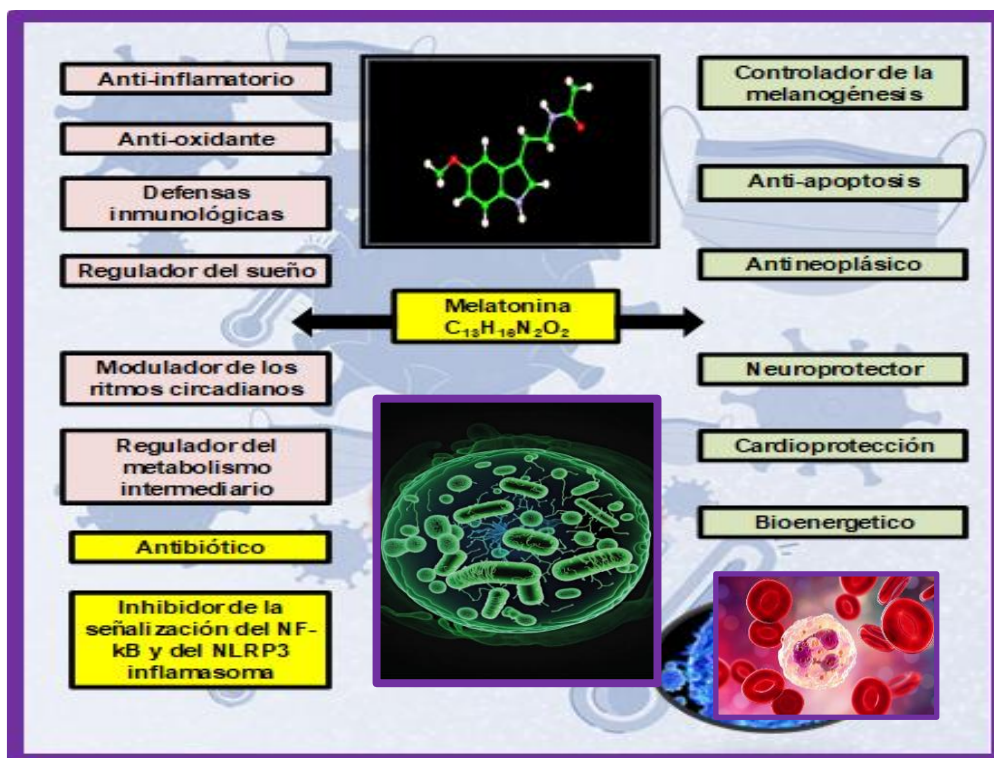


Figura 2. Características fisiológicas y propiedades de la MEL en los sistemas celulares

sustrato de partida es el aminoácido triptófano sobre el cual actúa la enzima limitante de tasa metabólica de esta ruta: la triptófano hidroxilasa, que genera 5-hidroxitriptofano, luego mediante descarboxilación una enzima designada descarboxilasa L-aminoácido genera serotonina, le sigue a este paso la acción de una N-acetil transferasa convierte la serotonina en N-acetil serotonina y en el último paso otra enzima designada como hidroxindol-O-metiltransferasa produce melatonina (36-37). MEL logra modular la expresión de las enzimas SOD y CAT en los seres humanos, lo cual potencia su efectividad como antioxidante endógeno, superando comparativamente a la vitamina C y a la vitamina E. De igual manera ha sido estudiado su potencial sinérgico con otros antioxidantes conocidos, con excelentes resultados (38). Existen resultados experimentales que respaldan lo anteriormente señalado: cuando se combina la MEL con la vitamina E, el glutatión o la vitamina C, los efectos protectores contra la peroxidación lipídica inducida por el hierro aumentaron drásticamente. Aunque la MEL se añadió en concentraciones muy bajas, aún mostró efectos sinérgicos con otros antioxidantes en ciertas concentraciones. Los resultados del grupo de Gitto *et al.*, (2001) proporcionan información útil en estos términos: el posible uso farmacológico de la combinación de MEL y antioxidantes clásicos para tratar afecciones relacionadas con los radicales libres (38).

MEL mitiga el daño por exposición a paraquat por ser capturador de radicales libres. Medina Leendertz *et al.*, en el año 2014 en *Drosophila melanogaster* expuestas a paraquat demostraron que la administración de MEL a largo plazo mitiga el estrés oxidativo mediado por paraquat en las moscas. Para ello se utilizaron una concentración de 40 mM del paraquat (PQ) que fue administrado durante 36 horas. Tres grupos de animales se utilizaron después de la intoxicación con paraquat: PQ (expuestas a paraquat durante 36 h), PQ-MEL (expuestas durante 36 horas a PQ y luego tratadas con MEL [0,43 mM] por 12 días) y PQ-Control (mantenidas en medio estándar por 12 días). Se incluyeron dos grupos adicionales sin pre-intoxicación con PQ: Control (mantenido en medio estándar) y MEL (tratado con MEL por 12 días). Inmediatamente después de la intoxicación con PQ, las concentraciones de MDA, H₂O₂ y las actividades de la SOD y CAT se incrementaron significativamente con respecto al control. El tratamiento con la MEL extendió el tiempo de vida medio de los grupos PQ-MEL y MEL en comparación con sus correspondientes controles. La actividad motora disminuyó significativamente en las moscas de los grupos PQ-Control y PQ-MEL, lo que

sugiere que el PQ afectó el sistema nervioso de las moscas (9).

Estrés oxidativo y daño oxidativo

¿Cómo se genera el daño por radicales libres?

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón no apareado en su orbital exterior (2). Aun cuando el oxígeno molecular (O₂) posee un par de electrones no apareados en su último orbital, no se le considera un radical libre. En el caso del peróxido de hidrógeno *per se* no es un radical libre, pero si es precursor de radicales libres que se forman a partir del H₂O₂. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) incluyen: radical hidroxilo [•]OH, anión superóxido O₂^{•-}, y los peróxidos lipídicos, como el radical peroxil lipídico LOO[•]; por su parte las especies reactivas de nitrógeno (RNS) incluyen a las especies derivadas del óxido nítrico ([•]NO) como el peroxinitrito ONOO⁻ y el nitrosoperoxycarbonato ONOOCO₂⁻ (2, 39). El O₂ posee la capacidad de reaccionar rápidamente con la mayoría de los radicales y esto causa daño a las macromoléculas importantes de las células. Existen otros casos especiales, como el oxígeno singlete o singlete ¹O₂ tampoco es un radical libre, pero sí una especie de oxígeno excitada (39).

Desde el punto de vista físico químico podemos definir a la oxidación como la pérdida de electrones y la ganancia de protones; en contraposición una reducción la podemos definir como la ganancia de electrones o la pérdida de protones (40). Este juego de palabras definen lo que las reacciones redox significan: la oxidación (catabolismo) y la reducción (anabolismo). Este interesante resaltar que este interjuego de cargas eléctricas (positivas y negativas) mantiene la vida en el planeta tierra, con ejemplos claros: como la fotosíntesis y la respiración celular aeróbica o anaeróbica. Por esto llamamos a los procesos catabólicos (glicólisis) como oxidaciones y a la fotosíntesis como biosíntesis reductoras a partir de la conversión de la energía contenida en los fotones del sol, hasta energía química almacenada en la síntesis de glucosa a partir de una molécula inorgánica como el dióxido de carbono y el NADPH, con liberación de O₂ al medio ambiente (41-43).

Si la capacidad de control de las sustancias por los sistemas antioxidantes endógenos como el glutatión reducido y de la CAT por citar solo dos ejemplos, es superada, cambia el balance redox a favor de la oxidación y se establece en el entorno celular el estrés oxidativo, que puede provocar grandes daños a células

completas y a sus biomoléculas como: ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos y lípidos (39).

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

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

El estrés oxidativo en la sepsis. Durante la sepsis y la inflamación aguda, las células endoteliales experimentan múltiples modificaciones fenotípicas y funcionales que inicialmente son adaptativas pero que finalmente se vuelven dañinas, lo que lleva a una disfunción microvascular y una falla multiorgánica (47). En la sección introductoria del trabajo referíamos en detalle lo que denominamos **ciclo vicioso** de la sepsis. La sepsis desequilibra la homeostasis redox hacia un estado prooxidante, caracterizado por un exceso de producción de ROS y RNS, disfunción mitocondrial y una

ruptura de los sistemas antioxidantes endógenos. A cambio, el estrés oxidativo altera múltiples funciones de las células endoteliales y promueve un fenotipo proinflamatorio, procoagulante y proadhesivo. Sin lugar a dudas, esto induce un deterioro del glucocáliz (basamento celular), apoptosis, mitofagia, aumento de la permeabilidad y alteración de la vasoreactividad. Por lo anteriormente descrito, durante la sepsis, las células endoteliales, son a la vez una fuente significativa y uno de los principales objetivos del estrés oxidativo. Existe entonces, una respuesta multifacética adaptativa o desadaptativa del endotelio a la sepsis, con las consecuencias para la salud humana (tasa de mortalidad de hasta un 40%) y de los retos en materia de tratamiento quimioterapéutico (47).

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

Inmunidad innata

El sistema inmune de los seres humanos se divide en mecanismos innatos y mecanismos específicos o adaptativos. Ambas ramas trabajan de manera coordinada para eliminar patógenos como bacterias, parásitos, virus y hongos. La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa frente a los microorganismos infecciosos, como las bacterias. El sistema inmune innato necesita de receptores de reconocimiento de patrones codificados en la línea germinal de los mamíferos (PRRs) para el

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

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

Factor nuclear kB

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

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

La hipótesis para realizar la presente revisión planteó que si MEL ha sido utilizada en procesos donde la inmunidad innata, el estrés oxidativo, el daño a las mitocondrias, el daño oxidativo a biomoléculas juegan un papel importante como por ejemplo en el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre muchas otras; entonces, MEL podría coadyuvar también en infecciones bacterianas y sepsis. Previamente recopilamos información sobre el uso de MEL en infecciones bacterianas, virales y por parásitos (2-3).

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

Inflamasoma NLRP3

Otras de las vías involucradas en el papel protector de la MEL en las infecciones bacterianas y la sepsis es el inflamasoma NLRP3. Pero ¿Qué función cumple esta vía? Existen grandes complejos supramoleculares que contienen receptores de reconocimiento de patrones, indispensables en la inmunidad innata. La activación y el ensamblaje de dichos receptores en grandes complejos proteicos (por ejemplo, los denominados inflamasomas), son los encargados de iniciar las cascadas de señalización que

permiten la liberación de citocinas, quimiocinas, así como el reclutamiento de células inmunes en el tejido dañado (55-56). El inflamasoma NLRP3 es el mejor caracterizado de estos complejos multiproteicos; contiene repeticiones ricas en leucina en su extremo amino (N-terminal), un dominio de unión a nucleótidos central altamente conservado (NACHT por sus siglas en inglés, también conocido como dominio de oligomerización de nucleótidos o NOD) y un dominio PYD en su extremo carboxilo C-terminal. Este receptor es el receptor de reconocimiento de patrones más importante involucrado en el ensamblaje y activación del inflamasoma (57-60).

La figura 4 presenta una representación esquemática de la función biológica del inflamasoma NLRP3 y su compromiso durante la sepsis (57, 60-61). En la sección introductoria del trabajo esbozamos un panorama del proceso de infección y sepsis, los mecanismos fisiopatológicos son muy complejos y extensos, su comprensión y la búsqueda de nuevas dianas moleculares constituyen una preocupación constante en la práctica médica mundial. El grupo de

Danielski *et al.*, en 2020 (62) señalaron que la exacerbación de la respuesta inflamatoria provoca estrés oxidativo, alteraciones en la dinámica energética mitocondrial y fallo multiorgánico. Algunos estudios han destacado el importante papel del inflamasoma NLRP3 en la sepsis.

Melatonina y su utilidad en infecciones y sepsis bacterianas

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

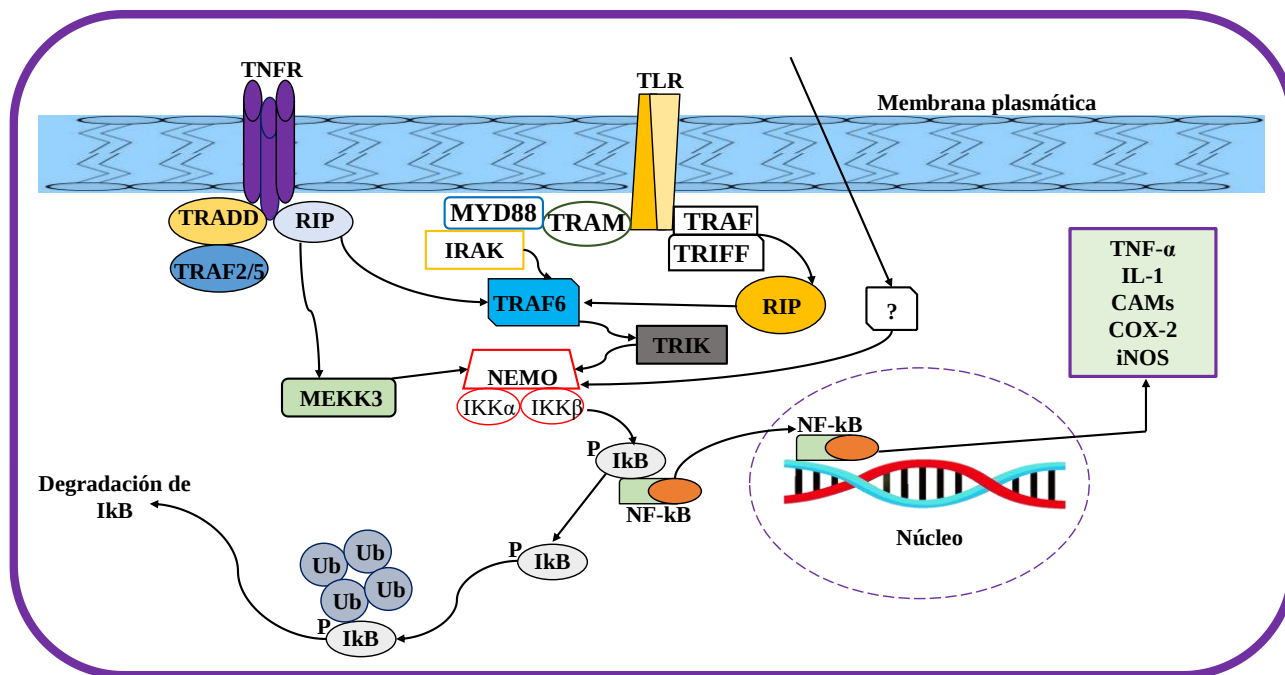


Figura 3. Papel fisiológico del Factor Nuclear kappa beta (NF-κB) y mecanismo de acción durante la sepsis. El factor nuclear κB (NF-κB) es un dímero constituido por proteínas de la familia Rel. El NF-κB se encuentra en el citoplasma unido a proteínas inhibitoras (IκB). Las IκB son fosforiladas por diferentes cinasas que hacen parte del signalosoma como las cinasas de IKKα e IKKβ y el modulador esencial de NF-κB (NEMO), la proteína cinasa activadora de mitosis (MAPK o p38) y la cinasa inductora de NF-κB (NIK). Estas cinasas al ser activadas por señales dependientes de citocinas y luz ultravioleta, fosforilan las IκB provocando su ubiquitinación, su degradación por proteosoma y la subsecuente liberación y translocación al núcleo de NF-κB. Recientemente se le ha dado una gran importancia al NF-κB en la vía de señalización desencadenada por estrés oxidativo, estrés genotóxico y daño en el DNA. La sobreactivación de NF-κB se relaciona con inflamación y cáncer (53). En la sepsis ocurre una sobreactivación de la inflamación, la cual es potenciada por la IL-1β, lo cual genera un ciclo vicioso que puede comprometer la vida del paciente.

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

MEL inhibe la vía de señalización del NF- κ B en el núcleo, potenciando su desacetilación en el residuo de lisina 310 mediada por la deacetilasa Sirtuina-1 (Sirt1). Además, mejora el estado redox celular y mantiene la homeostasis mitocondrial, propiedades que le permiten a la indolamina inhibir la activación del inflammasoma NLRP3 (19). ¿Cómo operan estos mecanismos para respaldar el uso potencial de MEL durante la sepsis? En las mitocondrias la interacción de MEL con el receptor ROR en el núcleo favorece la

inhibición del inflammasoma NLRP3 y esto impide la maduración de la pro-IL1 β , pro-IL6 y la pro-IL33 favorecida en primera instancia por el factor nuclear kappa beta (NF- κ B), lo cual posee un potencial antiinflamatorio por la disminución de la IL-1 β , IL-6 y la IL-33. Además, el alcance antiinflamatorio es potenciado porque al disminuir los niveles de IL-1 β , se inhibe la translocación del NF- κ B hasta el núcleo para activar la transcripción de los genes que codifican para la pro-IL1, pro-IL6, pro-IL33, lo cual baja el ciclo vicioso inflamatorio en las sepsis bacterianas (19, 79).

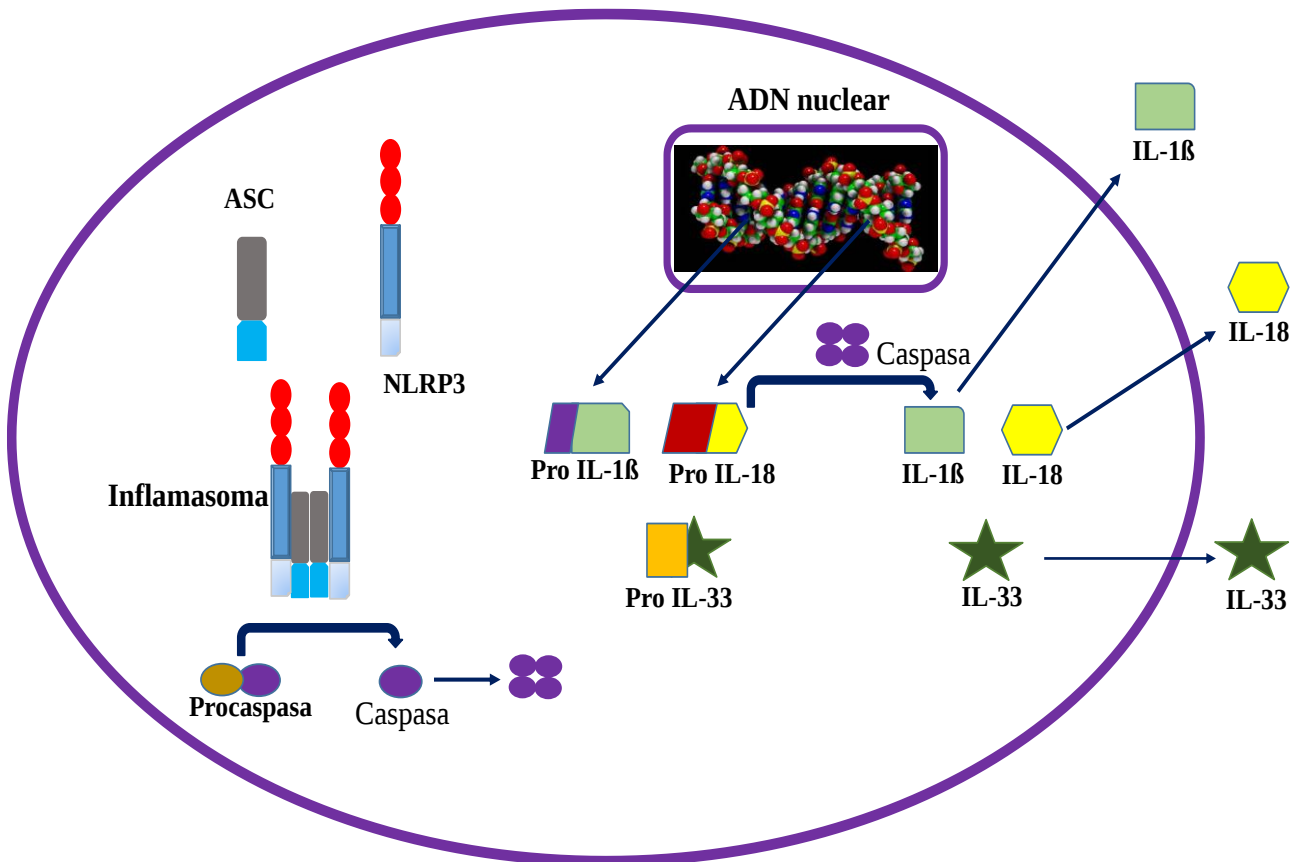


Figura 4. Papel biológico del inflammasoma NLRP3 y mecanismo de su compromiso durante la sepsis. Tomado y modificado de Buelvas Jiménez et al., 2014 (57); Vielma Guevara y Buelvas Jiménez, 2021 (60). Los complejos macromoleculares denominados inflammasomas están constituidos por un receptor NOD (NLR),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

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

Modelo	Dosis de MEL	Objetivo planteado	Observaciones	Referencia
Cepas de <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	Liberación controlada de MEL	Sintetizar hidroxiapatita mesoporosa antibacteriana sustituida con nanopartículas de zinc y galio utilizando un sencillo método sol-gel.	Las nanopartículas mesoporosas resultantes se aplican para la liberación controlada de MEL. Las nanopartículas modificadas con zinc y galio exhiben un rendimiento antibacteriano altamente efectivo como lo refleja una reducción de viabilidad en las bacterias <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	63
Ratón destetado tratados con antibióticos y ratones destetados libres de gérmenes	0,2 mg/mL	Determinar si la MEL alivia el estrés del destete a través de la microbiota intestinal en un modelo de ratón destetado.	La MEL afecta el aumento de peso corporal, la morfología intestinal y la infección intestinal por <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica a través de la microbiota intestinal en ratones destetados.	64
Células epiteliales del intestino humano HCT116	1 µM	Conocer el papel funcional de MEL en la infección por <i>Vibrio vulnificus</i>	MEL inhibió la apoptosis inducida por la proteína recombinante VvhA(r).	65
Ratones	25 y 50 mg/Kg	Analizar el efecto de la MEL sobre la gastritis inducida por <i>Helicobacter pylori</i> in vivo	MEL alivia la gastritis inducida por <i>H. pylori</i> al regular la expresión de TGF-β1 y Foxp3 a través de las vías TLR2 y TLR4.	66
Ovejas	18 mg por animal, dos dosis día 0 y 21 postvacunación	Analizar el efecto de MEL como adyuvante en vacunas para ovejas infectadas con <i>Dichelobacter nodosus</i>	La MEL mejora la activación de las células T CD4 ⁺ y, por consiguiente, la respuesta inmunitaria humoral secundaria.	67
Cepas bacterianas de <i>Escherichia coli</i> (23 cepas diferentes), <i>Klebsiella pneumoniae</i> D120 (MCR-8) y <i>Salmonella enterica</i> .	1 mg/ml de MEL + 2 µg/mL de colistina solas o combinadas por 24 horas	Determinar la actividad sinérgica entre la MEL y los antibióticos contra patógenos Gram-negativos y Gram-positivos para MCR.	La combinación de colistina con MEL mejora la permeabilidad de la membrana externa bacteriana e inhibe el efecto de las bombas de eflujo. En tres modelos animales infectados por <i>E. coli</i> portadora de mcr-1, la MEL rescata drásticamente la eficacia de la colistina.	68
Ratones preexpuestos a diferentes fotoperiodos: fotoperiodo normal, fotoperiodo corto, y fotoperiodo largo.	10 mg/kg frente al reto con 5 × 10 ⁶ cells/ml de <i>Staphylococcus aureus</i>	Evaluar el efecto de la administración de MEL en un modelo agudo de infección por <i>S. aureus</i> .	MEL indujo los siguientes cambios: disminución de los niveles de glutatión reducido y aumento de la actividad de la SOD, con una disminución concomitante del contenido de peroxidación lipídica y las actividades de CAT en el hígado, el cerebro y el bazo después de la administración de MEL exógena.	69
Ratones preexpuestos a diferentes fotoperiodos: fotoperiodo normal, fotoperiodo corto, y fotoperiodo largo.	10 mg/kg frente al reto con 2.5 × 10 ⁷ UFC/ml <i>Escherichia coli</i>	Evaluar el efecto de la administración de MEL en un modelo agudo de infección por <i>E. coli</i>	Las variaciones fotoperiódicas en los marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo podrían estar correlacionadas con los niveles séricos de MEL y corticosterona.	69
Conejos	1,67 mg/Kg/h	Determinar los posibles efectos antiinflamatorios y neuroprotectivos de MEL en dos modelos de meningitis en conejos.	La terapia con MEL tuvo efectos antiinflamatorios pero no redujo la lesión neuronal ni en un modelo de conejo de meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Gram positivo) ni por <i>Escherichia coli</i> (Gram negativo).	70
Seres humanos	4 mg/día: 1 mg/mañana y 3 mg/al acostarse	Evaluar el papel de la MEL en la dispepsia crónica en este grupo de mujeres postmenopáusicas y examinar el papel de la infección por <i>Helicobacter</i> .	La suplementación con MEL es útil en el tratamiento de la dispepsia asociada a <i>H. pylori</i> , particularmente en mujeres posmenopáusicas con niveles más bajos de esta indolamina.	71

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

Tabla 2. Efecto de la MEL en modelos de sepsis bacterianas

Modelo	Dosis de MEL exógena	Objetivo planteado	Observaciones	Referencia
Modelo de sepsis polimicrobiana inducida por punción de ligadura cecal en ratones	50 mg/Kg	Determinar cómo la MEL protege a los ratones de la sepsis polimicrobiana.	El tratamiento con MEL inhibió la inflamación del tejido periférico y el daño tisular en un modelo de sepsis polimicrobiana inducida por CLP, reduciendo en consecuencia la mortalidad de los ratones.	72
48 pacientes humanos	Ninguna	Determinar los mecanismos moleculares de los efectos de la MEL sobre SAKI	El nivel de MEL en plasma se correlacionó negativamente con el ADNmt urinario; no obstante, un nivel más alto de MEL plasmática resultó en un tiempo de recuperación más corto y menos daño mitocondrial en los riñones	73
Ratones C57BL/6 sépticos por punción de ligadura cecal.	30 mg/Kg en ratones.	Determinar los mecanismos moleculares de los efectos de la MEL sobre la SAKI	El efecto protector de la MEL en la progresión de la SAKI depende de la activación de SIRT3, así como del flujo mitofágico. Desde el punto de vista mecanístico, la desacetilación del sitio TFAM-K154 a través de SIRT3 es indispensable para el flujo mitofágico potenciado por la MEL en la SAKI.	73
Modelo de células HK-2 tratadas con LPS	100 µM en el modelo celular			
Ratones C57BL/6 sépticos por punción de ligadura cecal.	30 mg/kg/día	Verificar el efecto de la MEL sobre la mitofagia en un modelo murino de daño pulmonar agudo debido a sepsis inducida por ligadura cecal.	La MEL atenúa la lesión pulmonar aguda inducida por la sepsis al inhibir la mitofagia excesiva. Manipular la mitofagia con MEL ofrece alternativas terapéuticas potencial en el daño pulmonar inducido por la sepsis.	74
16 pacientes diagnosticados con sepsis severa	Ninguna	Investigar si la administración de genes cardíacos del receptor de la MEL mediada por la tecnología UTMD optimiza la eficacia de una dosis clínicamente equivalente de MEL en la miocardiopatía inducida por sepsis.	La concentración de MEL en pacientes sépticos era menos de un tercio del valor sérico en comparación a adultos clínicamente sanos en un rango de pg / mL.	75
Ratas Sprague-Dawley sépticas por punción de ligadura cecal y ratas sépticas por la administración de 25 mg/Kg de LPS.	Ninguna	Investigar si la administración de genes cardíacos del receptor de la MEL mediada por la tecnología UTMD optimiza la eficacia de una dosis clínicamente equivalente de MEL en la miocardiopatía inducida por sepsis.	La tinción con hematoxilina y eosina mostró que las fibras miocárdicas exhibieron hinchazón, desorganización y fractura 20 h después de la inducción de la sepsis con LPS o CLP. De igual manera se encontró una disminución del nivel de ARNm en el núcleo cardíaco RORα pero no en RORβ/γ o MT1/MT2 en ambos modelos de sepsis.	75
Modelo <i>in vitro</i> Células H9C2 tratadas con 0.25-4 µg/mL de LPS	50 µmol/L por día	Investigar si la administración de genes cardíacos del receptor de la MEL mediada por la tecnología UTMD optimiza la eficacia de una dosis clínicamente equivalente de MEL en la miocardiopatía inducida por sepsis.	Se logró verificar que el gen RORα, pero no la MEL, aumentó la expresión de RORα en las células H9C2, lo que sugiere que el uso de MEL podría no rescatar la disminución de RORα en la sepsis.	75
Modelo <i>in vitro</i> : hepatocitos de ratón AML12	1 µM de MEL durante 1 hora, seguido de exposición a 25 µg/mL de LPS durante 24 horas.	Estudiar los mecanismos protectores de la MEL en un modelo <i>in vitro</i> de lesión de hepatocitos inducida por sepsis.	El pretratamiento con MEL produjo una disminución significativa de los niveles de TNF-α e IL-6, de ROS intracelular y de MDA, junto con un aumento significativo de la actividad de SOD, de los niveles de ATP y de marcadores de mitofagia y de la biogénesis mitocondrial.	76
Modelo <i>in vitro</i> :		Dilucidar el efecto del dominio intracelular de Notch1 (NICD) sobre la lesión de las células del endotelio vascular en la sepsis.	La MEL aumentó la expresión de USP8, manteniendo así la estabilidad de la señalización NICD y Notch, lo que en última instancia redujo la lesión de las células del endotelio vascular y elevó la tasa de supervivencia de los ratones sépticos.	77
Ratas Sprague-Dawley	10 mg/kg/día	Investigar los posibles mecanismos de neuroprotección de la MEL sobre el daño de la barrera hematoencefálica inducido por endotoxemia.	MEL recuperó el daño degenerativo de la sepsis al contribuir a la integridad de la barrera hematoencefálica y al disminuir la inflamación.	78

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

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

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

antibacteriano de los segmentados neutrófilos (72), ver tabla 2.

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

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

Perspectivas y consideraciones finales

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

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

Para finalizar el presente trabajo debemos señalar que se han realizado estudios clínicos controlados para evaluar la efectividad a gran escala de MEL y otros antioxidantes. En un ensayo clínico aleatorizado realizado entre los años de 2018 y 2022, se incluyeron 131 pacientes con shock séptico, los cuales fueron divididos en cinco grupos de trabajo con un total de entre 24 hasta 29 pacientes en cada uno. El grupo 1 recibió vitamina C, el grupo 2 vitamina E, el grupo 3 n-acetilcisteína, el grupo 4 MEL y el grupo 5 sin ningún tratamiento (control). Todos los antioxidantes se administraron por vía oral o a través de una sonda

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

Conflict of interest

None to declare.

Referencias

- Alomari T, Al-Abdallat H, Hamamreh R, Alomari O, Hos BH, Reiter RJ. Assessing the antiviral potential of melatonin: A comprehensive systematic review. *Rev Med Virol* 2024; 34: e2499. doi: 10.1002/rmv.2499. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Vielma JR, Bonilla E, Chacín-Bonilla L, Mora M, Medina Leendertz S, Bravo Y. Effects of melatonin on oxidative stress and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections. *Acta Tropica*. 2014; 137: 81-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chacín Bonilla L, Vielma JR, Bonilla E. Should Melatonin be considered a complementary or alternative therapy against parasitic infections? *Epidemiology: Open Access* 2014; 4: E117. [\[Google Scholar\]](#)
- Cárdenas R, Chacín-Bonilla L, Bonilla E. Melatonin: A review of its physiopathological and therapeutic relationship with parasitic diseases. *Melatonin Res* 2023; 6: 28-50. [\[Google Scholar\]](#)
- Chacín Bonilla L, Bonilla E. Melatonin and viral infections: A review focusing on therapeutic effects and SARS-CoV-2.

- Melatonin Research 2024; 7: 47-83. [\[Google Scholar\]](#)
6. Chojnacki C, Popławski T, Blasiak J, Chojnacki J, Reiter RJ, Klupinska G. Expression of melatonin synthesizing enzymes in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa. *Biomed Res Int* 2013; 845032. doi: 10.1155/2013/845032. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Shen S, Liao Q, Wong YK, Chen X, Yang C, Xu C, Sun J, Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 983-94. doi: 10.7150/ijbs.66871. [\[PubMed\]](#)
8. Brazão V, Santello FH, Pravato Colato R, Clóvis do Prado Jr. T. cruzi infection among aged rats: Melatonin as a promising therapeutic molecule. *Exp Gerontol* 2020; 135: 110922. doi: 10.1016/j.exger.2020.110922. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Medina-Leendertz S, Paz M, Mora M, Bonilla E, Bravo Y, Arcaya JL, Terán R, Villalobos V. Longterm melatonin administration alleviates paraquat mediated oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Invest Clin* 2014; 54: 352-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Tomás-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* 2005; 39: 99-104. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Vielma JR, Urdaneta Romero H, Villarreal JC, Paz Peinado LA, Gutiérrez LV, Mora M, Chacín-Bonilla L. Neurocysticercosis: Clinical Aspects, Immunopathology, Diagnosis, Treatment and Vaccine Development. *Epidemiology: Open Access* 2014; 4: 156. doi:10.4172/2161-1165.1000156. [\[Google Scholar\]](#)
12. Mahapatra S, Heffner AC. (2023). *Septic Shock*. Book. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Bookshelf ID: NBK430939. [\[PubMed\]](#)
13. Salgado López D, Rodríguez Pascual C. (2006). *Bacteriemia, sepsis y shock séptico. Tratado de Geriátria para residentes*. ISBN: 84-689-8949-5. 409-16 [\[Google Scholar\]](#)
14. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2024). *Sepsis*. [\[Google Scholar\]](#)
15. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2023; 118 (Suppl 2): 68-74. doi: 10.1007/s00063-023-01088-7. [\[Google Scholar\]](#)
16. Vera Carrasco O. Sepsis y shock séptico. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 60 (Especial) 2019; 61-71. [\[Google Scholar\]](#)
17. Nolt B, Tu F, Wang X, Ha T, Winter R, Williams DL, Li C. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock* 2018; 49: 120-5. doi: 10.1097/SHK.0000000000000958. [\[PubMed\]](#)
18. Hu W, Deng C, Ma Z, Wang D, Fan C, Li T, Di S, Gong B, Reiter RJ, Yang Y. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 754-68. doi: 10.1111/bph.13751. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. García Santos JA. *Regulación de la vía inflamatoria nuclear-mitocondrial por la melatonina*. [Tesis doctoral]. 2016. Universidad de Granada. Granada, España. [\[Google Scholar\]](#)
20. Vielma Guevara JR, Villarreal Andrade JC. Sistemas colinérgicos neuronales y no-neuronales en infecciones parasitarias. *Revisión sistemática y metaanálisis*. *Avan Biomed* 2022; 11: 6-23. [\[Google Scholar\]](#)
21. Vielma JR, Picón Borregales DE, Gutiérrez Peña LV, Lara ND. Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A systematic review. *Avan Biomed*. 2018; 7: 100-11. [\[Google Scholar\]](#)
22. Vielma Guevara JR. Vacunas basadas en sistemas colinérgicos en infecciones por helmintos. *Revisión sistemática y metaanálisis*. *Revista Científica* 2023; 35: 132-42. [\[Google Scholar\]](#)
23. Vielma Guevara JR. Tratamiento de la osteoporosis. *Revisión sistemática*. *Avan Biomed* 2023; 12: 6-20. [\[Google Scholar\]](#)
24. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. *Rev Chil* 2003; Cir. 55: 204-6. [\[Google Scholar\]](#)
25. Snickers YH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM, van Leeuwen JP, van Osch GJ. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 533-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y ciencia* 2007; 30-8. [\[Google Scholar\]](#)
27. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougere C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology* 2017; 15: 434-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56:361-83. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Pala D, Lodola A, Bedini A, Spadoni G, Rivara S. Homology models of melatonin receptors: challenges and recent advances. *Int J Mol Sci* 2013; 14, 8093–121. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural Insights into Melatonin Receptors. *FEBS J* 2020; 287 (8): 1496-1510. doi:10.1111/febs.15128. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Dubocovich ML, Delagrange P, Diana N, Krause DN, Sugden D, Daniel P, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 343–80. doi: 10.1124/pr.110.002832. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Li DY, Smith DG, Hardeland R, Yang MY, Xu HL, Zhang L, Yin HD, Zhu Q. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 11208-23. doi: 10.3390/ijms140611208. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Ebisawa T, Karne S, Lerner MR, Reppert SM. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1994; 91: 6133-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Okamoto HH, Cecon E, Nureki O, Rivara S, Jockers R. Melatonin receptor structure and signaling. *J Pineal Res* 2024; 76 (3): e12952. doi: 10.1111/jpi.12952. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Hattori A, Suzuki N. Receptor-Mediated and Receptor-Independent Actions of Melatonin in Vertebrates. *Zoolog Sci*

- 2024; 41: 105-16. doi: 10.2108/zs230057. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015; 61 (2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res* 2016; 61: 253-78. doi: 10.1111/jpi.12360. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Gitto E, Tan DX, Reiter R J, Karbownik M., Manchester LC, Cuzzocrea S, Fulia F, Barberi I. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1393-401. doi: 10.1211/0022357011777747. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *REDOX Biology* 2013; 1: 244-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Vielma Guevara JR, Buelvas Jiménez N. Metabolismo intermediario en *Blastocystis* spp. *Revista Eugenio Espejo*. 2021; 15: 115-36. [\[Google Scholar\]](#)
41. Martin WF, Bryant DA, Beatty JT. A physiological perspective on the origin and evolution of photosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 2018; 42: 205-31. doi: 10.1093/femsre/fux056. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Kavsak PA, Hammett-Stabler C, Lai L, Wallemacq P, Christenson RH. The ABCs of clinical biochemistry. *Clin Biochem* 2012; 45 (1-2): 1-2. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.11.003. [\[PubMed\]](#)
43. Harper ME, Patti ME. Metabolic terminology: what's in a name? *Nat Metab* 2020; 476-77. doi: 10.1038/s42255-020-0216-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Chacín Bonilla L. Perfil epidemiológico de las enfermedades infecciosas en Venezuela. *Invest. Clín* 2017; 58: 103-5. [\[Google Scholar\]](#)
45. Page KR, Doocy S, Reyna Ganteaume F, Castro JS, Spiegel P, Beyrer C. Venezuela's public health crisis: a regional emergency. *Lancet* 2019; 393 (10177): 1254-60. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30344-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Schmidt Grant S, Hung DT. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence* 2013; 4: 273-83. doi: 10.4161/viru.23987. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Joffe J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2021; 35: 1291-307. doi: 10.1089/ars.2021.0027. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Rubio-Canalejas A, Admella J, Pedraz L, Torrents E. *Pseudomonas aeruginosa* Nonphosphorylated AlgR Induces Ribonucleotide Reductase Expression under Oxidative Stress Infectious Conditions. *MSystems* 2023; 8: e0100522. doi: 10.1128/msystems.01005-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Yu S, Luo F, Xu Y, Zhang Y, Jin LH. *Drosophila* Innate Immunity Involves Multiple Signaling Pathways and Coordinated Communication Between Different Tissues. *Front Immunol* 2022; 13: 905370. doi: 10.3389/fimmu.2022.905370. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2024; 40: 845-59. doi: 10.1016/j.molimm.2003.10.005. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, Li P, Liu J, Yang H, Tao A, Liu X. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)* 2022; 14: 464. doi: 10.3390/toxins14070464. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Instituto Nacional del Cáncer. (2024). Página oficial del Gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica. [\[Google Scholar\]](#)
53. Echeverri R, Nancy P, Mockus SI. Factor nuclear κB (NF- κB): signalosoma y su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer. *Rev Fac Med*. 2008; 56: 133-46. [\[Google Scholar\]](#)
54. Lisboa CD, Maciel de Souza JL, Gaspar CJ, Turck P, Ortiz VD, Teixeira Preença IC, Fernandes TRG, Fernandes E, Tasca S, Carraro CC, Belló-Klein A, Sander da Rosa Araujo A, Luz de Castro A. Melatonin effects on oxidative stress and on TLR4/NF- κB inflammatory pathway in the right ventricle of rats with pulmonary arterial hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 2024; 592: 112330. doi: 10.1016/j.mce.2024.112330. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Esser N, Legrand S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141150. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Andersen K, Eltrich N, Lichtnekert J, Anders HJ, Vielhauer V. The NLRP3/ASC inflammasome promotes T-cell-dependent immune complex glomerulonephritis by canonical and noncanonical mechanisms. *Kidney Int* 2014; 86: 965-78. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Buelvas-Jiménez N, Suárez-Useche RJ, Vielma-Guevara JR. NLRP3 inflammasome: A therapeutic option for kidney disease? *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2017; 19:118-22. doi: 10.15446/rsap.v19n1.54415. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Buelvas Jiménez N, Vielma Guevara JR. Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema caliceínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión. *Avan Biomed*. 2020; 9: 33-45. [\[Google Scholar\]](#)
59. Buelvas Jiménez N, Vielma Guevara J. R. (2021). Arterial hypertension immunopathology. A focusing in inflammasome NLRP3 activation, and renin-angiotensin aldosterone and kallikrein-kinin systems. *Generis Publishing*. 131 p. ISBN: 978-1-63902-524-4. [\[Google Scholar\]](#)
60. Buelvas-Jimenez N, Vielma-Guevara JR. Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión. *Avan Biomed*. 2020; 9:16-29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clín* 2015; 56: 74-99. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Danielski LG, Giustina AD, Bonfante S, Barichello T, Petronilho F. The NLRP3 Inflammasome and Its Role in Sepsis Development. *Inflammation*. 2020; 43: 24-31. doi: 10.1007/s10753-019-01124-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

63. Shokri M, Kharaziha M, Ahmadi Tafti H, Dalili F, Mehdiavaz Aghdam R, Ghiassi SR, Baghaban. Melatonin-loaded mesoporous zinc- and gallium-doped hydroxyapatite nanoparticles to control infection and bone repair. *Biomater Sci* 2024; 12 (16): 4194-4210. doi: 10.1039/d4bm00377b. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Ren W, Wang P, Yan J, Liu G, Zeng B, Hussain T, Peng C, Yin J, Li T, Wei H, Zhu G, Reiter RJ, Tan B, Yin Y. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. *J Pineal Res* 2018; 64: doi: 10.1111/jpi.12448. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Sei-Jung L, Hyun Jik L, Young Hyun J, Jun Sung K, Sang Ho C, Ho Jae H. Melatonin inhibits apoptotic cell death induced by *Vibrio vulnificus* VvhA via melatonin receptor 2 coupling with NCF-1. *Cell Death Dis* 2018; 9: 48. doi: 10.1038/s41419-017-0083-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. Jianhua L, Jun S, Hui Z, Feng Z, Hui Liu, Li L, Zhiguang Z, Lushan C, Mi Z, Dacen L, Meifang L, Ruixiang Z. Melatonin mediated Foxp3-downregulation decreases cytokines production via the TLR2 and TLR4 pathways in *H. pylori* infected mice. *Int Immunopharmacol* 2018; 64: 116-122. doi: 10.1016/j.intimp.2018.08.034. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Ramos A, Prado Míguez M, Morgado S, Sanchez-Correa B, Gordillo JJ, Casado JG, Tarazona R, Regodón S. Melatonin enhances responsiveness to *Dichelobacter nodosus* vaccine in sheep and increases peripheral blood CD4 T lymphocytes and IgG-expressing B lymphocytes. *Vet Immunol Immunopathol* 2018; 206: 1-8. doi: 10.1016/j.vetimm.2018.11.006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Liu Y, Jia Y, Yang K, Tong Z, Shi J, Li R, Xiao X, Ren W, Hardeland R, Reiter RJ, Wang Z. Melatonin overcomes MCR-mediated colistin resistance in Gram-negative pathogens. *Theranostics* 2020; 10: 10697-711. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Bishayi B, Adhikary R, Nandi A, Sultana S. Beneficial Effects of Exogenous Melatonin in Acute *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Infection-Induced Inflammation and Associated Behavioral Response in Mice After Exposure to Short Photoperiod. *Inflammation* 2016; 39: 2072-2093. doi: 10.1007/s10753-016-0445-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Spreer A, Gerber J, Baake D, Hanssen M, Huether G, Nau, R. (2006). Antiinflammatory but no neuroprotective effects of melatonin under clinical treatment conditions in rabbit models of bacterial meningitis. *J Neurosci Res* 2006; 84: 1575-9. doi: 10.1002/jnr.21055. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Chojnacki C, Mędrek-Socha M, Konrad P, Chojnacki J, Błońska A. The value of melatonin supplementation in postmenopausal women with *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia. *Randomized Controlled Trial BMC Womens Health*. 2020; 20: 262. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Xu L, Zang W, Kwak M, Zang LJ, Lee PCW, Jin JO. Protective Effect of Melatonin against Polymicrobial Sepsis Is Mediated by the Anti-bacterial Effect of Neutrophils. *Front Immunol* 2019; 10: 1371. doi: 10.3389/fimmu.2019.01371. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Deng Z, He M, Hu H, Zhang W, Zhang Y, Ge Y, Ma T, Wu J, Li L, Sun M., An S, Li J, Huang Q, Gong S, Zhang J, Chen Z, Zeng Z. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation. *Autophagy* 2024; 20: 151-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Ling J, Yu S, Xiong F, Xu T, Li S. Melatonin Attenuates Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting Excessive Mitophagy. *Drug Des Devel Ther* 2023; 17: 2775-2786. doi: 10.2147/DDDT.S423264. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Wang S, Chen K, Wang Y, Wang Z, Li Z, Guo J, Chen J, Liu W, Guo X, Yan G, Liang C, Yu H, Fang S, Yu B. Cardiac-targeted delivery of nuclear receptor ROR α via ultrasound targeted microbubble destruction optimizes the benefits of regular dose of melatonin on sepsis-induced cardiomyopathy. *Biomater Res* 2023; 27: 41. doi: 10.1186/s40824-023-00377-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Hu B, Chen Z, Liang L, Zheng M, Chen X, Zeng Q. Melatonin Promotes Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Degradation in Hepatocytes During Sepsis. *Altern Ther Health Med* 2023; 29: 284-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Liu T, Zhang C, Ying J, Wang Y, Yan G, Zhou Y, Lu G. Inhibition of the intracellular domain of Notch1 results in vascular endothelial cell dysfunction in sepsis. *Front Immunol* 2023; 14: 1134556. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134556. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Kalkan KT, Esrefoglu M, Terzioğlu-Usak S, Yay A. (2024). Protective effect of melatonin on blood-brain barrier damage caused by Endotoxemia. *Neurol Res* 2024; 46: 195-206. doi: 10.1080/01616412.2023.2265244. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. García JA, Volt H, Venegas C, Doerrier C, Escames G, López LC, Acuña-Castroviejo D. Disruption of the NF- κ B/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor- α and blocks the septic response in mice. *FASEB J* 2015; pii: fj.15-273656. PMID: 26045547. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
80. Jia Y, Yang B, Shi J, Fang D, Wang Z, Liu Y. Melatonin prevents conjugative transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes by disrupting proton motive force. *Pharmacol Res* 2020; 175: 105978. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105978. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Chen Z, Wang K, Guo J, Zhou J, Looor JJ, Yang Z, Yang Y. Melatonin Maintains Homeostasis and Potentiates the Anti-inflammatory Response in *Staphylococcus aureus*-Induced Mastitis through microRNA-16b/YAP1. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 15255-70. doi: 10.1021/acs.jafc.2c05904. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Li H, Sun P. (2022). Insight of Melatonin: The Potential of Melatonin to Treat Bacteria-Induced Mastitis. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11: 1107. doi: 10.3390/antiox11061107. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
83. Yang Y, Ke J, Cao Y, Gao Y, Lin C. Melatonin regulates microglial M1/M2 polarization via AMPK α 2-mediated mitophagy in attenuating sepsis-associated encephalopathy. *Biomed Pharmacother* 2024; 177: 117092. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117092. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
84. Sieminski M, Szaruta-Raflesz K, Szyphenbejl J, Krzyzaniak K. Potential Neuroprotective Role of Melatonin in Sepsis-Associated Encephalopathy Due to Its Scavenging and Anti-Oxidative Properties. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12: 1786. doi: 10.3390/antiox12091786. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in

- innate immunity. Science 1999; 284: 1313-8. doi: 10.1126/science.284.5418.1313. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Silverman N, Maniatis T. NF-kappaB signaling pathways in mammalian and insect innate immunity. Genes Dev 2001; 15: 2321-42. doi: 10.1101/gad.909001. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 87. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Cutrera RA, Esquifino AI. Melatonin site and mechanism of action: Single or multiple? J. Pineal Res 1997; 23, 32-39. [\[Google Scholar\]](#)
 88. Vielma JR. Blastocystosis: Epidemiological, clinical, pathogenic, diagnostic, and therapeutic aspects. Invest clin 2019; 60: 53-78. [\[Google Scholar\]](#)
 89. Vielma JR, Pérez IF, Villarreal Andrade JC, Vegas ML, Reimi Y, Belisario M, Prieto MG, Uzcátegui D, Suarez HJ, Pineda Ochoa C, González EL, Gutiérrez Peña LV. Prevalencia de Blastocystis spp. y enteroparásitos en pacientes que asisten a dos instituciones de salud pública, occidente venezolano. Acta Bioclínica. 2017; 7: 80-99. [\[Google Scholar\]](#)
 90. Vielma JR, Delgado Y, Bravo YA, Gutiérrez Peña LV, Villarreal JC. Enteroparasites and thermotolerant coliforms in wáter and human feces of sectors Juan de Dios González and El Morality, Colón Municipality, Zulia State. Acta Bioclínica 2016; 6: 25-43. [\[Google Scholar\]](#)
 91. Vielma-Guevara, J R Díaz Y, Pérez Z, Villarreal-Andrade JC Gutiérrez Peña, Luís V. Blastocystis spp. y otros enteroparásitos en pacientes atendidos en el Hospital Doctor Adolfo Pons, Maracaibo, Venezuela. Avan Biomed 2019; 8: 102-12 [\[Google Scholar\]](#)
 92. Vielma JR, Chirinos R, León A, Pérez IF, Díaz S, Gutiérrez Peña LV. Enteroparásitos en personas de un instituto de educación especial venezolano. Acta Bioclínica; 2021; 11: 29-48. [\[Google Scholar\]](#)
 93. Aisa-Álvarez A, Pérez-Torres I, Guarner-Lans V, Manzano-Pech L, Cruz-Soto R, Márquez-Velasco R, Casarez-Alvarado S, Franco-Granillo J, Núñez-Martínez ME, Soto ME. Randomized Clinical Trial of Antioxidant Therapy Patients with Septic Shock and Organ Dysfunction in the ICU: SOFA Score Reduction by Improvement of the Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant System. Cells 2023; 6; 12: 1330. doi: 10.3390/cells12091330. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 94. Mansilla-Roselló A, Hernández-Magdalena J, Domínguez-Bastante M, Olmedo-Martín C, Comino-Pardo A, Escames G, Acuña-Castroviejo D. A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in surgical patients with severe sepsis admitted to the intensive care unit. J Pineal Res. 2023; 74:e12845. doi: 10.1111/jpi.12845. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar éste artículo. Vielma Guevara JR; Bracho Morán NJ Melatonina en infecciones bacterianas y sepsis. Un hablar cruzado entre el estrés oxidativo, daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y las mitocondrias (Revisión sistemática cualitativa). *Avan Biomed* 2024; 13: 95-112.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/LfyTA8eh>

Impacto de tratamiento antirretroviral: inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH

(Impact of antiretroviral therapy: integrase inhibitors on the prevalence of metabolic syndrome in HIV patients)

Juan Pablo Orlandoni Rodríguez¹  

¹ Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Received: 14 de Julio de 2024.
Accepted: 16 de Febrero de 2025.
Online publication: 22 de Marzo de 2025.

[Review Manuscript]

PII: S2477-9369(24)130012-R

Resumen(español)

El VIH es una infección que requiere tratamiento de por vida, incluye medicamentos con interacciones deletéreas en el metabolismo, los inhibidores de la integrasa, aparentemente ofrecen menor riesgo para desarrollar síndrome metabólico. Esta revisión sistemática resume el conocimiento sobre la asociación entre los inhibidores de la integrasa y síndrome metabólico en individuos con VIH. Caracterizar el impacto de los inhibidores de la integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico. La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed, LILACS y Cochrane Library. Para el análisis se llevó a cabo una búsqueda que arrojó 54 trabajos, 18 fueron eliminados por ser duplicados, 7 se eliminaron por título y resumen, 30 artículos se estudiaron completamente y se eliminaron 4 artículos por criterios de exclusión, se escogieron finalmente 26. El tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH se vincula a mayor síndrome metabólico que en no tratados. El cambio de tratamiento a inhibidores de la integrasa mejora el perfil de seguridad para desarrollar síndrome metabólico. Todos los tratamientos para el VIH influyen en la homeostasis metabólica, aumentando el riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, los inhibidores de la integrasa, especialmente raltegravir, se destacan como opciones más seguras.

Palabras clave:

Palabras clave(español)

Terapia Antirretroviral Altamente Activa, Inhibidores de Integrasa, Síndrome Metabólico, Revisión Sistemática, Disbiosis, Resistencia a la Insulina.

Abstract(english)

HIV is an infection that currently requires lifelong treatment, including medications with deleterious interactions with individuals' metabolism. There are many drug families, with the most recent being integrase inhibitors, which seemingly offer fewer interactions and lower risk of developing metabolic syndrome. This systematic review summarizes knowledge about

the association between integrase inhibitors and metabolic syndrome in individuals with HIV. The study aimed to characterize the impact of integrase inhibitors on the prevalence of metabolic syndrome. The search included PubMed, LILACS, and Cochrane Library databases. A search yielded 54 papers, 18 were removed as duplicates, 7 were excluded based on title and abstract, 30 articles were fully studied, and 4 were excluded by exclusion criteria, leaving a final selection of 26. Antiretroviral treatment in HIV patients is linked to a higher prevalence of metabolic syndrome compared to untreated individuals. Changing treatment to integrase inhibitors improves the safety profile for developing metabolic syndrome. It was concluded that all HIV treatments influence metabolic homeostasis, increasing the risk of metabolic syndrome. However, integrase inhibitors, especially raltegravir, stand out as safer options.

Keywords(english)

Antiretroviral Therapy, Highly Active”, Integrase Inhibitors, Metabolic Syndrome, Systematic Review, Dysbiosis, Insulin Resistance

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una condición que para el año 2022 afecta a 39 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 2.2 millones se encuentran en América Latina. Es a causa del alto número de individuos infectados, el elevado costo de su atención y el desfavorable desenlace de la infección sin tratamiento que se considera un problema de Salud Pública. Es así, que todas las actividades relacionadas a su diagnóstico y tratamiento se espera estén contempladas en los sistemas de seguridad social.

El tratamiento antirretroviral ha permitido un incremento en la esperanza de vida de los individuos infectados con VIH, evitando su progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); es así que en relación a la cronicidad de esta infección surgen nuevos desafíos para el personal sanitario, pues una prolongada activación inmunológica provocada por antígenos virales incrementa la susceptibilidad a la aparición de comorbilidades que pueden derivar en diferentes síndromes, tales como hipertensión arterial, esteatosis hepática, enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina. Además, el tratamiento en sí mismo tiene implicaciones en el funcionamiento metabólico de los individuos infectados, siendo los más novedosos los inhibidores de la integrasa, los cuales ofrecen una mayor seguridad en su consumo.

En este orden de ideas, el presente trabajo se plantea como objetivo el caracterizar el impacto de los inhibidores de la integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico y su comparación con los otros tipos de tratamiento.

Materiales y métodos

Se trata de una revisión sistemática de la literatura. La metodología y el reporte de este trabajo

se adhieren a las recomendaciones PRISMA (1). La población objetivo fueron hombres y mujeres mayores de 18 años infectados con HIV adheridos a tratamiento antirretroviral. El desenlace de interés fue la prevalencia o incidencia de síndrome metabólico.

Durante la formulación del objetivo y la pregunta de la revisión, se utilizó la estrategia PICO, en la cual P es la población (adultos diagnosticados con VIH), I es la intervención de interés (tratamiento antirretroviral), C es la alternativa a comparar (inhibidores de la integrasa) y O es el resultado (síndrome metabólico). Esta estrategia facilitó la formulación de la siguiente pregunta: ¿qué impacto tienen los inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH?

Para los criterios de selección se tomaron en cuenta estudios sobre población adulta que vive con VIH adherida a tratamiento antirretroviral, terapia que se compara con inhibidores de integrasa y con el posterior riesgo de desarrollo de síndrome metabólico, requiriendo estos reportes estar escritos en inglés o español. Por lo tanto, se excluyeron estudios que incluyan población no pertinente y que no aborden directamente el impacto del tratamiento antirretroviral con inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH.

La búsqueda de estudios se hizo el 19 de noviembre del 2023, en las bases de datos National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information(LILACS) y Cochrane Library. Para esta búsqueda se utilizaron descriptores seleccionados en inglés del Medical Subject Headings (MeSH). Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en MedLine y luego se adaptó a las otras bases de datos: (((HIV) AND (Antiretroviral Therapy)) AND (Integrase Inhibitor)) AND (Metabolic Syndrome) (ver Tabla 1)

Luego de ejecutar la búsqueda, un total de 54 estudios fueron identificados, de los cuales 18 fueron eliminados por ser duplicados. Así, se tamizaron 37

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de los artículos en las diferentes bases de datos, y descriptores y palabras clave empleadas.

	P	I	C	O
MeSH	HIV	Antiretroviral Therapy	Integrase inhibitor	Metabolic syndrome

títulos y resúmenes, eliminándose 7. El texto completo de 30 artículos fue estudiado, y se eliminaron 4 artículos por los criterios de exclusión. Finalmente se escogieron 26 artículos para caracterizar la revisión. La Figura 1 detalla este proceso y los motivos que llevaron a excluir textos completos.

De los artículos estudiados el diseño más frecuente fue de tipo longitudinal retrospectivo, también hubo longitudinales prospectivos y dentro de estos se encontraron ensayos clínicos. Se estudio población adulta infectada con VIH, algunos incluyeron poblaciones no infectadas como grupo control. Las edades promedio se acercan a la 4ta década de la vida y hubo una mayor prevalencia de sexo masculino sobre el femenino, información detallada en el Tabla 2.

Resultados

Los resultados destacan una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH tratados con antirretrovirales en comparación con los no tratados. No se observaron diferencias en el riesgo de síndrome metabólico entre regímenes basados en inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI) o inhibidores de proteasa (PI). Iniciar el tratamiento con inhibidores de la integrasa (INSTI) o PI, en lugar de NNRTI, podría aumentar el riesgo de diabetes, especialmente con raltegravir. La microbiota de pacientes con inhibidores de la integrasa muestra disbiosis, con menos diversidad bacteriana y escasa presencia de bacterias productoras de AGCC.

Figura 1.

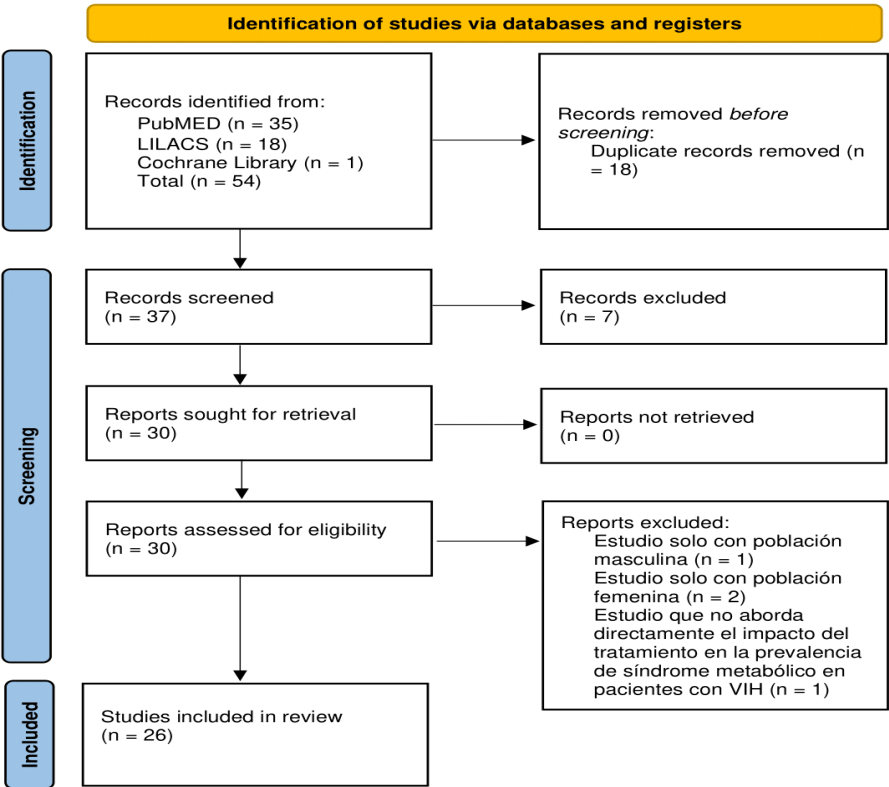


Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática según autores, población, variables demográficas, método de estudio, y relación con síndrome metabólico.

Autor/año	Población	Edad (Media)	Sexo (%)	Método de estudio	Tratamiento utilizado	Relación con síndrome metabólico
Calza, et al., 2017 ²	586	45.2	M = 479 (81.7%) F = 107 (18.3%)	cross-sectional study	NRTI NNRTI PI INSTI	Mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes tratados que no tratados. Sin diferencia en el riesgo de síndrome metabólico entre regímenes basados en NNRTI o PI. Raltegravir, en comparación con el régimen basado en INSTI, mostró menor riesgo de síndrome metabólico. No hubo un riesgo significativo asociado con elvitegravir/cobicistat o dolutegravir.
Rebeiro, et al., 2021 ⁴	22 884	41	M= 19 778 (86,43 %) F = 3106 (13,57 %)	Longitudinal retrospectivo	INSTIs NNRTIs Pis	Iniciar cART con INSTI o PI en lugar de NNRTI puede aumentar el riesgo de diabetes, especialmente con raltegravir.
Baltazar-Díaz, et al., 2023 ⁹	HIV: 46 (16 PI, 30 INSTI) Control: 18	HIV: 48.75 (16 PI), 42.8 (30 INSTI) Control: 48.72	HIV: M: 38 (82,6%) Control: M: 11 (61.1%)	Longitudinal prospectivo	INSTI PI	La microbiota de pacientes con INSTI presenta una marcada disbiosis: menos diversidad bacteriana, escasa presencia de bacterias productoras de AGCC y alteraciones.
Han WM, et al., 2021 ¹²	4931	34	M: 3252 (66%) F: 1679 (34%)	Longitudinal prospectivo	INSTI NNRTIs	Mayor aumento de peso al iniciar TAR con bajo CD4, alta carga viral y régimen INSTI.
Rebeiro, et al., 2023 ¹⁶	INSTI: 10115 Non INSTI: 3961	INSTI: 39 Non INSTI: 39	INSTI: M: 7789 F: 2366 (23%) Non INSTI: M: 590 F: 951 (24%)	Longitudinal retrospectivo	INSTI	El uso de INSTI en personas con VIH sin tratamiento se vinculó con mayor riesgo cardiometabólico.
Ang LW, et al., 2021 ¹⁷	2,231	48	M: 2095 (93.9%) F: 136 (6,1%)	Longitudinal retrospectivo	NRTIs PIs non-NRTIs INSTI	El síndrome metabólico es frecuente en personas con VIH, y se prevé que aumente con su envejecimiento.
Offor O, et al., 2018 ¹⁸	37	43	-	Longitudinal prospectivo	NNRTI PI Raltegravir (INSTI)	En mujeres con VIH y obesidad central, el marcador Chi3L1 y la adiponectina disminuyen junto con sST2 después del cambio a RAL.
Domingo P, et al., 2014 ¹⁹	42	45.3±7.43	M: 32 (76.2%) F: 10 (23.8%),	Longitudinal retrospectivo	Stavudine d4T Raltegravir (INSTI)	Cambiar de d4T a RAL mejora la masa grasa de las extremidades y la función mitocondrial en la grasa subcutánea en pacientes con HALS.
Young L, et al., 2015 ²⁰	30	38	M: 26 (85%) F: 4 (15%)	Prospectivo de un solo brazo	Raltegravir Tenofovir/emtricitabine	RAL con TDF/FTC aumentó grasa, sin cambios significativos en lípidos ni resistencia insulínica, con leve disminución de la DMO.
Martin A, et al., 2013 ²¹	210	38,8	M: 100 (47,6%) F: 110 (52,4%)	Longitudinal prospectivo	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) +2-3 non-NRTIs LPV/r + Raltegravir	En cambio a segunda línea, r/LPV con RAL tuvo mejoras similares en grasa en extremidades que N(t)RTI + r/LPV, pero empeoró relación total:HDL colesterol en 48 semanas.

Tabla 2. continuación.

Autor/año	Población	Edad (Media)	Sexo (%)	Método de estudio	Tratamiento utilizado	Relación con síndrome metabólico
Hanttu A, et al, 2021 ²²	Switch a PI or EFV to RAL (n = 19) Unchanged therapy (n = 24)	-	-	Longitudinal prospectivo	Raltegravir (RAL) (PI) Efavirenz (EFV)	La grasa hepática y visceral no cambiaron. Aumentó peso, grasa corporal y tejido adiposo subcutáneo, pero los adipocitos disminuyeron en RAL, no en el grupo de control. Mejora en lípidos circulantes y marcadores inflamatorios en RAL vs. Control
van Wyk J, et al, 2021 ²³	dolutegravir/lamivudine (n = 369) tenofovir/alafenamide (n = 372)	39	male (92%) F: 8%	Longitudinal prospectivo	tenofovir/alafenamide dolutegravir/lamivudine	Cambiar de regímenes con tenofovir alafenamida a dolutegravir/lamivudina mejoró los parámetros metabólicos.
Oforokun I, et al, 2015 ²⁴	1797	37.37	M: 1365 (76%) F: 432 (24%)	Ensayo clínico fase 3 Prospectivo	Ritonavir-Boosted Darunavir Atazanavir	Raltegravir produjo el perfil lipídico más favorable.
Quercia R, et al, 2015 ²⁵	2240	36	M: 1907 (85,13%) F: 333 (14,87%)	Longitudinal prospectivo, ensayo clínico	Raltegravir Dolutegravir Efavirenz, Raltegravir Ritonavir-Boosted Darunavir	Dolutegravir tiene un perfil lipídico más seguro en la combinación antirretroviral, siendo una opción clave para pacientes mayores con riesgo de síndrome metabólico.
Allavena C, et al, 2018 ²⁶	53	52.5	M: 38 (71.7%) F: 15 (28,9%)	Longitudinal prospectivo	abacavir/lamivudine nevirapine abacavir/lamivudine/dolutegravir	Cambiar de nevirapina a dolutegravir con abacavir/lamivudina fue seguro y logró supresión viral sostenida.
Katlama C, et al, 2014 ²⁷	44	55	M: 38 (86%) F: 6 (14%)	Ensayo clínico fase 2 Prospectivo	Maraviroc plus raltegravir	La terapia maraviroc/raltegravir carece de robustez virológica a pesar de un beneficio en el perfil lipídico y la densidad ósea.

personas con VIH no tratadas se asoció con mayor riesgo cardiometabólico. En mujeres con VIH y obesidad central, el cambio a raltegravir resultó en la disminución de marcadores como Chi3L1 y adiponectina, mientras que aumentaron con el cambio de d4T a raltegravir en pacientes con HALS. Raltegravir con Tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) aumentó la grasa, con una leve disminución de la densidad mineral ósea.

El cambio a segunda línea, Lopinavir/Ritonavir (r/LPV) con raltegravir tuvo mejoras similares en grasa en extremidades que inhibidores de transcriptasa inversa nucleotídicos N(t)RTI + r/LPV, pero empeoró la relación total:HDL colesterol en 48 semanas. La grasa hepática y visceral no cambiaron, pero el tratamiento con raltegravir mostró aumento de peso y mejora en lípidos circulantes y marcadores inflamatorios en comparación con el grupo de control. Cambiar de regímenes con tenofovir alafenamida a

dolutegravir/lamivudina mejoró parámetros metabólicos. Raltegravir tuvo un perfil lipídico más favorable, mientras que dolutegravir mostró un perfil más seguro en combinación con la terapia antirretroviral, siendo una opción clave para pacientes mayores con riesgo de síndrome metabólico. Cambiar de nevirapina a dolutegravir con abacavir/lamivudina fue seguro y logró supresión viral sostenida. La terapia maraviroc/raltegravir carece de robustez virológica, a pesar de incluir beneficios en el perfil lipídico y densidad ósea.

Discusion

Pronóstico Según Tiempo Diagnóstico. Es importante mencionar que la infección por VIH se caracteriza por dos etapas distintas. La primera fase, de

naturaleza aguda, se caracteriza por un pico de replicación viral y el establecimiento de reservorios inmunológicos. La segunda etapa, crónica, se caracteriza por la estabilización a largo plazo de la replicación viral. Se ha comprobado que, si el tratamiento se inicia en la etapa crónica, los marcadores serológicos proinflamatorios y la actividad de los linfocitos TCD8+ nunca alcanzarán los mismos niveles que tenían antes de la infección. Por el contrario, aquellos que comienzan el tratamiento durante la fase aguda informan haber logrado reducir sus marcadores proinflamatorios y restaurar los niveles de linfocitos TCD8+ a los que tenían antes de la infección. (2)

Activación Inmunológica Crónica. Se ha descrito a la inflamación crónica como la vía patógena común para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con VIH. (2) Una vez que un individuo es infectado por el virus, se produce una regulación a la baja de los receptores TCR en los linfocitos TCD4+, mediada por la glicoproteína gp120 del virus. Este proceso resulta, entre muchas cosas, en una disminución de las células Treg, lo que impide la modulación de las respuestas inflamatorias. Además, la presencia del VIH en las células dendríticas presentadoras de antígenos induce la activación de los linfocitos TCD8+ a través de las vías Th1, mediante receptores tipo toll. Estos linfocitos permanecen sobreestimulados debido a la regulación descendente de las células TCD4+Reg, responsables de la tolerancia inmunológica, fomentando así un sistema inmune hiperactivo que desencadena la activación de la quimiotaxis. Esta activación conduce a un aumento en la permeabilidad del endotelio vascular para permitir la extravasación celular.

Además, se activan varios marcadores inmunológicos, como CD38+, que se une a su ligando CD31+ para liberar citoquinas, y la proteína HLA-DR, perteneciente a la familia del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y asociada con procesos autoinmunes. La liberación de factor de crecimiento dependiente de plaquetas, que desempeña un papel clave en la angiogénesis y la quimiotaxis, así como la expresión de proteínas de adhesión, como I-CAM1 y V-CAM1, facilita la unión de leucocitos al endotelio. La expresión crónica excesiva de estas proteínas puede fomentar posibles estados de arterosclerosis. (2)

Finalmente, se observa un aumento en la expresión de endotelina-1, ya que los linfocitos T sobreestimulados migran al tejido renal, donde liberan citoquinas, TNF e IF-gamma, causando daño renal y, por ende, retención de sodio, aumentando la osmolaridad

plasmática. Esta osmolaridad activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que, a su vez, resulta en la liberación de aldosterona y endotelina-1. Ambas sustancias actúan como potentes vasodilatadores, pero esta última también representa un agente remodelador endotelial, lo que provoca disfunción vascular.

Resistencia a la Insulina. El desarrollo de trastornos adiposos en cualquier población predispone la aparición de efectos adversos sobre la eliminación de glucosa y la resistencia a la insulina. (3) En este sentido, la alta prevalencia de lipodistrofia en individuos infectados con VIH aumenta en ellos el riesgo de padecer trastornos en el metabolismo de la glucosa y la insulina, así también, el aumento de peso después del inicio del tratamiento antirretroviral tiende a ser mayor entre las personas con un índice de masa corporal y un recuento de CD4+ más bajos antes del tratamiento, y un ARN viral más alto. (4) El estatus proinflamatorio prolongado resultará en un aumento de la expresión de IL-6 y la liberación de TNF-alpha. Estas moléculas, junto con los lipopolisacáridos que ingresan como resultado de la traslocación bacteriana característica del VIH, se unirán a sus respectivos receptores, siendo los lipopolisacáridos a los receptores tipo toll 4. Este suceso desencadenará un incremento en el estrés oxidativo, afectando el retículo endoplásmico rugoso y generando inflamomas que activarán vías de tirosina quinasa, las cuales, a su vez, fosforilarán los sustratos del receptor de insulina 1/2 en su aminoácido serina, produciendo una regulación descendente de los mismos. Esto provocará una predisposición al desarrollo de resistencia a la insulina, ya que se producirá una menor cantidad de receptores.

En los últimos años, los regímenes iniciales para la mayoría de las personas con VIH se han basado en inhibidores de la integrasa (INSTI). Esto se debe a su buen perfil de potencia y tolerabilidad. Sin embargo, diversos ensayos clínicos han reportado efectos metabólicos adversos, como hiperglicemia, aumento de peso, glucosuria y niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c). (3) Así también, se ha reportado que el uso de INSTI se asocia con un menor riesgo de hiperglucemia y trastornos de la insulina en comparación con otros tratamientos antirretrovirales. (5)

Dislipidemia. El aumento de peso después del inicio de la terapia antirretroviral es común entre personas con virus de inmunodeficiencia humana. (6) El síndrome metabólico, también común entre estos pacientes podría estar causado indirectamente por el aumento de grasa al iniciar tratamiento antirretroviral (7). Este fenómeno puede hallar una explicación en que

los niveles de adipocinas se ven afectados por cambios en la adiposidad general, la distribución anatómica de los depósitos de grasa, el tamaño de los adipocitos y el contenido de lípidos, y la composición de células inmunes del tejido adiposo.

Dentro de las adipocinas circulantes destaca la leptina, con roles fundamentales en la regulación del metabolismo y la respuesta inmune, actúa como hormona al regular la homeostasis energética, la función reproductiva, el metabolismo óseo y otros sistemas, y cumple funciones de citoquina al modular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. También cumple con la regulación del peso corporal contrarrestando la disfunción metabólica en períodos de sobrealimentación, promoviendo lipólisis y captación de glucosa, reduciendo la producción hepática de glucosa y suprimiendo el apetito. (6)

Se ha demostrado niveles alterados de adipocinas en síndromes de lipodistrofia clínicamente evidentes, así como una acumulación desproporcionada de tejido adiposo visceral y subcutánea (6). Las alteraciones del tejido adiposo se pueden ver favorecidas por la liberación prolongada de proteínas virales en individuos infectados con VIH, una vez el virus ha generado suficientes reservorios inmunológicos se persiste en la liberación de estas proteínas, incluso en situaciones en las que se encuentra en un estado indetectable e intransmisible. Los linfocitos TCD4+ y los macrófagos representan los principales reservorios inmunológicos del VIH, liberando al medio las proteínas Tat, Nef y Vpr, esto resulta en una disminución de la liberación de adiponectina, un factor endocrino liberado por el tejido adiposo que mejora la sensibilidad a la insulina, así como una disminución en la liberación de leptina, la cual regula la sensación de saciedad. Por otro lado, promueve la liberación de adipocinas, incluyendo IL-6, IL-8, TNF e IF-gamma.

La proteína Tat, se libera en cantidades significativas y conlleva un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, provocando estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y fomentando vías de apoptosis mediante la liberación de citocromo C y SMAC/diablo. Asimismo, las proteínas Vpr y Nef reducen la liberación de lipoproteína lipasa y proteína de unión a los ácidos grasos tipo 4, debido a la inhibición de dos factores de transcripción, PPARγ y C/EBPα, lo que a su vez suprime la adipogénesis. Tat y Nef también fomentan la fibrosis en el tejido al incrementar la producción de colágeno tipo 1 y 6, mediada por un aumento en la expresión de factor de crecimiento transformador tipo beta y actina de músculo liso.

La alteración de la distribución de la grasa, ha sido reportada en el uso de con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) de primera generación y algunos IP. El uso de algunos INSTI ha reportado un aumento de peso/grasa, alteración de los parámetros lipídico, con aumento del colesterol total y LDL y de los triglicéridos. (7) Algunos estudios reportan que los INSTI, cuando se usan con tenofovir disoproxil fumarato, pueden tener menos implicaciones metabólicas. (8)

Disbiosis. El VIH en sí mismo conduce a la aparición de una traslocación bacteriana específica, caracterizada por la reducción de especies de firmicutes y bacterioidetes, así como un aumento de enterobacterias como *Shigella*, *Klebsiella* y *E. coli*. Cuando el virus penetra en el tracto gastrointestinal, logra infiltrarse en las células M y activar los linfocitos localizados en sus criptas, desencadenando una respuesta inmune inflamatoria que, sostenida en el tiempo, ocasiona daño en la mucosa, destrucción de las vellosidades y desestabilización de las uniones estrechas. Esta inestabilidad puede ser causada por el propio virus una vez que penetra en los enterocitos, provocando una alteración en el citoesqueleto. Todos estos factores contribuyen a la alteración de la distribución y diversidad normal de la microbiota intestinal, proporcionando una vía de entrada para elementos patógenos hacia la submucosa. (9)

Es importante mencionar que esta alteración afecta el metabolismo de aminoácidos como la fenilalanina, prolina, lisina y triptófano, lo que conduce a un aumento en la producción de quinurenina, metabolito del triptófano que actúa como antagonista de los receptores de glutamato: AMPA, NMDA y KAINATO. Esto se ha relacionado con confusión y delirio.

Injuria Hepática. La coinfección del virus de la hepatitis B, C y VIH es un escenario común, debido a que comparten una gran cantidad de factores de riesgo, este escenario sumado al riesgo de hepatotoxicidad por tratamiento antirretroviral supone un riesgo elevado en la patología hepática dentro de la población con VIH (10). La contribución al desarrollo de enfermedad hepática se atribuye a la sobreexpresión de mediadores inmunológicos, el aumento de grasa visceral, la liberación de proteínas virales desde sus reservorios inmunológicos y la resistencia a la insulina. Esto se justifica por la acción directa ejercida por las proteínas virales en el tejido adiposo, ya que estas promueven la acumulación lipídica visceral en el hígado. Además, se observa una reducción en la expresión de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y un aumento en la expresión de lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que

facilita la recolección de colesterol de la periferia y su depósito en el tejido hepático.

El incremento en la liberación de insulina induce una proliferación de células hepáticas estrelladas de Ito, que se consideran un marcador de fibrosis hepática. Este estadio es favorecido por las consideraciones mencionadas anteriormente.

Cabe destacar que el metabolismo hepático es la principal vía de eliminación sistémica para muchos antirretrovirales; como tal, la disfunción hepática puede afectar la eliminación del medicamento y puede resultar en una acumulación significativa de fármacos y toxicidades. (11)

Así también, se ha reportado que el inicio del TAR puede provocar un aumento de peso relacionado con la recuperación inmunitaria, este aumento de peso se asocia con diferentes factores donde destaca la dislipidemia. (12)

Los pacientes tratados con raltegravir han presentado reducciones significativas en los niveles de colesterol total, LDL, no HDL y triglicéridos tras 32 semanas de tratamiento. También se ha evidenciado una disminución en biomarcadores de inflamación como IL6, hsCRP y dímero D con el uso prolongado de raltegravir. Sin embargo, este tratamiento se ha asociado con el desarrollo de lipodistrofia, específicamente la formación de joroba de búfalo, en personas con VIH. Este efecto adverso puede manifestarse varios meses después de iniciar la terapia y tiende a agravarse con el tiempo. (13)

Inhibidores de la Integrasa. Estos fármacos actúan inhibiendo la enzima integrasa del virus, que normalmente se encarga de integrar el ADN viral en el material genético del huésped. Esta acción impide que el ADN viral se incorpore al cromosoma del individuo infectado, bloqueando así la replicación viral. (13) Además de su acción antiviral, se ha planteado la posibilidad de que los INSTI interfieran con la vía de señalización de la melanocortina en el sistema nervioso central. Esto podría tener efectos similares a las alteraciones causadas por mutaciones en el receptor de melanocortina o por la terapia antipsicótica, potencialmente induciendo cambios en el peso corporal y el equilibrio metabólico. (14) Se ha observado que los INSTI desencadenan una respuesta proinflamatoria en los neutrófilos, resultando en una marcada generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una liberación de elastasa. Estas interacciones inflamatorias ocurren a concentraciones no citotóxicas del medicamento, que son alcanzables en el contexto terapéutico. (15)

Estrategias para Minimización de Riesgos y Futuro en Terapias. Los pacientes tratados con raltegravir han mostrado mejoras significativas en el perfil lipídico y en biomarcadores inflamatorios, indicadores clave de salud metabólica en personas que viven con VIH, evidenciándose una reducción sustancial en los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol no HDL y triglicéridos tras 32 semanas de tratamiento, cambios asociados con una disminución del riesgo cardiovascular que posicionan a raltegravir como una opción terapéutica beneficiosa para pacientes con dislipidemias relacionadas con la infección o la terapia antirretroviral. Además, el tratamiento continuado con raltegravir ha demostrado reducir biomarcadores inflamatorios como la interleucina 6 (IL6), la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y el dímero D, relacionados con la inflamación crónica y el estrés oxidativo, factores que contribuyen al desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares (13); sin embargo, a pesar de estos beneficios, el uso de raltegravir puede asociarse con efectos adversos como la lipodistrofia, incluyendo la formación de joroba de búfalo, una manifestación caracterizada por la acumulación de grasa en la región dorsocervical que suele aparecer varios meses después del inicio del tratamiento y puede empeorar con el tiempo, afectando negativamente la calidad de vida y la percepción corporal del paciente. Para minimizar el riesgo de síndrome metabólico, es crucial implementar estrategias integrales que aborden tanto la inflamación crónica como el estrés oxidativo, con enfoque en reducir este último mediante la incorporación de antioxidantes en la dieta, el uso de suplementos específicos como vitaminas C y E, y la optimización del manejo de comorbilidades, además de priorizar intervenciones que mejoren el metabolismo energético, como actividad física adaptada, dietas equilibradas en macronutrientes y, en ciertos casos, el uso de medicamentos sensibilizadores de insulina como metformina, estrategias que buscan prevenir el daño metabólico y mejorar los resultados clínicos. Asimismo, la optimización de terapias antirretrovirales con menor impacto en la composición corporal y el metabolismo lipídico debe ser una prioridad, combinada con un monitoreo regular de la composición corporal, los perfiles lipídicos y los marcadores inflamatorios para identificar riesgos tempranamente y ajustar el tratamiento según sea necesario. Además, es fundamental adoptar un enfoque centrado en el paciente que incluya el manejo de efectos adversos visibles como la lipodistrofia, con terapias reconstructivas, soporte psicológico y educación para el

autocuidado, mientras que los futuros enfoques terapéuticos deberían orientarse hacia el desarrollo de antirretrovirales con perfiles metabólicos más seguros y propiedades antioxidantes, así como el diseño de terapias combinadas que integren moduladores del metabolismo, antiinflamatorios específicos y agentes antioxidantes, una perspectiva que no solo podría reducir las complicaciones asociadas, sino también mejorar significativamente la calidad y esperanza de vida de estas personas.

Limitaciones. A pesar de que la presente revisión sistemática se adhirió a los lineamientos PRISMA y empleó estrategias de búsqueda robustas en múltiples bases de datos, existen algunas limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, la búsqueda estuvo restringida a artículos publicados en inglés y español, lo que podría haber excluido investigaciones relevantes en otros idiomas. Además, la inclusión de estudios con diseños predominantemente observacionales, como cohortes retrospectivas, puede limitar la capacidad para establecer relaciones causales entre los inhibidores de integrasa y el síndrome metabólico. Por otra parte, la variabilidad en las definiciones del síndrome metabólico y los métodos de diagnóstico entre los estudios seleccionados podría introducir heterogeneidad en los resultados. La exclusión de literatura gris y la dependencia de datos disponibles en bases de datos específicas también

podrían haber limitado la exhaustividad de la revisión. Finalmente, los posibles sesgos de publicación y la ausencia de datos de poblaciones subrepresentadas, podrían afectar la generalización de los hallazgos.

Conclusión

El momento de inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH es crucial para determinar la calidad de vida y el riesgo de comorbilidades. Este enfoque se asocia con un menor riesgo de síndrome metabólico a lo largo del tiempo. La activación inmunológica crónica en pacientes con VIH conduce a una serie de eventos que resultan en inflamación persistente, alteración de la microbiota intestinal, injuria hepática y resistencia a la insulina. Estos factores contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico y otras comorbilidades. Finalmente, todos los tratamientos para el VIH pueden modificar el perfil metabólico, aumentando el riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, los inhibidores de la integrasa, especialmente raltegravir, se destacan como opciones más seguras.

Conflictos de interés

Ninguna que declarar

Referencias

- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74: 790-9. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010. Erratum in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75: 192. doi:10.1016/j.rec.2021.10.019. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Calza L, Colangeli V, Magistrelli E, Rossi N, Rosselli Del Turco E, Bussini L, Borderi M, Viale P. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy or receiving a first-line treatment. *HIV Clin Trials*. 2017; 18: 110-7. doi: 10.1080/15284336.2017.13115027. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hulgan T. Factors associated with insulin resistance in adults with HIV receiving contemporary antiretroviral therapy: A brief update. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2018; 15: 223-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-018-0399-7>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian A, Lake JE, Bourgi K, Moore RD, Horberg MA, Matthews WC, Silverberg MJ, Thorne J, Mayor AM, Lima VD, Palella FJ, Saag MS, Althoff KN, Gill MJ, Wong C, Klein MB, Crane HM, Marconi VC, Shepherd BE, Sterling TR, Koethe JR. Risk of Incident Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Their Relationships With Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy Among Persons With Human Immunodeficiency Virus in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e2234-e2242. doi: 10.1093/cid/ciaa1403. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1403>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mulindwa F, Kamal H, Castelnuovo B, Byonanebye DM, Schwarz JM, Bollinger R, Brusselsaers N. Association between integrase strand transfer inhibitor use with insulin resistance and incident diabetes mellitus in persons living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023; 11: e003136. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003136. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003136>. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Koethe JR, Moser C, Brown TT, Stein JH, Kelesidis T, Dube M, Currier J, McComsey GA. Adipokines, Weight Gain and Metabolic and Inflammatory Markers

- After Antiretroviral Therapy Initiation: AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5260s. Clin Infect Dis. 2022; 74: 857-64. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab542>. [PubMed] [Google Scholar]
7. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard J-P, Vigouroux C, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2019; 18: 829-40. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2019.1644317>. [PubMed] [Google Scholar]
8. Shah S, Hill A. Risks of metabolic syndrome and diabetes with integrase inhibitor-based therapy. Curr Opin Infect Dis [Internet]. 2021;34: 16-24. <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000695>. [PubMed] [Google Scholar]
9. Baltazar-Díaz TA, Amador-Lara F, Andrade-Villanueva JF, González-Hernández LA, Cabrera-Silva RI, Sánchez-Reyes K, Álvarez-Zavala M, Valenzuela-Ramírez A, Del Toro-Arreola S, Bueno-Topete MR. Gut Bacterial Communities in HIV-Infected Individuals with Metabolic Syndrome: Effects of the Therapy with Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based and Protease Inhibitor-Based Regimens. Microorganisms. 2023; 11: 951. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11040951>. [PubMed] [Google Scholar]
10. Sonderup MW, Wainwright HC. Human immunodeficiency virus infection, antiretroviral therapy, and liver pathology. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2017; 46: 327-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.007>. [PubMed] [Google Scholar]
11. Pau AK, Penzak SR, Boyd SD, McLaughlin M, Morse CG. Impaired maraviroc and raltegravir clearance in a human immunodeficiency virus-infected patient with end-stage liver disease and renal impairment: A management dilemma. Pharmacotherapy [Internet]. 2012; 32: e1-6. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1003>. [PubMed] [Google Scholar]
12. Han WM, Law MG, Choi JY, Ditangco R, Kumarasamy N, Chaiwarith R, Ly PS, Khusuwan S, Merati TP, Do CD, Yuniastuti E, Azwa I, Lee MP, Pham TN, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Ng OT, Tanuma J, Pujari S, Zhang F, Gani Y, Mave V, Ross J, Avihingsanon A; TREAT Asia HIV Observational Database of IeDEA Asia-Pacific. Weight changes, metabolic syndrome and all-cause mortality among Asian adults living with HIV. HIV Med. 2022; 23: 274-86. [PubMed] [Google Scholar]
13. Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. Eur J Endocrinol. 2014; 170: R185-202. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0967>. [PubMed] [Google Scholar]
14. Buzón-Martín L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. AIDS Rev. 2020; 22: 158-67. <http://dx.doi.org/10.24875/aidsrev.m20000036>. [PubMed] [Google Scholar]
15. Theron AJ, Anderson R, Madzime M, Rossouw TM, Steel HC, Meyer PWA, Cholo MC, Kwofie LLI, Feldman C, Tintinger GR. Pro-Inflammatory Interactions of Dolutegravir with Human Neutrophils in an In Vitro Study. Molecules [Internet]. 2022; 27: 9057. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27249057>. [PubMed] [Google Scholar]
16. Rebeiro PF, Emond B, Rossi C, Bookhart BK, Shah A, Caron-Lapointe G, Lafeuille MH, Donga P. Incidence of cardiometabolic outcomes among people living with HIV-1 initiated on integrase strand transfer inhibitor versus non-integrase strand transfer inhibitor antiretroviral therapies: a retrospective analysis of insurance claims in the United States. J Int AIDS Soc. 2023; 26: e26123. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.2612>. [PubMed] [Google Scholar]
17. Ang LW, Ng OT, Boudville IC, Leo YS, Wong CS. An observational study of the prevalence of metabolic syndrome in treatment-experienced people living with HIV in Singapore. PLoS One [Internet]. 2021; 16: e0252320. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252320>. [PubMed] [Google Scholar]
18. Offor O, Utay N, Reynoso D, Somasunderam A, Currier J, Lake J. Adiponectin and the steatosis marker Chi3L1 decrease following switch to raltegravir compared to continued PI/NNRTI-based antiretroviral therapy. PLoS One [Internet]. 2018; 13: e0196395. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196395>. [PubMed] [Google Scholar]
19. Domingo P, Gutierrez Mdel M, Gallego-Escuredo JM, Torres F, Mateo GM, Villarroya J, de los Santos I, Domingo JC, Villarroya F, Del Rio L, Estrada V, Giralt M. Effects of switching from stavudine to raltegravir on subcutaneous adipose tissue in HIV-infected patients with HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome (HALS). A clinical and molecular study. PLoS One. 2014; 9: e89088. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089088>. [PubMed] [Google Scholar]
20. Young L, Wohl DA, Hyslop WB, Lee YZ, Napravnik S, Wilkin A. Effects of raltegravir combined with tenofovir/emtricitabine on body shape, bone density, and lipids in African-Americans initiating HIV therapy. HIV Clin Trials [Internet]. 2015; 16: 163-9. <http://dx.doi.org/10.1179/1945577115y.0000000002>. [PubMed] [Google Scholar]
21. Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Belloso WH, Phanuphak P, Ferret S, Cooper DA, Boyd MA; Second-Line Study Team. HIV lipodystrophy in participants randomised to lopinavir/ritonavir (LPV/r) +2-3 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + raltegravir as second-line antiretroviral therapy. PLoS One. 2013; 8: e77138. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0077138>. [PubMed] [Google Scholar]
22. Hanttu A, Vuoti S, Kivelä P, Arkkila P, Lundbom N, Hakkarainen A, Lundbom J, Lehtimäki T, Viskari H, Lehtinen V, Pietiläinen KH, Sutinen J. Liver Fat, Adipose Tissue, and Body Composition Changes After Switching from a Protease Inhibitor or Efavirenz to Raltegravir. AIDS Patient Care STDs. 2021; 35: 335-41. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2021.0106>. [PubMed] [Google Scholar]

23. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, Scholten S, Wohlfeiler M, Ajana F, Jones B, Nascimento MC, Tenorio AR, Smith DE, Wright J, Wynne B. Brief Report: Improvement in Metabolic Health Parameters at Week 48 After Switching From a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen to the 2-Drug Regimen of Dolutegravir/Lamivudine: The TANGO Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021; 87: 794-800. <http://dx.doi.org/10.1097/qai.00000000000002655>. [PubMed] [Google Scholar]
24. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, Godfrey C, Aweeka F, Cohn SE, Sagar M, Kuritzkes DR, Brown TT, Patterson KB, Para MF, Leavitt RY, Villasis-Keever A, Baugh BP, Lennox JL, Currier JS; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5257 Team. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1842–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ193>. [PubMed] [Google Scholar]
25. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative changes of lipid levels in treatment-naïve, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. Efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 211–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-014-0266-2>. [PubMed] [Google Scholar]
26. Allavena C, Volteau C, André-Garnier E, Guimard T, Hall N, Khatchatourian L, Morrier M, Billaud E, Rodallec A, Reliquet V, Jovelin T, Le Guen L, Perré P, Grégoire M, Raffi F. Switching from abacavir/lamivudine plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically controlled HIV-infected adults (SWAD study). *Med Mal Infect.* 2019;49: 505–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.012>. [PubMed] [Google Scholar]
27. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulié C, Duvivier C, Chablais L, Kolta S, Pialoux G, Mercié P, Simon A, Costagliola D, Peytavin G, Marcelin AG; ROCnRAL ANRS 157 Study Group. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69: 1648–52. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt536>. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar éste artículo. Orlandoni Rodríguez JP. Impacto de tratamiento antirretroviral: inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH. *Avan Biomed* 2024; 13: 113-24



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/DYedoGow>

Titanium biocompatibility in oral tissues - A systematic review (*Biocompatibilidad del titanio en los tejidos orales: una revisión sistemática*)

Jeevanandam Loganathan¹ , A Arul Jeya Kumar² , A Ranukumari³, R Shakila³ , Nagarajan Mahendirakumar⁴ , Sivaguru Kaliyamurthy⁵ 

¹ Department of Prosthodontics, Mahatma Gandhi Post Graduate Institute of Dental Sciences, Puducherry 605006, India.

² Department of mechanical Engineering SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, Chengalpattu 603203, India.

³ Department of Prosthodontics, Mahatma Gandhi Post Graduate Institute of Dental Sciences, Puducherry 605006, India.

⁴ Govt, Dental college and hospital, cuddalore District. Chidambaram, India.

⁵ Commandant - Assam Rifles/ PG third year student. Department of Prosthodontics, Tamil Nadu Government Dental College and Hospital - Chennai – 600003, India.

Received: November 11th, 2024.

Accepted: March 20th, 2025.

Online publication: April 3^{er} 2025.

[Review Manuscript]

PII: S2477-9369(24)130013-R

Abstract(english)

Over the past decade, dental implants have gained widespread acceptance and adoption as a solution for replacing missing teeth and supporting various types of dental prostheses, including fixed and partially removable ones. Despite their generally high long-term success rates, with 96.1% survival after ten years and 83.8% after 25 years, implant failures remain a possibility. Major databases such as Medline were explored detailed literature search in resulting in a systematic review pertaining to titanium implants. Six scientific articles dated between 2020 – 2024 pertaining to titanium implants were highlighted. Discussion - Recent years have seen a significant increase in evidence suggesting that inflammation induced by bacterial biofilms around implants can lead to complications affecting both soft and hard tissues, ultimately resulting in implant failure. This inflammatory state is identified as peri-implant mucositis and peri-implantitis, highlighting the importance of vigilant periodontal and prosthetic maintenance in implant care.

Keywords(english)

Titanium, prosthodontics, implant, dentistry, maxillofacial.

Resumen(español)

Durante la última década, los implantes dentales han ganado una amplia aceptación y adopción como solución para reemplazar dientes faltantes y soportar diversos tipos de prótesis dentales, incluyendo las fijas y parcialmente removibles. A pesar de sus tasas de éxito a largo plazo generalmente altas, con un 96,1% de supervivencia después de diez años y un 83,8%

✉ **Autor de correspondencia:** Sivaguru Kaliyamurthy. Commandant - Assam Rifles/ PG third year student. Department of Prosthodontics, Tamil Nadu Government Dental College and Hospital - Chennai – 600003, India. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-1729-3272>

después de 25 años, los fracasos de los implantes siguen siendo una posibilidad. Se exploraron importantes bases de datos como Medline mediante una búsqueda bibliográfica detallada que resultó en una revisión sistemática relacionada con los implantes de titanio. Se destacaron seis artículos científicos fechados entre 2020 y 2024 relacionados con implantes de titanio. Discusión: En los últimos años se ha visto un aumento significativo en la evidencia que sugiere que la inflamación inducida por biopelículas bacterianas alrededor de los implantes puede provocar complicaciones que afectan tanto a los tejidos blandos como duros, lo que finalmente resulta en el fracaso del implante. Este estado inflamatorio se identifica como mucositis periimplantaria y periimplantitis, lo que resalta la importancia del mantenimiento periodontal y protésico vigilante en el cuidado de los implantes.

Palabras clave(español)

Titanio, prótesis, implantes, odontología, maxilofacial

Introduction

Titanium, an illustrious transition metal boasting atomic number 22, stands as a cornerstone in the creation of dental implants (1,2). Its biocompatibility, first acknowledged by Gottlieb Leventhal in 1951, stems from its inert behaviour within living tissue (1). Bengt Kasemo expanded upon this, attributing titanium's superior qualities as an implant material to the ultra-thin oxide layer, measuring 2–10 nanometers thick, that swiftly forms upon exposure to oxygen. This oxide layer endows titanium with high polarization resistance, shielding it against corrosion and preventing the release of metallic ions into the body (3,4). Additionally, the surface oxide film's high dielectric constant makes it an ideal site for chemical bonding and the attachment of various biomolecules (5).

Materials and methods

“Titanium” AND “implant” AND “biocompatibility” were the words used in MEDLINE database using advance search strategy targeting different article categories between 2020 to 2024. The result was 41 articles, out of which we selected 6 articles based in the inclusion criteria. Inclusion criteria was of scientific literature between 2020-2024. Exclusion criteria was of scientific literature devoid of scientific literature irrelevant to the specific search ‘Titanium’. This systematic review was conducted to determine importance of podoplanin following the guidelines of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). PubMed, Lilacs, Embase, Scopus, and Web of Science were the source of electronic databases. The search strategy used Boolean operators (AND and OR): [ALL (“Titanium”) AND (implant OR biocompatibility OR prosthodontics OR oral OR rehabilitation OR dentistry)

AND (prostheses)]. The following data were collected: first author, year, country of study, type of study and outcome. The quality of studies was assessed using the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies) checklist.

Results

Six articles were included in this systematic review based on the selection criteria and PRISMA flow chart. We analyzed and mentioned in the articles reviewed. This included only relevant research articles and excluded articles pertaining to non specific search terms (table 1).

Discussion

The bioactivity, osseointegration, and biocompatibility properties of titanium play pivotal roles in fostering bone formation directly onto the metal surface following dental implant placement, thus contributing to the exceptional survival rate and effectiveness of titanium dental implants (6,7). Osseointegration, crucial for implant success, involves the interplay between living bone and titanium/titanium alloy dental implants, particularly within the interfacial zone measuring 21 to 50 nanometres. Here, bone cells release essential growth factors, facilitating bone formation around the implants. Moreover, blood plasma proteins deposit onto the surface oxide layer of titanium dental implants post-implantation, triggering the formation of fibrin matrices. These matrices act as scaffolds, providing a conducive environment for bone-forming cells to reside and promoting bone formation to anchor the implants (8,9). An exemplary titanium dental implant, the OsseoSpeed implant from DENTSPLY Implants, debuted in 2004. Its unique surface texture is achieved through two sequential manufacturing steps: titanium oxide

blasting followed by hydrofluoric acid etching (10–12). Ellingsen et al. conducted studies on OsseoSpeed implants using a rabbit model, revealing significantly greater removal torque, shear strengths, and bone-to-implant contact levels compared to controls after 1 and 3 months of healing (13).Clinical trials further underscore the success of OsseoSpeed implants. Mertens and Sterling evaluated 42 implants over five years, reporting an impressive 97% survival rate and minimal marginal bone loss. Raes et al. documented a one-year survival rate of 98% with OsseoSpeed implants in the anterior maxilla, while Collaert et al. observed a two-year survival rate of 100% in edentulous patients treated with OsseoSpeed mandibular implants (14,15). These findings reinforce the efficacy and longevity of OsseoSpeed implants in clinical practice.Despite the successful application of titanium implants, research has constantly aimed to develop advanced titanium alloying techniques to optimize biocompatibility and mechanical properties. However, Ti implants usually cannot be placed in narrow bones such as the anterior alveolar ridge (16). In addition, close proximity between the implant and neighbouring teeth could cause bone loss. Thus, different titanium alloys have been developed to improve the mechanical strength for applications requiring small-diameter implants (≤3.5 mm) (17). Titanium–6aluminium–4vanadium is one of the most commonly used titanium alloys. Ti alloy’s most commonly used product in dental implants is Ti–6Al–

4V, known as Grade V titanium alloy, composed of 6 and 4% aluminium and vanadium with the addition of a maximum of 0.25% of iron and 0.2% of oxygen. Ti–6Al–4V yields better strength and fatigue features, excellent corrosion resistance, and an improved elastic modulus compared to cp-Ti. Specifically, vanadium has been demonstrated with high cytotoxicity, and aluminium might play a role in inducing senile dementia. However, a safety risk is posed due to the release of toxic vanadium and aluminium ions. Titanium–nickel is also limited due to nickel hypersensitivity (18).When compared, titanium alloys incorporating other beta-phase stabilizers such as tantalum, molybdenum, niobium, and zirconium have garnered increased attention as materials for medical applications due to their non-toxic and non-allergenic properties (19). Zirconium shares the same crystal structure as titanium and exhibits complete mutual solubility with it (20). Titanium–zirconium alloys (TiZr) have exhibited enhanced corrosion resistance, improved tensile and fatigue strength, and comparable biocompatibility to titanium (21,22) Notably, titanium and zirconium are the only metals that do not inhibit osteoblast growth, making a combination of both well-suited for implants (3).One such TiZr alloy, known as Roxolid®, developed by Straumann AG (Basel, Switzerland), contains 13 to 17% zirconium. Its surfaces undergo pretreatment involving large-grit (0.25–0.5 mm) aluminium oxide sandblasting and acid etching using hydrochloric and sulfuric acid. In a study by Gottlow et al., significantly

Table 1. An overview

S.NO.	Author	Year	Journal	Outcome
1	Kheder W, Al Kawas S, Khalaf K, Samsudin AR.	2021	Jpn Dent Sci Rev.	Relation between the presence of titanium particles and ions, biological complication, and corrosion
2	Eftekhar Ashtiani, Reza et al.	2021	<i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i>	Dental pulp regeneration, the healing process, and antibacterial and anti-inflammatory effects.
3	Dr Madiha Umar, Tayyaba Bari, Dr. Fahimullah, Rimsha Qasim, Hadia Khursheed, Dr. Robina Tasleem, & Dr. Hafiz Mahmood azam.	2024	Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology	Improved patient outcomes and enhanced clinical practices.
4	Roy M, Corti A, Dominici S, Pompella A, Cerea M, Chelucci E, Dorocka-Bobkowska B, Daniele S.	2023	<i>Journal of Functional Biomaterials.</i>	Do not produce cytotoxic or proinflammatory effects on gingival fibroblasts,
4	Silva RCS, Agrelli A, Andrade AN, Mendes-Marques CL, Arruda IRS, Santos LRL, Vasconcelos NF, Machado G.	2022	Materials (Basel).	Nanobiotechnological surface modifications
5	Hoomaert A, Vidal L, Besnier R, Morlock JF, Louarn G, Layrolle P.	2020	Clin Oral Implants Res	Favorable surface modification, phase control, and mechanical properties.
6	W. Nicholson J.	2020	Prosthesis	Alloys cpTi and Ti-6Al-4V

higher removal torque and bone area were observed in vivo for a titanium–zirconium alloy compared to commercially pure (cp) titanium (23). Furthermore, it was observed that the oxides on titanium–zirconium alloy surfaces are more stable and have favourable corrosion resistance (24). Moreover, the alloying of titanium with zirconium improves the mechanical strength, especially for applications in small-diameter implants (22). While the mechanical strength is high for titanium–zirconium alloys, they are well suited for implantation in the cortical bone due to a low Young's modulus, which prevents stress shielding (25). The effect of Zr on the increase in mechanical properties and its ability to influence the etching process were identified as causes for these differences (26). Increased mechanical properties were responsible for fewer structural changes on TiZr during sand blasting. TiZr increased integrin-beta3 mRNA and protein levels compared with Ti in an in vitro study by Gomez et al. Cells on TiZr surfaces showed higher MMP1 protein levels than Ti surfaces, although similar TIMP1 protein production was observed (27), suggesting that TiZr is a potential clinical candidate for soft tissue integration (28).

Moreover, the incorporation of zirconium into titanium alloys has been noted to impact their corrosion resistance and serve as a catalyst in the generation of hydrogen during etching and hydridation processes. Additionally, the mechanical characteristics of titanium–zirconium alloys permit the placement of small-diameter implants in critical implantation sites, such as the anterior region of the mandible, where bone volume is limited, and crestal bone thickness is substantial. An alternative alloy formulation may involve titanium, tantalum, niobium, and zirconium, exhibiting cytocompatibility similar to commercially pure titanium (cpTi) but eliciting a reduced inflammatory response and enhanced osseointegration. For instance, titanium–tantalum–niobium–zirconium (with possible additions of silicon and iron) demonstrated improved cytotoxicity compared to the Ti–6Al–4V alloy. (29). Although adverse effects of these components have yet to be observed when utilized in the form of titanium alloys for dental implants, it is advisable to exercise extra caution and conduct long-term evaluations to address safety concerns. Animal studies have indicated the superior mechanical properties of titanium alloy compared to titanium alone when employed as a material for tooth implants. The biological responses to these alloys have been investigated in vitro (30). It has been observed that the composition of the alloy has favourable effects

on its microstructure, consequently influencing its mechanical properties. However, there remains a scarcity of randomized, controlled clinical trials concerning the alloying of titanium. A review conducted by Wennerberg et al. found limited clinical evidence thus far to support a preference for alloying titanium over using zirconia or titanium alone.

In a split-mouth study comparing titanium alloying with titanium alone, utilizing early loading protocols in irradiated patients, one hundred and two implants were placed in twenty patients across both jaws. Following a one-year follow-up, excellent yield strength and fatigue properties were observed for all implants, resulting in higher survival rates and minimal marginal bone loss (<0.4 mm) in all patients, with no significant difference noted between the groups. However, it was noted that alloying with titanium exhibited low wear resistance, a higher elastic modulus approximately 4–10 times that of human bone, and lower shear strength, potentially impacting its utility as implants or in screw form. (1) The surface treatment of titanium holds paramount importance in ensuring the successful osseointegration of implants into bone tissue. Inadequate healing of the implant can lead to severe complications such as infection, inflammation, aseptic loosening, or the stress-shielding effect, necessitating reoperation. Following the implantation of a titanium graft, various interactions are critical for establishing a robust bone-implant interface. Cell adhesion to the implant surface is essential, with surface roughness playing a pivotal role in enhancing and expediting osseointegration. Equally crucial factors include biocompatibility and resistance to bacterial colonization. (31) Titanium's bio-inertness is attributed to the spontaneous formation of a protective film of titanium oxides on its surface. This film acts as a barrier against the ingress of metal compounds while facilitating the adhesion of calcium and phosphate ions necessary for mineralized bone structure formation. However, the mere presence of this film does not ensure titanium's biocompatibility; an appropriate surface finish is imperative to establish a secure bone-implant connection. The methods utilised to enhance the cell adhesion by increasing the surface roughness encompass a range of techniques including plasma spraying, sandblasting, acid etching, laser treatment, and sol-gel, categorized into three overlapping groups based on the type of modification. (31) However, altering the surface morphology of titanium without affecting its chemical composition, and vice versa, presents a challenge. Etching processes applied to

titanium for surface modifications increase the hydrogen content on the titanium surfaces, forming titanium hydride as hydrogen ions attach to the outer surface layer. The degree of this process depends on factors such as the acidity of the solution and the duration of etching. Studies suggest that higher hydrogen content facilitates faster healing and enhances osseointegration. Thus, cathodic polarization is employed to increase the thickness and concentration of the titanium hydride layer. Videm et al. demonstrated that surfaces with higher hydrogen content exhibit 60% greater retention in *in vivo* models. Moreover, hydridation enhances the attachment of biological molecules, which bind to the surface alongside hydrogen.(1)While the oxide layer on titanium is a significant feature, attempts to increase biocompatibility solely by thickening this layer through anodic oxidation in acidic solutions have not shown notable improvements. However, hydroxylation in alkaline solutions can increase the presence of hydroxide groups on the surface.(1)Modifying the chemistry of implant surfaces involves various chemical processes to enhance their physical and mechanical properties. Such alterations lead to improved performance and longevity of dental implants. Chemical treatments for surface modification can be categorized into acid treatment, alkali treatment, hydrogen peroxide usage, and anodic oxidation. Anodic oxidation aims to thicken the titanium oxide layer on implant surfaces, while hydrogen peroxide creates a porous outer layer and dense inner oxide layer, enhancing corrosion resistance. Alkali and acid treatments focus on improving biocompatibility.(1)Surface modification of titanium and its alloys, such as Ti-6Al-4V and cpTi (commercially pure titanium), involves oxidizing titanium (IV). These changes significantly boost the adhesion of osteoblasts and the oxide layer, thus improving their biological properties for dental implant applications. Nonetheless, such alterations may trigger an immune response and fibrosis around the implants as chemically modified surfaces can be more readily recognized by the body as foreign, leading to the release of fibrotic factors (32). Abrahamsson et al. conducted a comparative analysis of peri-implant tissues focusing on titanium and gold alloys. Thirty-two titanium implants were surgically placed in five dogs, with the distance from the abutment-implant junction to the first bone-implant contact serving as a measure of actual bone loss. Histometric findings revealed that bone loss was 0.78 mm around titanium (serving as the control implant), 0.80 mm around the alloy, 1.80 mm around zirconium, and 1.26 mm around the dental

porcelain implant. Clinical assessment highlighted significant soft tissue recession around the alloy implant. Piattelli et al. noted a distinction in peri-implant tissue stability between titanium abutments versus those made of gold alloy, zirconia, and aluminum oxide. Their study, drawing on various sources including dental implants, prosthetics, and periodontal journals, encountered challenges regarding the accuracy of soft tissue measurements. Notably, peri-implant tissues around zirconia and titanium were primarily defined through histological and animal studies. Consequently, the heterogeneous nature of research methodologies, follow-up durations, and outcome variables hindered meta-analysis efforts. For instance, titanium abutments did not exhibit superior bone level maintenance compared to those made of gold alloy, aluminum oxide, or zirconia. Additionally, comprehensive clinical performance data comparing zirconia and alloy to titanium were lacking. A study comparing the reaction of peri-implant tissues to titanium and alloy implants was conducted in dogs. Bone loss, measured from the implant-abutment junction to the first bone-implant contact, revealed a bone loss of 0.78 mm around the titanium implant and 1.80 mm around the alloy implant (33). In another investigation, 12 implants were placed in six monkeys to compare zirconia and titanium implants. No discernible difference was observed between the treatment groups receiving either material implant. Furthermore, the capacity to establish stable peri-implant tissues was assessed using single-piece alloy and titanium implants. The findings demonstrated a vertical expansion of soft peri-implant tissues from the mucosal margin to the initial bone-implant contact (34). A histological examination investigating the soft tissue response to titanium and zirconium healing caps/abutments was conducted in a cohort of five patients. Six months post-implantation, gingival biopsy specimens were obtained from both test and control implant sites. Results indicated a higher prevalence of inflammation in titanium specimens compared to zirconium counterparts. Furthermore, the composition of peri-implant tissue among tested abutments was delineated through comparisons involving single-piece soft tissue samples from aluminium oxide and titanium implants in twenty patients (33). A four-year randomized trial employing a split-mouth design compared the response of peri-implant tissues to titanium and gold alloy implants restored with metal-ceramic crowns in twenty patients. Each patient received two implants, one gold alloy and one titanium. After four years, no significant difference was noted in the peri-implant tissue response to gold alloy or titanium implants. Additionally, a clinical randomized

controlled multicentre study compared aluminium oxide and titanium implants. In the first phase, thirty-four test sintered aluminium oxide abutments were placed alongside thirty-five control implants and followed up for one year. Subsequently, fifteen patients underwent placement of ten test and ten control abutment implants, with a follow-up period of three years. Results indicated negligible bone loss around ceramic implants in the first group, while the second group exhibited a loss of 0.3 mm after one year and a gain of 0.1 mm after three years (35). Furthermore, a five-year study aimed to discern differences between ceramic and titanium implants. Thirty-two patients received a total of 103 implants, with fifty-three aluminum oxide ceramics being utilized. Notably, soft tissue around both implant types remained healthy. In terms of peri-implant mucosal bleeding, no distinction was observed between ceramic and titanium implants. However, less bone loss was observed with titanium abutment implants compared to ceramic implants (35).

Conclusion

Dental implants, especially those crafted from titanium and its alloys, have transformed the landscape of tooth replacement therapy. Their remarkable longevity in clinical settings underscores their effectiveness in reinstating both oral function and aesthetics. Titanium's compatibility with biological tissues and its ability to integrate seamlessly into the surrounding bone make it an ideal choice for dental implants, with the protective oxide layer playing a

pivotal role in preventing corrosion and fostering bone growth around the implant. However, ongoing research in titanium alloys seeks to improve their mechanical properties and broaden their applicability, especially in cases where bone volume is limited. Titanium-zirconium alloys, in particular, have emerged as promising alternatives, offering enhanced corrosion resistance and mechanical strength compared to pure titanium. Furthermore, surface modifications of these alloys contribute to their biocompatibility and facilitate better integration with the adjacent tissues. Studies focusing on peri-implant outcomes emphasize the critical role of material selection in influencing tissue response. While titanium implants generally exhibit positive results, comparative analyses with materials like zirconia and gold alloys reveal varying tissue reactions and rates of bone loss. Insights from clinical trials provide valuable guidance for treatment decisions, ultimately optimizing patient outcomes. Looking ahead, ongoing research efforts into implant materials and surface enhancements hold the promise of further improving implant success rates and enhancing patient satisfaction. Long-term clinical investigations and advancements in material science will continue to propel innovation in dental implantology, ensuring the delivery of optimal outcomes for individuals seeking tooth replacement therapy.

Conflict of interest

None to declare

References

1. Haugen HJ, Chen H. Is There a Better Biomaterial for Dental Implants than Titanium?-A Review and Meta-Study Analysis. *J Funct Biomater*. 2022; 13: 46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Hong DGK, Oh J hyeon. Recent advances in dental implants. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017; 39: 33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Steinemann SG. Titanium — the material of choice? *Periodontology* 2000. 1998; 17: 7–21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Wintermantel E, Ha SW. *Medizintechnik: Life Science Engineering*. Springer Science & Business Media; 2009 Jul 1. [\[Google Scholar\]](#)
5. Kasemo B, Lausmaa J. Material-tissue interfaces: the role of surface properties and processes. *Environmental health perspectives*. 1994; 102(suppl 5):41-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Vora HD, Shanker Rajamure R, Dahotre SN, Ho YH, Banerjee R, Dahotre NB. Integrated experimental and theoretical approach for corrosion and wear evaluation of laser surface nitrided, Ti-6Al-4V biomaterial in physiological solution. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014; 37: 153–64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Nicholson JW. The chemistry of medical and dental materials. *Royal Society of Chemistry*; 2020 May 28. [\[Google Scholar\]](#)
8. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009; 9: 61-71. [\[Google Scholar\]](#)
9. Apostu D, Lucaci O, Lucaci GD, Crisan B, Crisan L, Baciut M, Onisor F, Baciut G, Câmpian RS, Bran S. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *Drug Metab Rev*. 2017;49: 92–104. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

10. Ellingsen JE, Thomsen P, Lyngstadaas SP. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. *Periodontology* 2000. 2006; 41: 136–56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Lamolle SF, Monjo M, Rubert M, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. The effect of hydrofluoric acid treatment of titanium surface on nanostructural and chemical changes and the growth of MC3T3-E1 cells. *Biomaterials*. 2009; 30: 736–42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Lamolle SF, Monjo M, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haugen HJ. Titanium implant surface modification by cathodic reduction in hydrofluoric acid: Surface characterization and in vivo performance. *J Biomedical Materials Res*. 2009; 88A: 581–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Rønold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. Analysing the optimal value for titanium implant roughness in bone attachment using a tensile test. *Biomaterials*. 2003; 24: 4559–64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Raes F, Renckens L, Aps J, Cosyn J, De Bruyn H. Reliability of Circumferential Bone Level Assessment around Single Implants in Healed Ridges and Extraction Sockets Using Cone Beam CT. *Clin Implant Dent Rel Res*. 2013; 15: 661–72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Collaert B, Wijnen L, De Bruyn H. A 2-year prospective study on immediate loading with fluoride-modified implants in the edentulous mandible. *Clinical Oral Implants Res*. 2011; 22: 1111–6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Department of Oral Surgery and Stomatology, School of Dental Medicine, University of Bern, Freiburgstrasse 7, CH-3010, Bern, Switzerland
17. Saulacic N, Bosshardt D, Bornstein M, Berner S, Buser C. Bone apposition to a titanium-zirconium alloy implant, as compared to two other titanium-containing implants. *eCM*. 2012 Apr 10;23:273–88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Geurs NC, Vassilopoulos PJ, Reddy MS. Soft Tissue Considerations in Implant Site Development. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2010; 22: 387–405. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Okazaki Y. Effect of friction on anodic polarization properties of metallic biomaterials. *Biomaterials*. 2002 May;23(9):2071–7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Ye W, Mi X, Song X. Martensitic transformation of Ti-18Nb(at.%) alloy with zirconium. *Rare Metals*. 2012; 31: 227–30. [\[Google Scholar\]](#)
21. Thibon I, Ansel D, Gloriant T. Interdiffusion in β -Ti-Zr binary alloys. *Journal of Alloys and Compounds*. 2009; 470(1–2): 127–33. [\[Google Scholar\]](#)
22. Ho WF, Chen WK, Wu SC, Hsu HC. Structure, mechanical properties, and grindability of dental Ti-Zr alloys. *J Mater Sci: Mater Med*. 2008; 19: 3179–86. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Grandin HM, Berner S, Dard M. A Review of Titanium Zirconium (TiZr) Alloys for Use in Endosseous Dental Implants. *Materials*. 2012; 5: 1348–60. [\[Google Scholar\]](#)
24. Gottlow J, Dard M, Kjellson F, Obrecht M, Sennerby L. Evaluation of a New Titanium-Zirconium Dental Implant: A Biomechanical and Histological Comparative Study in the Mini Pig. *Clin Implant Dent Rel Res*. 2012; 14: 538–45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Ferreira EA, Rocha-Filho RC, Biaggio SR, Bocchi N. Corrosion resistance of the Ti-50Zr at.% alloy after anodization in different acidic electrolytes. *Corrosion Science*. 2010; 52: 4058–63. [\[Google Scholar\]](#)
26. Wen CE, Yamada Y, Hodgson PD. Fabrication of novel TiZr alloy foams for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2006; 26: 1439–44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Frank MJ, Walter MS, Lyngstadaas SP, Wintermantel E, Haugen HJ. Hydrogen content in titanium and a titanium-zirconium alloy after acid etching. *Materials Science and Engineering: C*. 2013; 33: 1282–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Gómez-Florit M, Ramis JM, Xing R, Tact-Lamolle S, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Monjo M. Differential response of human gingival fibroblasts to titanium- and titanium-zirconium-modified surfaces. *J of Periodontal Research*. 2014; 49: 425–36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Xing R, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Tact-Lamolle S, Haugen HJ. The influence of surface nanoroughness, texture and chemistry of TiZr implant abutment on oral biofilm accumulation. *Clinical Oral Implants Res*. 2015; 26: 649–56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Kopova I, Stráský J, Hrcuba P, Landa M, Janeček M, Bačáková L. Newly developed Ti-Nb-Zr-Ta-Si-Fe biomedical beta titanium alloys with increased strength and enhanced biocompatibility. *Materials Science and Engineering: C*. 2016; 60: 230–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Mat-Baharin NH, Razali M, Mohd-Said S, Syarif J, Muchtar A. Influence of alloying elements on cellular response and in-vitro corrosion behavior of titanium-molybdenum-chromium alloys for implant materials. *Journal of Prosthodontic Research*. 2020; 64: 490–7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Stepanovska J, Matejka R, Rosina J, Bacakova L, Kolarova H. Treatments for enhancing the biocompatibility of titanium implants. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020; 164: 23–33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. De Bruyn H, Christiaens V, Doornewaard R, Jacobsson M, Cosyn J, Jacquet W. Implant surface roughness and patient factors on long-term peri-implant bone loss. *Periodontology 2000*. 2017; 73: 218–27. [\[Google Scholar\]](#)
34. Linkevicius T, Apse P. Influence of abutment material on stability of peri-implant tissues: a systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2008; 23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded Custom-Made Zirconia and Titanium Implants Show Similar Osseointegration: An Animal Experiment. *Journal of Periodontology*. 2004;75: 1262–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo. Loganathan J, Jeya Kumar AA, Ranukumari A, Shakila S, Mahendirakumar N, Kaliyamurthy S. Titanium biocompatibility in oral tissues - A systematic review. *Avan Biomed* 2024; 13: 125-32.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Venezuela, por lo que el envío y la
publicación de artículos a la revista son
completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/zdwzXtRz>

A comparative review on the resolution of 3D bioprinting over 2D cell cultures in cancer models

(Una revisión comparativa sobre la resolución de la bioimpresión 3D sobre cultivos celulares 2D en modelos de cáncer)

Manju Palanisamy Sadasivam¹, Josephine Anthony¹, Ashok Kumar Sekar²,
Rajendran Peramaiyan^{3,4}

¹Department of Research, Meenakshi Academy of Higher Education and Research (MAHER-Deemed to be University), Chennai- 600 078, Tamil Nadu, India

²Centre for Biotechnology, Anna University, Chennai-600 025, Tamil Nadu, India

³Department of Biological Sciences, College of Science, King Faisal University, Al-Ahsa, 31982, Kingdom of Saudi Arabia.

⁴Department of Biochemistry, Centre of Molecular Medicine and Diagnostics, Saveetha Dental College & Hospital, Saveetha University, Chennai-600 077, Tamil Nadu, India

Received: November 11th, 2024.

Accepted: March 20th, 2025.

Online publication: April 3^{er} 2025.

[Review Manuscript]

PII: S2477-9369(24)130014-R

Abstract(english)

The tumor microenvironment, composed of non-neoplastic cells and the extracellular matrix, plays a pivotal role in cancer progression. Traditional two-dimensional (2D) cell cultures fail to capture its complexity, resulting in disparities in drug responses compared to three-dimensional (3D) models. Recent research highlights the precision of 3D bioprinted cancer models, revolutionizing cancer research. 3D bioprinting offers diverse applications, including personalized tumor models for individualized drug testing. These models replicate physiological conditions, providing accurate drug screening for efficacy and toxicity. It also facilitates the study of metastasis mechanisms and therapeutic target identification. Moreover, 3D bioprinting aids in optimizing cancer treatments, such as gene and immunotherapies, and allows precise drug delivery to cancer cells. It supports medical education with realistic training tools and offers an ethical alternative to animal testing, potentially reducing its necessity in cancer research. In essence, 3D bioprinting is advancing cancer research by providing highly accurate models that closely mimic the tumor microenvironment, enhancing personalized medicine, drug screening, therapeutic development, and education. The present review delves into the multifaceted applications of 3D bioprinting in cancer research while exploring future directions and innovations in 3D bioprinting for Cancer Models.

Keywords(english)

3D bioprinting; Cancer; 2D methods; Animal models; Drug testing.

Resumen(español)

El microambiente tumoral, compuesto por células no neoplásicas y la matriz extracelular, desempeña un papel fundamental en la progresión del cáncer. Los cultivos celulares bidimensionales (2D) tradicionales no logran captar su complejidad, lo que resulta en disparidades en la respuesta a los fármacos en comparación con los modelos tridimensionales (3D). Investigaciones recientes destacan la precisión de los modelos de cáncer bioimpresos en 3D, revolucionando la investigación oncológica. La bioimpresión 3D ofrece diversas aplicaciones, incluyendo modelos tumorales personalizados para el análisis individualizado de fármacos. Estos modelos replican las condiciones fisiológicas, proporcionando un cribado preciso de fármacos para su eficacia y toxicidad. También facilita el estudio de los mecanismos de metástasis y la identificación de dianas terapéuticas. Además, la bioimpresión 3D ayuda a optimizar los tratamientos contra el cáncer, como las terapias génicas y las inmunoterapias, y permite la administración precisa de fármacos a las células cancerosas. Apoya la formación médica con herramientas de formación realistas y ofrece una alternativa ética a la experimentación con animales, reduciendo potencialmente su necesidad en la investigación oncológica. En esencia, la bioimpresión 3D está impulsando la investigación oncológica al proporcionar modelos de alta precisión que imitan fielmente el microambiente tumoral, mejorando la medicina personalizada, el cribado de fármacos, el desarrollo terapéutico y la educación. La presente revisión profundiza en las aplicaciones multifacéticas de la bioimpresión 3D en la investigación del cáncer, al tiempo que explora futuras direcciones e innovaciones en la bioimpresión 3D para modelos de cáncer.

Palabras clave(español)

Bioimpresión 3D; Cáncer; Métodos 2D; Modelos animales; Pruebas de fármacos

Introduction

Cancer stands as a leading cause of human mortality, with oncology emerging as the pharmaceutical industry's most expansive therapeutic domain, marked by numerous projects, clinical trials, and substantial research investments (1). The intricate and resource-intensive journey to develop new anticancer agents is characterized by complexity, time constraints, and high costs, leading to a notable attrition rate. The standard developmental trajectory for anticancer drugs encompasses a preclinical phase followed by three clinical phases. Presently, regulatory preclinical studies, integral to translational cancer research, heavily rely on two-dimensional (2D) cell cultures and animal models, despite their inherent limitations in capturing the full complexity of cancer biology (2). The tumor stroma consists of abundant extra cellular matrix along with other supporting cells like cancer-associated fibroblasts (CAFs), endothelial cells, pericytes and immune cells. While these cells and matrix forms the major part, a less prevalent population of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), platelets and mesenchymal stromal cells (MSCs) also forms a part of the non-neoplastic part of the tumor microenvironment (3). The orchestrated interactions that occur between the tumor microenvironment and the surrounding stroma result in the poor clinical outcome and the aggressive nature of the tumor. Recent researches developed the evidence that the activated stroma plays a pivotal role in angiogenesis, metastasis, drug resistance, stem cell maintenance and

immunosurveillance evasion (4). The loss of this pivotal cellular interaction within the 2D cell culture model not only affects the morphological characteristics but also impart differences in crucial biological events such as proliferation, gene/ protein expression and apoptosis when compared to that of 3D cell culture model (5). Considering the pitfalls associated with 2D cell culture and animal models, the present review is attempted to explore the wide applications of 3D bioprinting and its advantages over traditional cancer models.

Applications of 3D bioprinting

1. In tumor cell complexity: The conventional 2D cancer models inadequately capture the intricate and dynamic interplay between the tumor microenvironment and the surrounding stroma, falling short of replicating their complex interactions accurately (6). 3D bioprinting allows researchers to create highly complex and realistic tumor models. Unlike traditional 2D cell cultures, which are flat and lack the three-dimensional architecture found in the human body, 3D bioprinted models can mimic the complex structures of tumors, and the advantages of 3D model over 2D model is given in Figure 1. Langer et al created an in vitro cancer model, incorporating cancer cells along with a variety of stromal cell layers by using Organovo's Novogen MMX system. It was found that cancer cells within this model reacted to the signals from these stromal cells, forming extracellular matrix and organize themselves as the tissue matures. As this model replicated the heterogeneity of the tumor

microenvironment, the interaction of different cell populations within the tumor microenvironment was clearly elucidated (7).

Addressing the dynamic nature of the extracellular matrix (ECM) is a significant challenge in *in vitro* modeling. Customizing material properties to align with the physiological process is essential. For instance, in Digital Light Processing (DLP) based printed cardiac microtissues using methacrylated gelatin (GelMA) scaffolds, meticulous adjustment of crosslinking density synchronized scaffold degradation with ECM deposition by human cardiac fibroblasts (HCF). GelMA and other components in varying concentrations were added to form prepolymer solutions, tailored for specific mechanical and biological properties, aligning with each layer's function in 3D-printed constructs. This synchronization supported the maturation and contraction of the artificial tissue over a week (8). For enhanced mimicry, an artificial tissue can be combined with a dynamic culture system. In a study conducted by Fang et al., a microfluidic chip incorporating pressure channels was devised for culturing colon tumor organoids, replicating the peristaltic motion characteristic of their natural environment. This approach notably boosted organoid proliferation and size compared to static cultures, as media flowed through the pressure channels and provided

mechanical stimulation. Peristaltic-stimulated organoids also exhibited reduced absorption and response to ellipticine-laden micelle dosing, suggesting that accurately mirroring extracellular matrix (ECM) dynamics can profoundly impact the *in vitro* model's reactions to drugs and toxins (9).

3D bioprinting involves the precise deposition of bioinks, which can include tissue spheroids, cell pellets, microcarriers, decellularized ECM components, and cell-laden hydrogels, layer by layer. This process follows a computer-designed structure to create living 3D constructs (10). To precisely regulate biochemical cues within scaffolds, researchers have engineered synthetic materials with customized biomolecules. In a collaborative study led by Taubenberger et al., they decorated PEG with various bioactive elements, including metalloproteinase-cleavable sites, ECM-mimicking cell adhesion peptides, and growth factors. This versatile platform enabled the creation of an *in vitro* bio-microenvironment with multiple controlled biochemical signals and matrix mechanical properties (11). Examining 3D tumoroids in biomimetic collagen I hydrogel, recent research delved into the unclear origin of early cancer invasion, revealing those fluctuations in invading protrusions and their interactions with the microenvironment correlate with tumor invasion. Notably, protrusion dynamics were identified as a novel

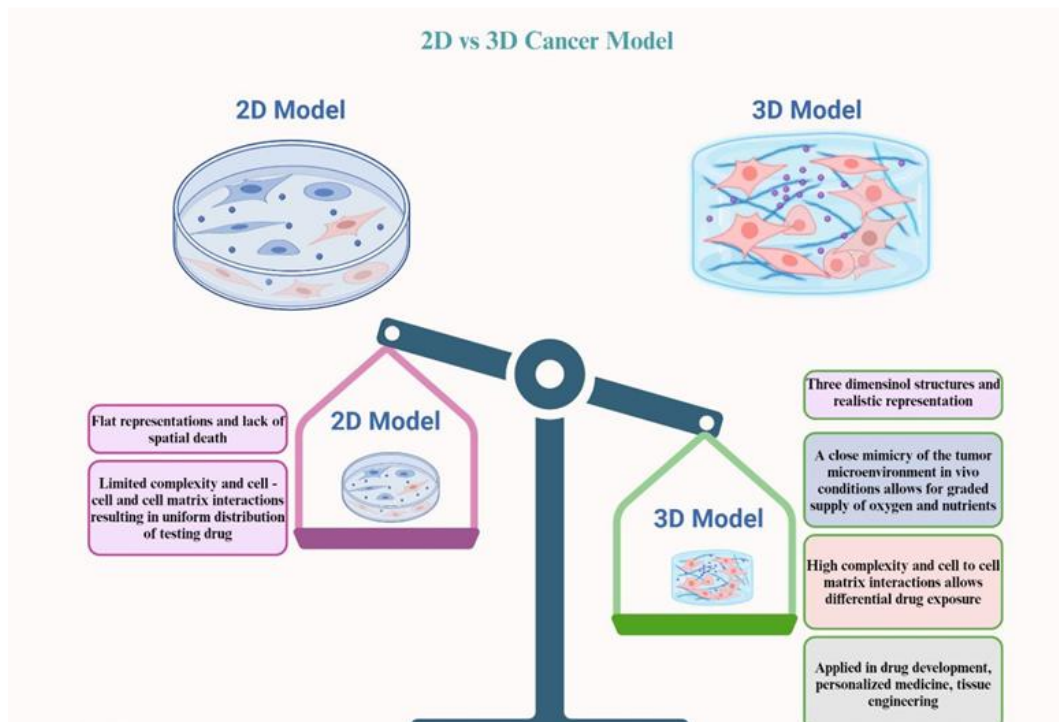


Figure 1. Advantages of 3D over 2D model

biophysical signature for tumors' metastatic potential (12). 3D cultures, in particular, offer greater precision in managing interactions among cells and between cells and their surrounding matrix. This includes the ability to fine-tune mechanical attributes like stiffness and fluid flow, modify the extracellular matrix (ECM) composition, introduce specific biochemical factors, and adjust tissue density. In sum, 3D cultures empower researchers to customize the microenvironment to closely mimic the characteristics of the target tissue or organ (13,14).

2. In drug screening: 3D bioprinted tumor models provide a more physiologically relevant environment for drug testing compared to traditional cell cultures. This can lead to more accurate predictions of how drugs will perform in the human body. In native tumor tissues, the interaction between tumor cells and endothelial cells (ECs) directly influences nutrient and metabolite transport. When ECs are co-cultured with cancer cells and stromal cells in a 3D system, they establish robust vascular networks and exhibit enhanced cellular functions compared to 2D cultures (15). In an effort to replicate the intricate liver tumor microenvironment, Fan et al., conducted a co-culture of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and C3A (clonal derivative of HepG2 cells) cells to build an endothelialized liver cancer model. They successfully produced this constructs by combining GelMA and gelatin microbead printing. This combination offers structural stability as GelMA integrates well with gelatin, while providing ample cell attachment sites for HUVECs to adhere quickly during the sacrificial phase and promoting cell organization and network formation within the 3D structure. The developed models exhibited a notable increase in the effectiveness of Sorafenib when contrasted with either mono-cultured liver cancer constructs or 3D C3A spheroids. This improvement is likely attributed to the intact endothelial barrier structure hindering Sorafenib diffusion (16).

Researchers can assess not only the efficacy of potential cancer drugs but also their toxicity within these models. This information is crucial for drug development and clinical trial design. The complexity of native tissues, notably their high vascularity, is crucial for assessing toxicity. Massa et al, employed extrusion-based 3D printing to create a vascularized liver model with perfusable channels, featuring an endothelial barrier. This model was used to study the toxicity of acetaminophen, which harms liver sinusoid endothelial cells. It enabled testing the drug's effects on both the endothelial layer and the protected HepG2/C3A cells,

offering a more realistic in vivo exposure simulation (17). Recent studies have demonstrated that cancer cells grown in 3D cell cultures are less sensitive to anti-cancer drugs when compared to that of their 2D counterparts. This difference in pharmacological responses may lead to higher rate of failure in drug discovery research as many of the drug screening analysis were conducted in 2D cell culture models. The complexity and microenvironmental factors of 3D cell cultures more closely resemble the in vivo conditions found in tumors, making them valuable for studying drug resistance mechanisms and for testing the effectiveness of anti-cancer drugs (18,19). The most frequently utilized 3D cancer models for drug testing include multicellular tumor spheroid model (MCTS), multilayered cell cultures, organotypic slices of cancer tissue, and cell seeded scaffolds (20).

The construction of in vitro tumor models necessitates a crucial requirement, a high level of cellular activity. Keeping this in mind, Duan et al., created a 3D bioprinted GelMA and polyethylene glycol diacrylate (PEGDA) scaffolds, with a 10/2.5% ratio, featured 10x10x1.2 mm dimensions, 0.8 mm spacing, and 6 layers, in their study. After printing, blue light shaped the scaffolds, followed by 24h UV sterilization. Deionized water rinses and storage prepared the scaffolds for cell experiments. The cell counting kit-8 (CCK8) assays were employed to assess cell proliferation in both 2D and 3D scaffold cultures. In the initial stages, cells tend to adhere and proliferate more readily on flat surfaces. However, with prolonged culture, 2D scaffolds exhibit faster cell contact inhibition as cells continue to multiply. In contrast, the three-dimensional structure of 3D scaffolds offers a greater surface area for cell growth, facilitating enhanced proliferation. In comparison to 2D scaffolds, 3D scaffolds prove to be more effective in promoting the aggregation and growth of tumor cells. Within the 3D culture system, A375 cells exhibited increased drug resistance, thus documenting that, the utilization of 3D-bioprinted cell mass models presents a novel avenue for constructing in vitro tumor models and conducting anticancer drug screening, showing significant promise for future advancements (21).

3. In Personalized Medicine: With 3D bioprinting, it's possible to create patient-specific-cancer models using a patient's own cancer cells. This enables the development of models that closely resemble the individual patient's cancer, allowing for personalized drug testing and treatment optimization. Exploration of multiple chemotherapeutic drugs through patient-specific bioprinted cancer models has

the potential to pinpoint the most effective combination of drug candidates tailored to individual patients. This approach takes into account not only the molecular subtype of the tumor, but also factors like age, gender, and ethnicity, enhancing the understanding of drug effectiveness and mechanisms. Furthermore, it facilitates the identification of optimal drug dosages, paving the way for more precise and patient-centric cancer treatments. Various cancer cell types, encompassing primary cancer cells, circulating tumor cells (CTCs), and stromal cells like fibroblasts, endothelial cells, and stem cells, can be employed for the fabrication of personalized tumor constructs (Figure 2). Wake et al., created urologic cancer models by converting the image segments of kidney and prostate cancer into surface mesh and exporting them in 3D PDF, standard tessellation language(.stl) and Alias/Wavefront(.obj) formats for direct visualization, multi-colored 3D printing and Augmented Reality(AR) programming and visualization respectively for patient education before and after their treatment procedures. They used Likert-scale survey to assess patient understanding of disease and procedure. Compared to the other two methods, patients demonstrated significantly improved comprehension and comfort when utilizing 3D printed models across various aspects, including understanding their disease, grasping cancer size, identifying cancer location, comprehending their treatment plan and level of comfort with the treatment plan. By testing potential treatments on patient-specific models, researchers can identify the most effective therapies while minimizing adverse effects, leading to more personalized and targeted cancer treatments (22).

4. Automated high-throughput assays: There is ample evidence to suggest that 2D cell cultures often fall short in accurately replicating the intricacies of complex diseases and tissue responses. Particularly in drug discovery and development, automated high-throughput assays for metabolism and toxicity are essential. Currently, 2D cell cultures in multi-well plates are used for high-throughput screening (HTS), but quantification techniques like absorbance and fluorescence measurements require extensive standardization. Therefore, the transition to 3D models is frequently considered pivotal. HTS has made notable strides, benefiting from advancements in molecular biology and genomics, leading to well-defined disease models and scalable bioreactors (23). Among various bioprinting methods, droplet-based bioprinting (DBB) is well-suited for HTS. It can deposit bioinks in a highly synchronized manner, maintaining high cell viability. Laser-based bioprinting (LBB) can achieve throughput

rates of up to 20 Hz but may experience droplet instabilities at high frequencies. DBB shows significant potential for generating tumor tissue models for HTS, even in standard 384- and 1536-well plate sizes (24,25).

5. Metastasis Research: Metastasis is a critical aspect of cancer progression. 3D bioprinted models can be used to study how cancer cells invade nearby tissues, enter the bloodstream, and establish secondary tumors at distant sites. By understanding the mechanisms of metastasis within these models, researchers can identify potential targets for therapies aimed at preventing or treating metastatic cancer. 3D cultures, in particular, offer greater precision in managing interactions among cells and between cells and their surrounding matrix. This includes the ability to fine-tune mechanical attributes like stiffness and fluid flow, modify the extracellular matrix (ECM) composition, introduce specific biochemical factors, and adjust tissue density. Overall, 3D cultures empower researchers to customize the microenvironment to closely mimic the characteristics of the target tissue or organ (13,14). A study conducted by Menget al., introduced a 3D bioprinted tumor model platform with functional vasculature and stromal elements, accompanied by programmable laser triggered EGF (Endothelial Growth Factor) release capsules. This innovative model system allows dynamic exploration of metastatic processes and drug screening. Notable advantages over traditional 2D cultures include matrix remodeling with fibroblasts, realistic vascular networks for drug testing and the collection of circulating tumor cells (CTCs) involved in metastasis. Unique features comprise a developed vasculature, spatially defined tumor sites, material flexibility, and temporal control through programmable capsules (26).

6. Therapeutic Development: Bioprinted models serve as valuable tools for optimizing cancer treatments, including immunotherapies and gene therapies. Scientists can fine-tune treatment protocols and delivery methods within these models. Immunotherapy has revolutionized cancer treatment with approaches like cancer vaccines, cytokine therapies, immune checkpoint inhibitors, and adoptive cell transfer. The latter involves extracting immune cells, such as macrophages, T cells, or natural killer (NK) cells, from peripheral blood and reintroducing them into the patient to enhance existing immune responses, marking significant progress in cancer care (27-29). NK cell-based immunotherapy is gaining interest due to its safety profile, minimal side effects like cytokine release syndrome, neurotoxicity, and low risk of graft-versus-host disease. Despite these benefits, challenges exist, which includes achieving a high expansion rate of

immune cells with viability, effective targeting, proper homing to the tumor site, and maintaining activity in the tumor microenvironment, impacting long-term anti-tumor efficacy (30-32). Various efforts have focused on enhancing the functions of immune cells using 3D culture systems and driving immune cells to the tumor site (33).

3D bioprinting is adept at creating 3D culture systems and clinical applications, including structures for insertion into tumor resection sites. Macropores formed through bioprinting facilitate the transport of oxygen, nutrients, and essential cytokines. The automatic processing of 3D bioprinting offers a faster alternative to traditional methods, making it a promising off-the-shelf product platform. Pore-forming hydrogels created through 3D bioprinting with NK cells enhance cell viability, proliferation, and activities, particularly in immunotherapy (32). While macropores formed through bioprinting facilitate the efficient transport of oxygen, nutrients, and essential cytokines, intentionally formed micropores can enhance NK cell aggregation, promoting improved cell viability, lysis activity, and cytokine release in a 3D bioprinted system (34). The extracellular matrix-like structure of hydrogels aids in enduring the harsh conditions of the tumor microenvironment, amplifying NK cell activities and

preventing recurrence and metastasis post-tumor resection (35, 36).

Future perspective

In Precise Delivery: Anticancer drugs encounter challenges in reaching their target due to potential toxicity in noncancerous organs. Traditional delivery methods, like oral or intravenous administration, face solubility issues. 3D-printed scaffolds, utilizing polymers like PCL and PLGA, offer a solution, serving as patches with defined drug release over four weeks, improving patient acceptance (37). These models enable precise delivery of nanoparticles and nanomedicine to cancer cells and facilitate the evaluation of the therapeutic potential of these tiny particles. Maher et al. employed 3D printing for titanium implants with micro and nanosurface topography, promoting osseointegration and localized delivery of doxorubicin and Apo2L/TRAIL for targeted chemotherapy in bone cancers, accompanied by the added benefit of fracture support (38). Chen and colleagues created a 3D-printed microfluidic chip with a multichannel helical structure, for the administration of combinational chemotherapeutics by swift mixing, which demonstrated a synergistic cytotoxic effect on

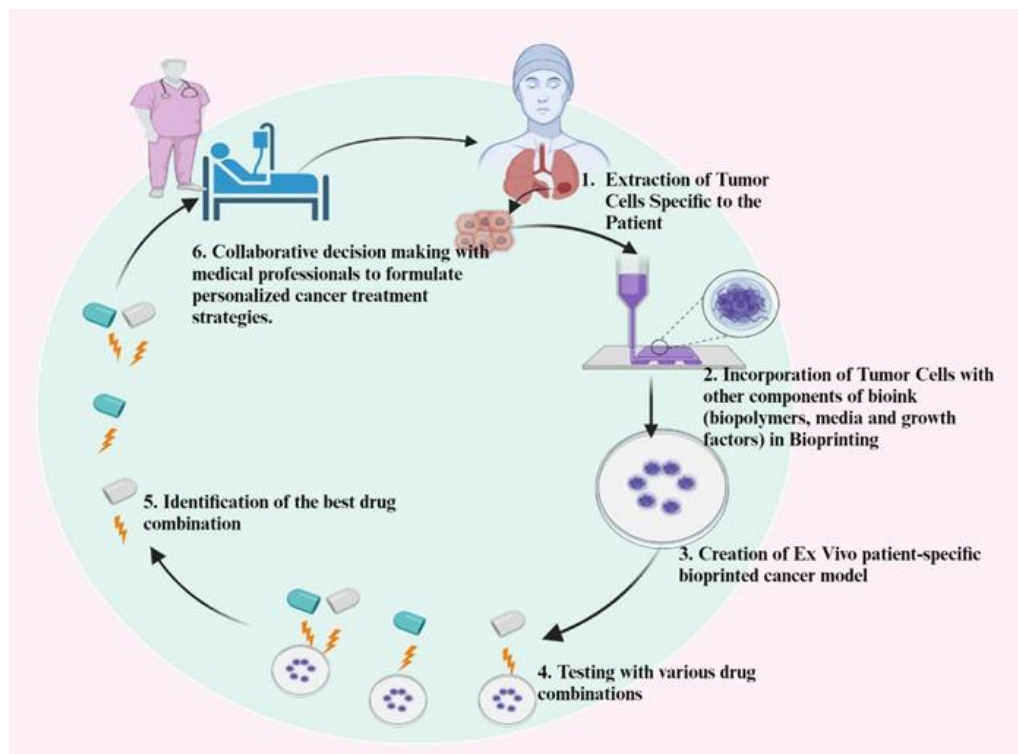


Figure2. Process of personalized drug testing and treatment optimization using 3D bioprinting

A459 cells(39). Utilizing 3D-printed templates for radioactive source placement proves more effective than conventional planning techniques. These templates improve the precision of dose distribution and notably reduce implementation time, underscoring their superior performance (40). Addressing the complexities of fatal diseases like cancer necessitates the development of a meticulously designed, personalized therapeutic system. The imminent fusion of 3D printing and nanotechnology holds promise for creating such intelligent and tailored solutions in the near future.

Education and Training: Medical students and healthcare professionals can use 3D bioprinted cancer models for hands-on training and practice. This can include simulating surgical procedures, radiation therapy, and other treatment modalities. Individual based (IB) models are extensively employed in mathematical oncology and various biomedical systems research due to the realistic simulations they provide, extending their applicability across diverse scientific domains. They focus on solid tumor growth, tumour-immune interactions, invasion and metastasis (41-44). Macnamara et al. using their computational IB Model illustrated the interaction between a growing solid tumor and pre-existing vasculature, examining the impact of oxygen diffusion from the blood vessel network on cancer cell growth (41). Chiu et al. demonstrated the utility of 3D printing in interstitial brachytherapy training programs by creating low-cost, reusable phantoms. These phantoms, with a material cost of approximately USD 23.98 and a preparation time of 1.5–2 hours each, offer a cost-effective means to acquire procedural skills in brachytherapy (45). While 3D postprocessed images surpass traditional 2D sets, they often lack adequate information for surgical simulation. Medical 3D printing offers advanced solutions for preoperative planning challenges (46). In preoperative planning, the versatility of viewing 3D models from any angle proves beneficial. These models aid in determining optimal endograft placement, minimizing surgical risks. Surgeons leverage the detailed anatomical insights offered by 3D models to address critical issues, such as accurately locating pseudoaneurysm lumens (47).

Ethical Alternatives: Genetically Engineered Mouse Model (GEMM), a pivotal asset in cancer research, outshines cancer cell inoculation models by developing authentic tumors within a natural, immune-proficient microenvironment. These tumors closely emulate histopathological and molecular characteristics of their human counterparts, exhibiting genetic diversity and the ability to progress

spontaneously to metastatic disease (48). Patient - Derived Xenograft (PDX) models, comprising immunodeficient mice engrafted with patients' cancer cells or tissues, are developed under the assumption that they faithfully replicate the original tumors. These models ensure biological stability, accurately mirroring histopathology, gene expression, genetic mutations, inflammation, and therapeutic responses. Consequently, PDX models play a crucial role in assessing human tumor biology, identifying therapeutic targets, and conducting preclinical screening for diverse cancers (49). The creation and validation of Patient-Derived Xenograft (PDX) and Genetically Engineered Mouse Models (GEMMs) are costly, time-intensive, and resource-demanding. Additionally, they have a relatively low throughput and face growing ethical scrutiny due to the increasing emphasis on replacement solutions aligned with the principles of the 3Rs in animal experimentation (50). Bio printed models indeed hold significant promise as an ethical alternative to animal testing in various fields, including cancer research. The traditional use of animals in experimentation has raised ethical concerns regarding animal welfare, and there is a growing interest in developing alternative methods that can provide reliable data without causing harm to animals.

Conclusion

In summary, 3D bioprinting is a versatile technology that enables the creation of highly realistic and personalized cancer models. These models provide valuable insights into cancer biology, drug development, and treatment strategies, ultimately advancing our ability to understand and combat this complex disease. While these models often focus on isolated interactions between individual components of the tumor microenvironment (TME) and tumor cells, they do not fully replicate the intricate complexity of the tumor stroma in vitro. Nonetheless, ongoing developments in new models hold promise for enhancing drug discovery, serving as robust platforms for drug evaluation and facilitating the creation of personalized cancer treatment strategies, in an ethical and scientifically robust manner.

Acknowledgement

The authors are grateful to the management of MAHER for the support in the preparation of this review article.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest in the content of this article.

Author's contribution

MPS drafted the manuscript
JA edited and reviewed the manuscript

Funding Declaration

The Authors declare that there is no funding support received either in the collection, analysis and interpretation of the data, writing of the report or in the decision to submit this article. Funding source is not applicable.

References

- Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019; 20: 273-86. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Azmi A, Mohammad RM, editors. *Animal Models in Cancer Drug Discovery*. Academic Press; 2019. [\[Google Scholar\]](#)
- Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 359-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Valkenburg KC, De Groot AE, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 366-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Colombo E, Cattaneo MG. Multicellular 3D models to study tumour-stroma interactions. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1633. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Melissaridou S, Wiechec E, Magan M, Jain MV, Chung MK, Farnebo L, Roberg K. The effect of 2D and 3D cell cultures on treatment response, EMT profile and stem cell features in head and neck cancer. *Cancer Cell Int* 2019; 19:1-0. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Langer EM, Allen-Petersen BL, King SM, Kendersky ND, Turnidge MA, Kuziel GM, Riggers R, Samatham R, Amery TS, Jacques SL, Sheppard BC. Modeling tumor phenotypes in vitro with three-dimensional bioprinting. *Cell Rep* 2019; 26: 608-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Miller KL, Xiang Y, Yu C, Pustelnik J, Wu J, Ma X, Matsui T, Imahashi K, Chen S. Rapid 3D BioPrinting of a human iPSC-derived cardiac micro-tissue for high-throughput drug testing. *Organs Chip* 2021;3:100007. [\[Google Scholar\]](#)
- Fang G, Lu H, Al-Nakashli R, Chapman R, Zhang Y, Ju LA, Lin G, Stenzel MH, Jin D. Enabling peristalsis of human colon tumor organoids on microfluidic chips. *Biofabrication* 2021; 14: 015006. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Datta P, Dey M, Ataie Z, Unutmaz D, Ozbolat IT. 3D bioprinting for reconstituting the cancer microenvironment. *NPJ Precis Oncol* 2020;4:18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Taubenberger AV, Bray LJ, Haller B, Shaposhnykov A, Binner M, Freudenberg U, Guck J, Werner C. 3D extracellular matrix interactions modulate tumour cell growth, invasion and angiogenesis in engineered tumour microenvironments. *Acta Biomater* 2016; 36: 73-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Caballero D, Brancato V, Lima AC, Abreu CM, Neves NM, Correlo VM, Oliveira JM, Reis RL, Kundu SC. Tumor-Associated Protrusion Fluctuations as a Signature of Cancer Invasiveness. *Adv Biol (Weinh)* 2021; 5: 2101019. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Breslin S, O'Driscoll L. Three-dimensional cell culture: the missing link in drug discovery. *Drug Discov Today* 2013; 18: 240-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Devarasetty M, Mazzocchi AR, Skardal A. Applications of bioengineered 3D tissue and tumor organoids in drug development and precision medicine: current and future. *BioDrugs* 2018;32: 53-68. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Lin DS, Rajasekar S, Marway MK, Zhang B. From model system to therapy: scalable production of perfusable vascularized liver spheroids in "open-top" 384-well plate. *ACS Biomater Sci Eng* 2020; 7: 2964-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Fan Z, Wei X, Chen K, Wang L, Xu M. 3D Bioprinting of an Endothelialized Liver Lobule-like Construct as a Tumor-Scale Drug Screening Platform. *Micromachines (Basel)* 2023;14:878. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Massa S, Sakr MA, Seo J, Bandaru P, Arneri A, Bersini S, Zare-Eelanjegh E, Jalilian E, Cha BH, Antona S, Enrico A. Bioprinted 3D vascularized tissue model for drug toxicity analysis. *Biomicrofluidics* 2017;11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Zoetemelk M, Rausch M, Colin DJ, Dormond O, Nowak-Sliwinska P. Short-term 3D culture systems of various complexity for treatment optimization of colorectal carcinoma. *Sci Rep* 2019;9:7103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kim MJ, Chi BH, Yoo JJ, Ju YM, Whang YM, Chang IH. Structure establishment of three-dimensional (3D) cell culture printing model for bladder cancer. *PLoS One* 2019;14: e0223689. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Augustine R, Kalva SN, Ahmad R, Zahid AA, Hasan S, Nayeem A, McClements L, Hasan A. 3D Bioprinted cancer models: Revolutionizing personalized cancer therapy. *Transl Oncol* 2021; 14: 101015. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Duan J, Cao Y, Shen Z, Cheng Y, Ma Z, Wang L, Zhang Y, An Y, Sang S. 3D bioprinted GelMA/PEGDA hybrid scaffold for establishing an in vitro model of melanoma. *J Microbiol Biotechnol* 2022; 32: 531-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Wake N, Rosenkrantz AB, Huang R, Park KU, Wysock JS, Taneja SS, Huang WC, Sodickson DK, Chandarana H. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. *3D Print*

- Med 2019; 5:1-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Mazzocchi A, Soker S, Skardal A. 3D bioprinting for high-throughput screening: Drug screening, disease modeling, and precision medicine applications. *Appl Phys Rev* 2019; 6: 011302. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Ng WL, Lee JM, Yeong WY, Naing MW. Microvalve-based bioprinting-process, bio-inks and applications. *Biomater Sci* 2017; 5: 632-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Baillargeon P, Shumate J, Hou S, Fernandez-Vega V, Marques N, Souza G, Seldin J, Spicer TP, Scampavia L. Automating a magnetic 3D spheroid model technology for high-throughput screening. *SLAS Technol. Transl. Life Sci. Innov* 2019; 24: 420-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Meng F, Meyer CM, Joung D, Vallera DA, McAlpine MC, Panoskaltis-Mortari A. 3D bioprinted in vitro metastatic models via reconstruction of tumor microenvironments. *Adv Mater* 2019; 3: 1806899. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 807-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Lu H, Zhao X, Li Z, Hu Y, Wang H. From CAR-T cells to CAR-NK cells: a developing immunotherapy method for hematological malignancies. *Front Oncol* 2021; 11: 720501. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Jin Z, Li X, Zhang X, Desousa P, Xu T, Wu A. Engineering the fate and function of human T-Cells via 3D bioprinting. *Biofabrication* 2021;13:035016. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Navin I, Lam MT, Parihar R. Design and implementation of NK cell-based immunotherapy to overcome the solid tumor microenvironment. *Cancers*. 2020; 12: 3871. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Stephan SB, Taber AM, Jileeva I, Pegues EP, Sentman CL, Stephan MT. Biopolymer implants enhance the efficacy of adoptive T-cell therapy. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 97-101. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Ahn YH, Ren L, Kim SM, Seo SH, Jung CR, Noh JY, Lee SY, Lee H, Cho MY, Jung H, Yoon SR. A three-dimensional hyaluronic acid-based niche enhances the therapeutic efficacy of human natural killer cell-based cancer immunotherapy. *Biomater* 2020;247: 119960. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Wu D, Yu Y, Zhao C, Shou X, Piao Y, Zhao X, Zhao Y, Wang S. NK-cell-encapsulated porous microspheres via microfluidic electrospray for tumor immunotherapy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019; 11: 33716-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Kim D, Jo S, Lee D, Kim SM, Seok JM, Yeo SJ, Lee JH, Lee JJ, Lee K, Kim TD, Park SA. NK cells encapsulated in micro/macropore-forming hydrogels via 3D bioprinting for tumor immunotherapy. *Biomater Res* 2023; 27:1-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Fathi E, Farahzadi R, Valipour B. Alginate/gelatin encapsulation promotes NK cells differentiation potential of bone marrow resident C-kit+ hematopoietic stem cells. *Int J Biol Macromol* 2021;177: 317-27. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Chao Y, Chen Q, Liu Z. Smart injectable hydrogels for cancer immunotherapy. *Adv Funct Mater* 2020;30: 1902785. [\[Google Scholar\]](#)
37. Shim JH, Kim MJ, Park JY, Pati RG, Yun YP, Kim SE, Song HR, Cho DW. Three-dimensional printing of antibiotics-loaded poly-ε-caprolactone/poly (lactic-co-glycolic acid) scaffolds for treatment of chronic osteomyelitis. *Tissue Eng Regen Med* 2015; 12: 283-93. [\[Google Scholar\]](#)
38. Maher S, Kaur G, Lima-Marques L, Evdokiou A, Losic D. Engineering of micro-to nanostructured 3D-printed drug-releasing titanium implants for enhanced osseointegration and localized delivery of anticancer drugs. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017;9: 29562-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Chen X, Chen H, Wu D, Chen Q, Zhou Z, Zhang R, Peng X, Su YC, Sun D. 3D printed microfluidic chip for multiple anticancer drug combinations. *Sens Actuators B Chem* 2018; 276: 507-16. [\[Google Scholar\]](#)
40. Chen E, Zhang Y, Zhang H, Jia C, Liang Y, Wang J. Dosimetry study of three-dimensional print template for 125I implantation therapy. *Radiat Oncol* 2021; 16: 115. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Macnamara CK, Caiazzo A, Ramis-Conde I, Chaplain MA. Computational modelling and simulation of cancer growth and migration within a 3D heterogeneous tissue: The effects of fibre and vascular structure. *J Comput Sci* 2020; 40: 101067. [\[Google Scholar\]](#)
42. Kather JN, Poleszczuk J, Suarez-Carmona M, Krisam J, Charoentong P, Valous NA, Weis CA, Tavernier L, Leiss F, Herpel E, Klupp F. In silico modeling of immunotherapy and stroma-targeting therapies in human colorectal cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 6442-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Rejniak KA, Wang SE, Bryce NS, Chang H, Parvin B, Jourquin J, Estrada L, Gray JW, Arteaga CL, Weaver AM, Quaranta V. Linking changes in epithelial morphogenesis to cancer mutations using computational modeling. *PLoS Comput Biol* 2010; 6: e1000900. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Franssen LC, Lorenzi T, Burgess AE, Chaplain MA. A mathematical framework for modelling the metastatic spread of cancer. *Bull Math Biol* 2019; 81: 1965-2010. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Chiu T, Xiong Z, Parsons D, Folkert MR, Medin PM, Hryckushko B. Low-cost 3D print-based phantom fabrication to facilitate interstitial prostate brachytherapy training program. *Brachytherapy* 2020; 19: 800-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Farooqi KM, Mahmood F. Innovations in preoperative planning: insights into another dimension using 3D printing for cardiac disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 1937-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Tang F, Hu C, Huang S, Long W, Wang Q, Xu G, Liu S, Wang B, Zhang L, Li L. An innovative customized stent graft manufacture system assisted by three-dimensional printing technology. *Ann Thorac Surg* 2021;112: 308-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH, Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 137-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Kuracha MR, Thomas P, Loggie BW, Govindarajan V. Patient-derived xenograft mouse models of pseudomyxoma peritonei recapitulate the human inflammatory tumor

microenvironment. Cancer Med 2016;5: 711–9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

50. Byrne AT, Alf  rez DG, Amant F, Annibali D, Arribas J, Biankin AV, Bruna A, Budinsk   E, Caldas C, Chang DK, Clarke RB, Clevers H, Coukos G, Dangles-Marie V, Eckhardt SG, Gonzalez-Suarez E, Hermans E, Hidalgo M, Jarzabek MA, de Jong S, Jonkers J, Kemper K, Lanfranccone L, M  landsmo GM, Marangoni E, Marine JC, Medico E, Norum JH, Palmer HG, Peeper DS, Pelicci PG, Piris-Gimenez A, Roman-Roman S, Rueda OM, Seoane J, Serra V, Soucek L, Vanhecke D, Villanueva A, Vinolo E, Bertotti A, Trusolino L. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. Nat Rev Cancer. 2017; 17: 254-68. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

How to cite this article: Palanisamy Sadasivam M, Anthony J, Kumar Sekar A, Peramaiyan R. A comparative review on the resolution of 3D bioprinting over 2D cell cultures in cancer models. *Avan Biomed* 2024; 13: 133-41.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/bU1mi1oT>

Anatomía imagenológica correlativa y tomografía computarizada en la nueva y moderna clasificación de los compartimentos mediastínicos

(Correlative imaging anatomy and computed tomography in the new and modern classification of the mediastinal compartments)

Araujo-Cuauro Juan Carlos¹  

¹ Universidad del Zulia, Venezuela

Recibido: 9 de Septiembre de 2024.

Aceptado: 30 de Marzo de 2025.

Publicación online: 3 de Abril de 2025.

[Review Manuscript]

PII: S2477-9369(24)130015-R

Resumen(español)

Las alteraciones mediastínicas se identifican comúnmente en las imágenes transversales son fundamentales para el diagnóstico y el tratamiento de estas lesiones. El propósito de este artículo es, presentar en base a la anatomía imagenológica un nuevo método para la clasificación anatómica del mediastino en compartimento utilizando imágenes de sección transaxial adquiridas por estudios de tomografía computarizada multidetector en plano transversal, por el Grupo Internacional de Interés en Malignidad Tímica (ITMIG). Se describirá el esquema moderno de la división del mediastino en tres compartimientos prevascular, visceral y paravertebral el cual ha sido aceptado como un nuevo estándar. ¿Qué divisiones del mediastino se han utilizado hasta ahora y en qué se diferencia de la división desarrollada por el ITMIG? ¿Qué ventajas presenta esta nueva división del mediastino?. La comparación de la división mediastínica utilizada anteriormente con la nueva clasificación mediastínica desarrollada por ITMIG y visualización de los respectivos métodos de imagenología anatómica como lo es la tomografía multidetector. La tradicional compartimentación del mediastino en mediastino anterior, medio y posterior no está claramente definida y puede dar lugar a una comunicación interdisciplinaria confusa, dado que estas clasificaciones se basan principalmente en radiografías convencionales de proyección lateral, la clasificación tridimensional propuesta de la ITMIG es un desarrollo que se adapta al flujo de trabajo clínico-quirúrgico moderno y promueve su estandarización. Por lo tanto, los tres compartimentos mediastínicos se deben denominar de ahora en adelante en prevascular, visceral y paravertebral.

Palabras clave(español)

Mediastino; anatomía radiológica; prevascular; visceral; paravertebral; tomografía computarizada.

Abstract(english)

Mediastinal alterations commonly identified on cross-sectional images are essential for the diagnosis and treatment of these lesions. The purpose of this article is to present, based on imaging anatomy, a new method for the anatomical classification of the mediastinum into compartments using transaxial section images acquired by multidetector computed tomography

studies in a transverse plane, by the International Interest Group on Thymic Malignancy. (ITMIG). The modern scheme of the division of the mediastinum into three compartments, prevascular, visceral and paravertebral, which has been accepted as a new standard, will be described. What divisions of the mediastinum have been used so far and how does it differ from the division developed by the ITMIG? What advantages does this new division of the mediastinum present? Materials and methods. Comparison of the previously used mediastinal division with the new mediastinal classification developed by ITMIG and visualization of the respective anatomical imaging methods such as multidetector tomography. Conclusion. The traditional compartmentalization of the mediastinum into anterior, middle and posterior mediastinum is not clearly defined and can lead to confusing interdisciplinary communication. Since these classifications are mainly based on conventional lateral projection radiographs, the proposed three-dimensional classification of the ITMIG is a development that adapts to the modern clinical-surgical workflow and promotes its standardization. Therefore, the three mediastinal compartments should henceforth be referred to as prevascular, visceral, and paravertebral.

Keywords(english)

Mediastinum; radiological anatomy; prevascular; visceral; paravertebral; computed tomography

Introduction

El mediastino es un compartimiento anatómico muy importante localizado en la región del tórax, debido a que en su interior se encuentran muchas estructuras anatómicas y órganos vitales. Este tiene su desarrollo embriológico en el endodermo, mesodermo y ectodermo, a partir de la cuarta semana de gestación, y en la séptima semana se fusiona la membrana pleuropericárdica con el mesodermo ventral del esófago, cuya posterior evolución determina el completo desarrollo mediastínico, que es el compartimiento central, extrapleural de la región torácica, en posición central y sus límites son los siguientes: en su parte anterior el esternón, en la posterior la columna vertebral, lateralmente las pleuras mediastínicas, cranealmente el opérculo torácico y en su parte caudal el diafragma (1).

El mediastino contiene estructuras vasculares (grandes vasos, corazón) y no vasculares vitales (tráquea bronquios principales, esófago, nervios, ganglios y vasos linfáticos) y órganos. Dada su localización anatómica, el mediastino permaneció durante cientos de siglos como un territorio inexplorado, pero con el advenimiento de los estudios de imágenes primero con la radiología, se comenzaron a diagnosticar las alteraciones mediastinales, es por ello por lo que ante la sospecha de estas alteraciones mediastinales siempre se debe incluir en su estudio inicial, la radiografía de tórax; Tele de tórax Postero anterior (PA) y lateral derecha o izquierda es una prioridad. El conocimiento de las referencias mediastinales y la identificación de sus alteraciones permite sospechar una patología propia de cada uno de los espacios mediastinales (2).

I. División **académica/anatómica** es la clásica y divide al mediastino en cinco partes (anterior, medio,

posterior, superior e inferior) en una visión lateral, este espacio en tres compartimentos: (a). **Anterior** (timo, ganglios linfáticos, tejido adiposo, vasos mamarios internos, tiroides); (b). **Medio** (corazón, pericardio, vasos sistémicos y pulmonares principales, tráquea, ganglios linfáticos, nervios frénicos, vago, y laríngeo recurrente); y (c). **Posterior** (esófago, aorta descendente, venas ácigos y hemiácigos, conducto torácico, nervio vago, ganglios linfáticos, cadenas simpáticas, grasa). permite establecer una cierta correlación entre la localización de las alteraciones y la naturaleza de esta (**Figura 1**).

II. División **imagenológica** radiológica y tomográfica esta división se suplementa con la anterior y resulta muy útil porque delimita qué alteraciones mediastinales (enfermedades) están dentro de este y cuales quedan fuera. Y aporta la semiología en base a la anatomía radiológica de todas ellas, permitiendo reunir datos y aminorar la inseguridad diagnóstica, por lo que se utiliza tanto el plano anteroposterior como el lateral (se mantiene una división anatómica de los compartimentos), con el fin de obtener una idea lo más tridimensional posible de los compartimentos (**Figura 2a**).

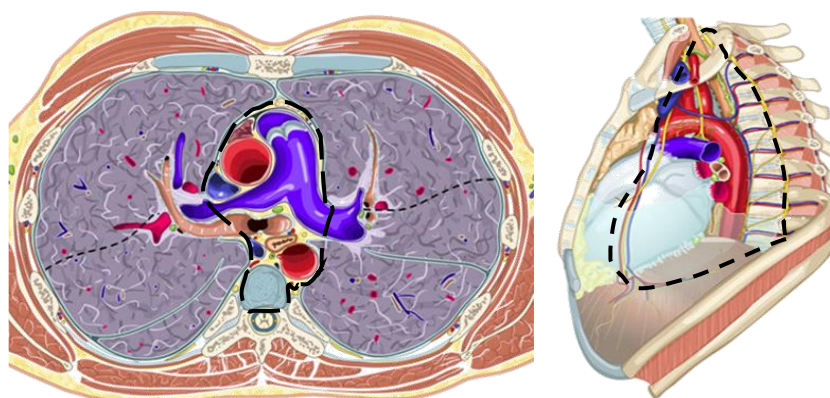


Figura 1. División académica/anatómica representación esquemática de los compartimentos mediastínicos

III. División **Funcional** (la más relevante). Se trata de una área o zona abierta, de paso de sangre, aire, y alimentos, se encuentra íntimamente comunicada con el cuello, de modo que patología del cuello puede reflejarse en mediastino y al revés puede incluso llegar al abdomen a través de los pilares diafragmáticos). Está delimitado por las fascias y estas generan vías de comunicación entre ambos espacios (3).

Siempre para dividir los compartimentos mediastínicos se han empleados métodos tradicionales

como; el método de Fraser y Paré, el de Felson, el de Heitzman, el de Zylak y el de Whitten. Sin embargo, estos pueden resultar ser un tanto confuso debido al hecho de que diversos autores utilizan términos y métodos diferentes para expresar lo mismo.

División por el método de **Felson** es la más simple delimita al mediastino en compartimentos: anterior, medio y posterior, partiendo como punto de referencia dos líneas imaginarias basándose en imágenes de la radiología convencional de tórax en proyección lateral (**Figura 2b**).

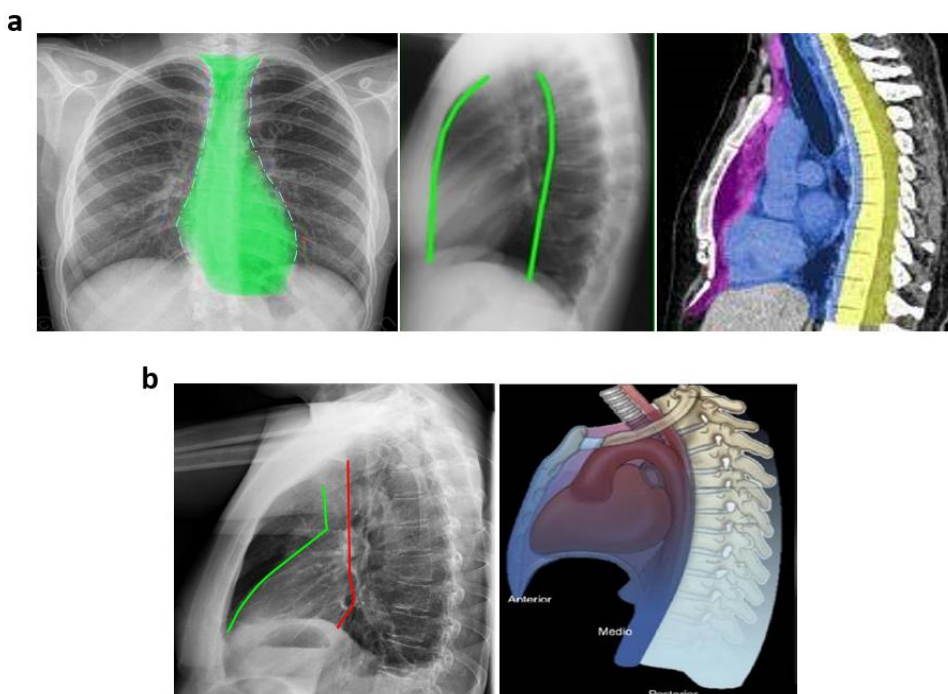


Figura 2. 2a. División radiológica representación esquemática de los compartimentos mediastínicos en los estudios de imágenes. **2b.** Representación esquemática de los compartimentos mediastínicos en la división por el método de Felson

2. División por el método de **Heitzman** es la más complicada o difícil y/o compleja, divide al mediastino fundamentándose en las siguiente referencias o reparos anatómicos vasculares en siete compartimentos: (1). Unión cérvico-torácica; (2). Mediastino anterior; (3). Área supraaórtica; (4). Área infraaórtica; (5). Área supraaórtica; (6). Área infraaórtica; y (7). Hilios (**Figura 3a**).

El mediastino no es una unidad funcional, es una vía de paso, conectado con el área o zona cervico-abdominal. Sin embargo, estas divisiones o compartimentación entre estos esquemas han resultado un tanto confusa entre los médico/as y la incapacidad de localizar algunas alteraciones mediastinales en un compartimento específico debido a limitaciones inherentes a cada clasificación (4).

Son numeroso los sistemas de clasificación que han sido desarrollados y utilizados en diversas formas por anatomistas, radiólogos y cirujanos. Es por esto, que aún prosiguen las diferencias significativas en la terminología y en la manera de dividir a esta región anatómica que pueden dar lugar a confusión y dificultad de intercambio, conexión y comunicación entre las diferentes especialidades médicas (4).

No obstante, estas diferentes divisiones del mediastino en compartimentos anatómicos específicos es un mecanismo muy conveniente al momento de delimitar una lesión y para disponer de un diagnóstico diferencial estructurado. Muchas son las divisiones que se han utilizado para ello, el desarrollo de los estudios por imágenes ha hecho posible el diagnóstico

topográfico de las alteraciones mediastinales. Sin embargo, aún con los avances actuales en la anatomía imagenológica e inclusive en la cirugía en ese espacio intermedio de la caja torácica continúa siendo el gran reto que enfrentan los médico/as neumonólogos y cirujanos torácicos (5).

Hoy día con el avance en la biotecnología y los equipos digitales computarizado sobre todo con el empleo de la tomografía computada y la resonancia magnética para la división, diagnóstico y seguimiento de las lesiones o alteraciones mediastínicas. Existen varios esquemas tradicionales de división del mediastino basados en puntos de referencia arbitrarios en la radiografía lateral de tórax, se propone una nueva clasificación del compartimento mediastínico por imágenes de tomografía en el plano axial o transversal, la cual consiste en dividirlo en tres o cuatro compartimentos: porción superior del mediastino, mediastino anterior (zona prevascular), mediastino medio (zona visceral) y mediastino posterior (zona paravertebral). Así al modelo tradicional incluían el compartimento superior.

Esta proposición y/o sugerencia se origina del hecho de que la mayoría de la patología tiroidea puede ser incluida en este compartimento superior, por lo que dada su alta frecuencia contribuiría a distinguir de otro tipo de lesión que tienen lugar en el compartimento anterior antes referido. Por lo tanto, es necesario clasificar el compartimento del mediastino en función de la imagen del plano transversal tomográfico (**Figura 3b**) (6).

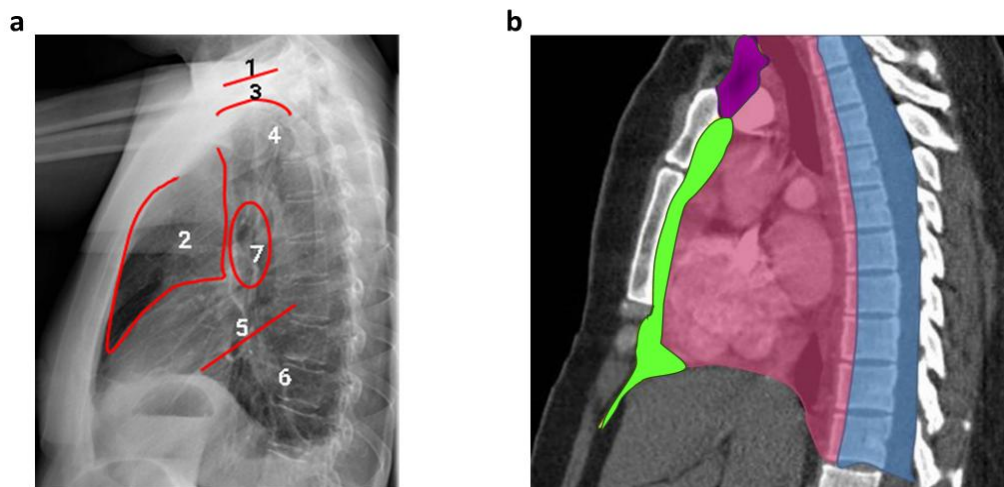


Figura 3. 3a. Representación esquemática de los compartimentos mediastínicos en la división por el método de Heitzman. **3b.** Representación esquemática de los compartimentos mediastínicos. Corte sagital. Compartimento prevascular (verde), vascular (rojo magenta) y paravertebral (azul) en la c división propuesta por la JART

Por lo que se describe un esquema moderno de división del mediastino basado en tomografía computarizada, como un nuevo estándar anatómico, esta clasificación anatomo-imagenológica donde se conceptualizan como ya se había mencionado en un compartimento prevascular (anterior), uno visceral (medio) y uno paravertebral (posterior), con límites anatómicos definidos claramente por la tomografía computarizada. Es la intención que esta división se utilice en la docencia anatómica, en la docencia imagenológica, en la docencia quirúrgica, en la presentación de casos clínicos y el diseño de ensayos clínicos prospectivos e incluso para diagnóstico y tratamiento.

El propósito de este estudio es, presentar en base a la anatomía imagenológica un nuevo método para la clasificación del mediastino utilizando imágenes de sección transaxial adquiridas por estudios de tomografía computarizada multidetector en plano transversal, propuesta y adoptada por el Grupo Internacional de Interés en Malignidad Tímica (siglas en inglés ITMIG). Se describirá el esquema moderno de la división del mediastino en tres compartimientos; prevascular, visceral y paravertebral, los cuales han sido aceptado como un nuevo estándar en la comunidad médico-científica. ¿Qué divisiones del mediastino se han utilizado hasta ahora y en qué se diferencia de la división desarrollada por él ITMIG? ¿Cuáles son las ventajas que presenta la nueva división del mediastino?

Materiales y métodos

Comparación de la división mediastínica utilizada anteriormente con la nueva clasificación mediastínica desarrollada por ITMIG y la visualización de los respectivos métodos de imagenología anatómica como lo es la tomografía multidetector

Anatomía imagenológica. Definición o conceptualización moderna de los compartimentos mediastínicos. En la medicina la imagenología ha contribuido a generar información de gran importancia para la caracterización de la anatomía y/o fisiología de diversos órganos o partes del cuerpo humano como lo es el mediastino. En particular, en el marco del presente artículo, se puede visualizar la anatomía imagenología del mediastino como el conjunto de modalidades de imagenología que permite la obtención de información, tanto cualitativa como cuantitativa, acerca de la morfología y su división. Clásicamente, la división del mediastino en compartimientos específicos ha sido una forma favorable en la identificación, caracterización,

diagnóstico y tratamiento de las diversas anomalías o alteraciones mediastinales, por lo que son múltiples los sistemas de clasificación o división a lo largo de los tiempos han sido propuestos. Por lo que los esquemas existentes empleados basado en los estudios de imágenes que aparentan divisiones no anatómicas consistente del tórax apoyada especialmente en la radiografía del tórax en la proyección lateral.

En esta presentación se han correlacionado las radiografías convencionales con las imágenes de tomografía computada del mediastino, utilizando la anatomía convencional y transversal. Tras haber considerado la morfología normal y las anomalías patológicas, se ha considerado conveniente reflexionar en el área del mediastino como un conjunto de tres compartimentos longitudinales que se extienden ininterrumpidamente a lo largo de toda la longitud del tórax. Estos son el compartimento: (I). Compartimento o espacio **prevascular** (mediastínico **anterior**), el (II), Compartimento o espacio **visceral** (compartimento mediastínico **medio**). y (III). Compartimento o espacio **paravertebral** (compartimento mediastínico **posterior**), propuesta en la primera década de este siglo XXI, por la Asociación Japonesa de Investigación del Timo (siglas en inglés JART) y el Grupo Internacional de Interés en Malignidad Tímica (ITMIG) basado en imágenes de tomografía computada multidetector transversales. Se propusieron estandarizar tal división en el modelo de imágenes transversales, ello producto de su mejor comprensión, entendimiento, su mayor facilidad y su mejor correlación anatómica cuando eran utilizada por las diversas especialidades médicas (6).

Con esta nueva división del mediastino basada en la anatomía imagenológica, al modelo tradicional que incluían al compartimento superior, y esto procede del hecho de que la mayoría de la patología de la glándula tiroidea (tiroides intratorácico) pueda ser incorporada e insertada en el mencionado compartimento, debido a su elevada frecuencia permitiendo así distinguirla y diferenciarla de otro tipo de lesiones o alteración mediastinal que tienen precisamente lugar en el compartimento anterior antes relatado.

I. Compartimento prevascular este compartimento antes anterior denominado ahora prevascular de delimita basándose en imágenes de tomografía computada axial de la siguiente manera: límite superior, común a los tres compartimentos se encuentra definido por el opérculo torácico, tenue plano de tejido delimitado anteriormente por el borde superior del manubrio esternal, posteriormente por el cuerpo de la primera vértebra torácica y lateralmente por el primer par de costillas y sus cartílagos costales,

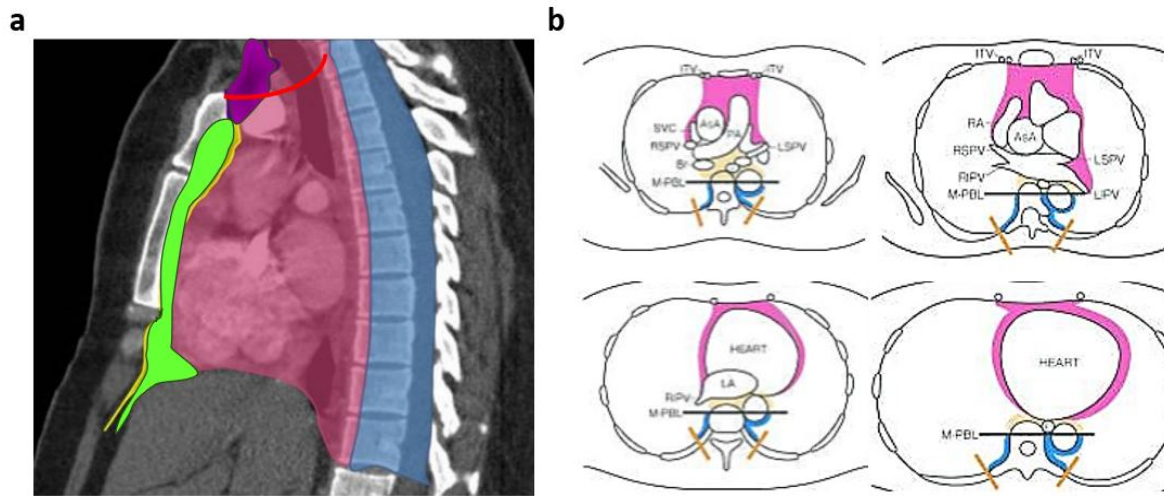


Figura 4. 4a. Corte sagital tomográfico opérculo torácico (línea roja) representación esquemática del compartimento mediastínico prevascular en la clasificación propuesta por la ITMIG (sombreado verde). **4b.** Diagrama esquemático representa la nueva propuesta para la clasificación del compartimento mediastínico (sombreado magenta) según las reglas generales para el estudio de los tumores mediastínicos de la Asociación Japonesa para la Investigación del Timo (JART)

inferiormente por el diafragma, anteriormente por el aspecto posterior del esternón, lateralmente por la pleura mediastínica parietal y posteriormente por la cara anterior del pericardio. Su contenido principal incluye el timo, la grasa, los ganglios linfáticos y el tronco braquiocefálico (7).

Las más frecuentes patologías que se pueden hallar en este compartimento prevascular (anterior en la tradicional división) consisten en lesiones tímicas, neoplasias de células germinales, linfadenopatías, bocio intratorácico e inclusive el adenoma paratiroideo ectópico (Figura 4).

II. Compartimento visceral: en este compartimento los límites; superior entrada torácica (opérculo torácico), inferior el diafragma, anterior por el límite posterior del compartimento prevascular y posterior por una línea imaginaria vertical que conecta un punto en los cuerpos vertebrales torácicos 1 cm posterior al margen anterior de la columna vertebral torácica. Dentro de su contenido anatómico se incluye las estructuras; corazón, elementos vasculares (vena cava superior, aorta torácica ascendente, arco aórtico, aorta torácica descendente, arteria pulmonar intrapericárdica y conducto torácico) y estructuras no vasculares (tráquea, carina principal, esófago y ganglios linfáticos). Como el compartimento visceral contiene estructuras vasculares y no vasculares, una extensa diversidad de anomalías pueden suscitarse en esta área. Las lesiones más significativas incluyen neoplasias de las vías respiratorias, el esófago y los ganglios

linfáticos; masas que se realzan; y anomalías no neoplásicas como quistes broncogénicos y de duplicación esofágica (Figura 5a y 5b).

III. Compartimento paravertebral en este nuevo compartimento los límites; superior por la entrada torácica (opérculo torácico), inferior diafragma, anterior por la línea límite correspondiente al margen posterior del compartimento visceral y posteriormente por una línea imaginaria vertical que une el margen posterior de la columna y lateral las apófisis trasversas de las vértebras torácicas. Este contiene estructuras anatómicas como la columna dorsal y los tejidos blandos paravertebrales. Como el compartimento paravertebral incluye la columna torácica y los tejidos blandos paravertebrales, la mayoría de las lesiones que se originan en esta región son neoplasias de origen neurogénico. Otras afecciones neoplásicas menos comunes en este compartimento incluyendo a los linfomas, tumores óseos primarios y metástasis. Las causas no neoplásicas incluyen infecciones de la columna torácica debido a agentes bacterianos y micobacterianos, lesiones quísticas como meningocele torácico y quiste neuroentérico, y hematopoyesis extramedular (Figura 5c y 5d) (8).

Discusión

Como ya se había expuesto durante la narración de este artículo el mediastino constituye un

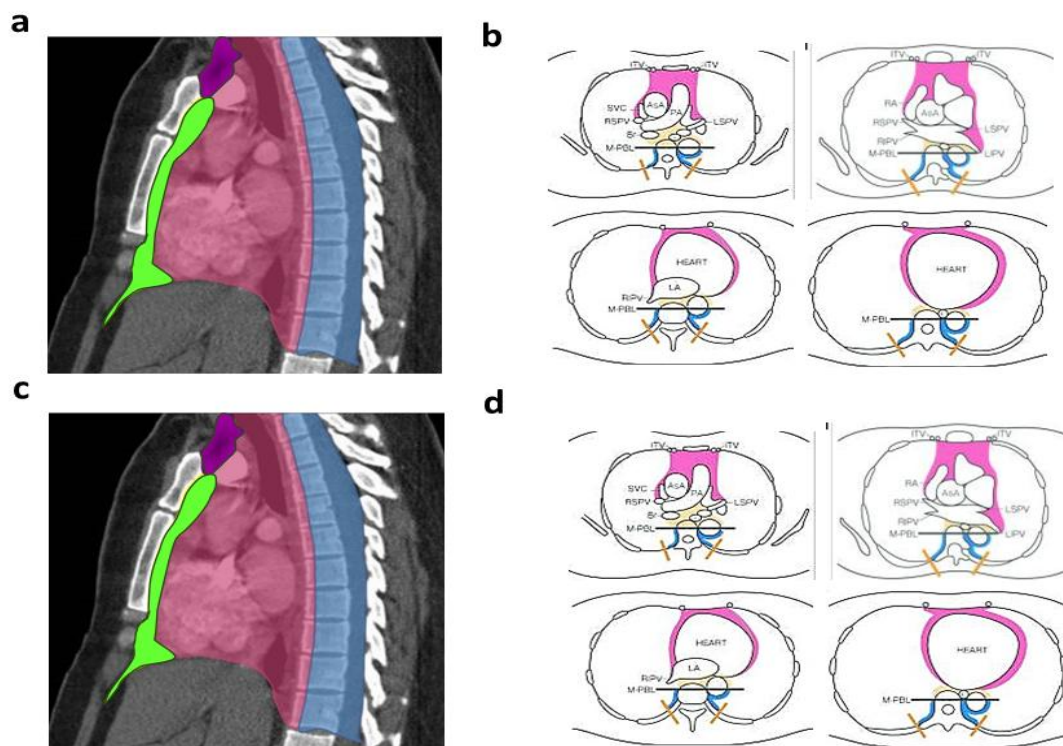


Figura 5. 5a. Representación esquemática del compartimento mediastínico. Cortes sagital Compartimento vascular (rojo degradado). 5b. Diagrama esquemático representa la nueva propuesta para la clasificación del compartimento mediastínico (sombreado crema) según las reglas generales para el estudio de los tumores mediastínicos de la Asociación Japonesa para la Investigación del Timo (JART). 5c. Representación esquemática del compartimento mediastínico. Cortes sagital Compartimento paravertebral (azul degradado). 5d. Diagrama esquemático representa la nueva propuesta para la clasificación del compartimento mediastínico (sombreado azul claro) según las reglas generales para el estudio de los tumores mediastínicos de la Asociación Japonesa para la Investigación del Timo (JART).

tabique compartimentado que fracciona verticalmente al tórax. Cuando aparecen alteraciones mediastinales y/o masas mediastínicas, su diagnóstico por lo general se hace mediante técnicas de imagen bien por radiografías o por tomografía computarizada e inclusive por resonancia magnética nuclear, es por ello por lo que la interpretación de dichas imágenes requiere una evaluación precisa del origen de la lesión, el área de existencia, extensión, y las estructuras internas. Por lo tanto, es clínicamente importante contar con un método estandarizado para clasificar al mediastino en varios compartimentos con el fin de describir y categorizar las anomalías en el diagnóstico diferencial. Se basa estrictamente en la radiología lateral de tórax, este método es práctico y fácil de usar, pero no puede distinguir entre determinadas situaciones que resultan confusas debido al uso por los diferentes investigadores el hecho de usar diversos términos o vocablos así como de diferentes métodos o procedimiento para referirse a

lo mismo cuando se trata de definir o conceptualizar, delimitar y dividir al mediastino (9).

Por lo que fueron configurando diferentes sistemas para dividir al mediastino en compartimentos específicos con el fin de generar un sistema específico para las alteraciones y/o otras anomalías mediastinales identificadas en las imágenes, con la finalidad de planificar biopsias por aspiración con aguja fina (PAAF) o agujas gruesa (BAG), intervenciones quirúrgicas como la mediastinoscopia, la mediastinotomía, y/o videotoracoscopia, entre otros., y poder contribuir a su fácil entendimiento y permitir una comunicación más fluida y clara en un entorno más compresible entre los equipos médicos multidisciplinario. La mayoría se han centrado en las imágenes y se basan en puntos de referencia arbitrarios delineados en la radiografía lateral de tórax. No obstante, el grupo de ITMIG sobre la base de discusiones con expertos en el campo de las enfermedades mediastinales, ha modificado el

modelo JART e introducido una nueva definición de compartimentos mediastínicos para ser utilizada con imágenes tomográficas multidetector de planos transversales y adoptada como un nuevo estándar de la división mediastínica.

Se definieron los nuevos compartimentos en: prevascular, visceral y paravertebral determinados, los cuales fueron aprobados, admitidos y aceptados como un nuevo modelo estándar para la división mediastinal desde la anatomía imagenológica sustituyendo la radiología convencional lateral del tórax por los cortes tomográficos transversales o transaxial es lo que nos llevó a la revisión del tema (10).

Desde hace siglos la medicina ha empleado los estudios de imágenes como la radiología y después la tomografía computarizada como uno de los procedimientos auxiliares al examen clínico-radiológico práctico para evaluar el origen, existencia y extensión de una lesión de las estructuras anatómicas contenidas en el mediastino. Por tanto, ya era el momento de dividir o clasificar el área mediastínica en compartimentos basados en la imagen tomográfica en el plano axial o transversal. Es por esto JART y luego ITMIG describió este nuevo método para dividir anatómicamente al compartimento mediastínico por ser fácil de usar y aplicar.

El sistema anatómico tradicional divide el mediastino en dos compartimentos principales mediastino superior e inferior (anterior, medio y posterior) el cual lo hacían mediante una línea imaginaria que se extiende desde el ángulo esternal hasta el cuarto disco intervertebral, pero se hacía referencia a que no es necesario seguir clasificando a un mediastino superior ya que persistía una continuidad de la zona mediastínica inferior. Sin embargo, clasificar la porción superior del mediastino tiene la preeminencia de posibilitar la diferenciación de un bocio intratorácico o un tumor neurogénico en el opérculo torácico de otros tumores mediastinales. Cuando se hace una revisión en la literatura, la mayoría de los bocios intratorácicos y una quinta parte de los tumores neurogénicos se localizaron en la porción superior del mediastino, siendo estos tumores el principal tipo existente en esta zona. No clasificar este compartimento afectaría el diagnóstico diferencial, ya que muchos bocios intratorácicos se clasificarían como en el mediastino anterior o medio (8-10).

Por lo que con esta nueva división del mediastino con el método de ITMIG, según los compartimentos observados en imágenes del plano transversal para la ubicación de las lesiones mediastínicas, así como su utilidad y facilidad, debido a

que este método tiene varias características sólidas; En primer lugar, el compartimento de una lesión se define como aquel en el que se encuentra el centro de la lesión, lo que deja poco margen para una clasificación errónea. En segundo lugar, cada compartimento está claramente delimitado mediante el trazado de líneas de referencia de límites anatómicos. Y, Por último, cada compartimento incluye un órgano o estructura original de la que surgió la lesión mediastínica. Por lo que el empleo de este sistema, puede dividir apropiadamente cada una de las lesiones en uno de estos cuatro compartimentos, y por la propia naturaleza de los compartimentos se consideraron útiles en el diagnóstico diferencial (11).

El *International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG) tiene un método establecido para desarrollar estándares internacionales para enfermedades del mediastino, que se utilizó en este caso para desarrollar esta nueva división práctica del mediastino basada en imágenes tomográficas transversales. Después de un análisis exhaustivo de la literatura existente sobre los diversos esquemas de compartimentos mediastinales, con especial atención al modelo desarrollado por JART, con la finalidad de desarrollar un estándar que represente un consenso entre los médicos e investigadores interesados en las enfermedades del mediastino.

La mayoría de las clasificaciones radiológicas se han basado en puntos de referencia arbitrarios delineados en la radiografía de tórax lateral. El ITMIG ha desarrollado este novísimo esquema basado en imágenes transversales, principalmente tomografía computarizada multidetector, y lo que se ha aceptado como un nuevo estándar divisorio. Este esquema de división clínica define compartimentos prevascular, visceral y paravertebral únicos basados en límites delineados por estructuras anatómicas específicas en la tomografía computada multidetector. Esta nueva definición desempeña un papel importante en la identificación y caracterización de las anomalías mediastínicas, que, aunque poco comunes y abarcan una amplia variedad de entidades, a menudo se pueden diagnosticar con confianza basándose únicamente en la ubicación y las características de las imágenes.

Las características específicas de las imágenes que deben observarse en la tomografía computada multidetector incluyen: (1). Situación, tamaño y composición de las lesiones mediastínicas; (2). Características descriptivas como: atenuación, heterogeneidad y magnificencia; (3). Presencia y existencia de grasa intralesional, componentes quísticos, tejido blando y

calcificación; y (4). Algún vínculo con o invasión de estructuras anatómicas adyacentes. Aunque la localización de las alteraciones o lesiones mediastínicas en un compartimento específico es un componente importante de la caracterización, pero esto puede resultar difícil en algunos casos, como lo son una lesión mediastínica grande puede parecer que afecta a varios compartimentos o que se extiende de un compartimento a otro, lo que dificulta la identificación del sitio preciso de origen. El ITMIG ha descrito dos herramientas que se recomiendan para ayudar a identificar el compartimento en el que se originan estas lesiones. Una de estas herramientas se conoce como el “método del centro” y establece que el centro de una lesión mediastínica, definido como el punto central de la lesión en la imagen axial de la tomografía computada que expone el mayor tamaño de la anomalía, localiza la lesión en un compartimento mediastínico específico (12,13).

Felson no clasificó el mediastino, pero propuso una forma de adivinar la ubicación de una masa basándose en su ubicación en relación con dos líneas dibujadas. En el método de Felson, la línea límite entre el mediastino anterior y medio se traza a lo largo del borde anterior traqueal y el borde posterior cardíaco. En el centro del cuerpo humano (es decir, el espacio retroesternal), el plano de sección sagital muestra que la zona mediastínica anterior está por delante de la pared traqueal anterior, los grandes vasos y el pericardio. Sin embargo, en el lado izquierdo del mediastino, el límite posterior del mediastino anterior se extiende profundamente a lo largo del arco aórtico y el hilio izquierdo, y esta complejidad anatómica produce inconsistencia con el método de Felson. Es decir, el compartimento anterior incluye algunas masas posiblemente tanto en el mediastino anterior como en el medio en una radiografía lateral de tórax. Excepto por esta porción, el mediastino anterior (debajo de la porción superior del mediastino) en nuestro sistema de clasificación descrito actualmente corresponde al del método de Felson (14,15).

Conclusion

La radiología o imagenología médica es donde tu conocimiento en anatomía se encuentra con la práctica clínica se componen mediante radiografías y/o imágenes que abarcan múltiples técnicas y métodos para visualizar las estructuras internas del cuerpo de manera no invasiva. Algunas de las técnicas empleadas más frecuentemente para lograr esto son: radiografía por rayos X, Tomografía computarizada e imagen por

resonancia magnética. Conocer la anatomía imagenológica normal es un requisito indispensable para la interpretación de cualquier estudio imagenológico sobre todo del mediastino.

El modelo propuesto por Felson y utilizado por décadas nunca clasificó el mediastino, pero propuso una manera de predecir la ubicación de una masa basándose en su posición y disposición en relación con dos líneas dibujadas. En el método de Felson, la línea límite entre el mediastino anterior y medio se traza a lo largo del borde anterior traqueal y el borde posterior cardíaco. En el centro del cuerpo humano (es decir, el espacio retroesternal), el plano de sección sagital muestra que la zona mediastínica anterior está por delante de la pared traqueal anterior, los grandes vasos y el pericardio. Sin embargo, en el lado izquierdo del mediastino, el límite posterior del mediastino anterior se extiende profundamente a lo largo del arco aórtico y el hilio izquierdo, y esta complejidad anatómica producía una inconsistencia con el método de Felson.

El nuevo esquema de división del mediastino desarrollado por ITMIG está diseñado para permitir la identificación precisa de anomalías del mediastino en imágenes transversales por parte de anatomista, radiólogos y cirujano de tórax en la atención médica. Se prevé que este sistema mejorará la ubicación de las lesiones, ayudará a generar un diagnóstico enfocado y ayudará a adaptar los planes para diagnóstico y tratamiento. Aunque las masas mediastínicas son poco comunes, los radiólogos pueden encontrar su utilidad cuando se enfrentan a una anomalía en el mediastino en una tomografía computada con detector múltiple.

Algunas masas mediastínicas se manifiestan con características específicas en la tomografía computada multidetector que permiten su identificación con imágenes únicamente, mientras que otras pueden mostrar características de imagen sugestivas, pero no concluyentes. En muchos casos, una combinación de la información clínica y de la anatomía por imagen permite un diagnóstico presuntivo.

Clásicamente el mediastino ha sido dividido en tres compartimentos anterior, medio y posterior atendiendo a líneas visualizadas en la radiografía lateral de tórax. En 2014 la JART (Japanese Association for Research on the Thymus) estableció una división en cuatro compartimentos (anterior superior, anterior inferior, medio y posterior) en base a imágenes de tomografía computada. Por lo que posteriormente, el grupo ITMIG realizó otra clasificación, también basada en la tomografía computada multidetector en el plano transversal o axial, que unifico y delimito claramente los compartimentos. Esta nueva clasificación divide nuevamente el mediastino en tres espacios:

prevascular (antiguo anterior), visceral (antiguo medio) y paravertebral (antiguo posterior), que ha sido aceptado como un nuevo estándar divisorio. En los últimos años, el sistema de clasificación de masas mediastínicas del International *Thymic Malignancy Interest Group*, que se basa en la sección transversal, ha ganado aceptación por parte de múltiples sociedades torácicas y se ha aplicado tanto en pacientes adultos como pediátricos. Por lo tanto, los enfoques presentados aquí recomiendan la inclusión o exclusión inicial de lesiones sobre la base de las características de la tomografía computada multidetector

Podemos concluir que la tradicional compartimentación del mediastino en mediastino anterior, medio y posterior no está claramente definida y puede dar lugar a una comunicación interdisciplinaria

confusa. Dado que estas clasificaciones se basan principalmente en radiografías de proyección lateral, pero la clasificación tridimensional propuesta por el ITMIG es un cambio que se adapta al flujo de trabajo clínico-quirúrgico moderno y promueve la estandarización internacional. Por lo tanto, los tres nuevos compartimentos mediastínicos su denominación en prevascular, visceral y paravertebral han sido por acertada para comunidad médico-científica

Conflictos de interes

Ninguno que declararar.

References

- Nason KS, Maddaus MA, Luketich JD. Pared torácica, pulmón, mediastino y pleura. En: Brunnicardi FC. Schwartz Principios de cirugía. 10ª ed. México: McGraw-Hill Global Education; 2015. [\[Google Scholar\]](#)
- Naval Castela J. Patología mediastínica. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada. 2014; 11: 4001-11. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70875-3](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70875-3) [\[Google Scholar\]](#)
- Gatzoulis MA: Mediastinum. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. Standing S: 40th edition. Churchill Livingstone (Elsevier); Philadelphia. 2008.
- Méndez Lucena, Carolina. López Ramírez, Pablo. Reyes Márquez, Laura. Cáceres Valverde, Ana María. Pérez Ramírez, Celia. Pérez Tejada, José Carlos. Nueva clasificación de los compartimentos mediastínicos. Aproximación diagnóstica de las lesiones. Sociedad Española de Radiología Médica. [\[Google Scholar\]](#)
- Miranda E, Cifuentes LK, Vélez JG, Pinzón VA. Enfoque inicial de las alteraciones mediastinales: Revisión de sus referencias anatómicas radiográficas. Rev. Colomb. Cardiol. 2018; 25:353-416. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.010>.
- Arce-Aranda C, Ayala-Guzmán, JD, Cuevas-Zapata JF, Duarte-González AL, Garay-Gómez CD, Gutiérrez-Codas GM, Lee C, Adé-Torrent M, Leiva A, Soskin-Reidman A. Frecuencia, clasificación y patología de los tumores de mediastino. Rev. Cir. Párrafo. [Internet]. Agosto de 2018; 42: 17-22. <https://doi.org/10.18004/sopaci.2018.agosto.17-22>. [\[Google Scholar\]](#)
- Fujimoto K, Hara M, Tomiyama N, Kusumoto M, Sakai F, Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART) General Rules for the Study of Mediastinal Tumors. Oncol Rep. 2014; 31: 565-72. Doi: 10.3892/or.2013.2904. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Okumura M. System for thymic disease research and clinical practice in Japan. Mediastinum. 2021; 25: 5:7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Carter BW. International Thymic Malignancy Interest Group Model of Mediastinal Compartments. Radiol Clin North Am. 2021; 59: 149-53. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.11.007. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Röhrich S, Heidinger BH, Prayer F, Kifjak D, Beer L, Wassipaul C, Watzenböck M, Milos RI, Prosch H. Mediastinum – neue Kompartimenteinteilung [Mediastinum-new compartment classification]. Radiologie (Heidelb). 2023; 63: 154-59. German. Doi: 10.1007/s00117-023-01115-w. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Keita, I. K. Nazario Dolz, A. M. Falcón Vilariño, G. C. Castillo Toledo, L. Rodríguez Fernández, Z. Romero García, L. I. Consideraciones En Torno a Los Tumores Del Mediastino. Rev Colomb Cir 2020, 35, 472-82. DOI: <https://doi.org/10.30944/20117582.460>. [\[Google Scholar\]](#)
- Carter BW, Benveniste MF, Madan R, Godoy MC, de Groot PM, Truong MT, Rosado-de-Christenson ML, Marom EM. ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. Radiographics. 2017; 37: 413-436. DOI: 10.1148/rgr.2017160095. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, Rosado de Christenson ML, Nakajima J, Boisselle PM, Detterbeck FC, Marom EM. A modern definition of mediastinal compartments. J Thorac Oncol. 2014;9 (9 Suppl 2): S97-101. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000292. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Vo NH, Shashi KK, Winant AJ, Liszewski MC, Lee EY. Imaging evaluation of the pediatric mediastinum: new International Thymic Malignancy Interest Group classification system for children. Pediatr Radiol. 2022; 52:1948-62. Doi: 10.1007/s00247-022-05361-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Löffler MT, Bamberg F, Eisenblätter M, Ehrhrt-Braun C. Mediastinale Läsionen : Die häufigsten Pathologien in der

Röntgenaufnahme des Thorax und deren Korrelation in der Computertomographie [Mediastinal lesions : The most common pathologies in chest X-rays and their correlations in computed tomography]. Radiologe. 2022; 62: 99-108. German. DOI: 10.1007/s00117-021-00956-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

How to cite this article:
Palanisamy Sadasivam M, Anthony J, Kumar Sekar A, Peramaiyan R. A comparative review on the resolution of 3D bioprinting over 2D cell cultures in cancer models. *Avan Biomed* 2024; 13: 142-52



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/0WEVI2QM>

Utilidad de la medición de la longitud de las costillas fetales como predictor de la edad gestacional.

(Usefulness of measuring fetal rib length for the prediction of gestational age)

Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Jorly Mejia-Montilla², Duly Torres-Cepeda¹, Nadia Reyna-Villasmil², Martha Rondón-Tapia¹, Maira Sarmiento-Piña¹, Carlos Briceño-Pérez².

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

² Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

Recibido: 12 de Mayo de 2024.

Aceptado: 20 de Octubre de 2024.

Publicado online: 20 de Enero de 2025

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(24)130016-O

Resumen(español)

El objetivo de la investigación fue establecer utilidad de la medición de la longitud de las costillas fetales para la predicción de la edad gestacional. Se realizó un estudio longitudinal y prospectivo en mujeres con embarazos simples de bajo riesgo, entre 16 y 40 semanas de gestación, que acudieron a la consulta prenatal del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Se midieron los valores de diámetro biparietal, circunferencia abdominal, longitud del fémur y longitud de las costillas fetales durante el segundo y tercer trimestre. Para el análisis final fueron seleccionados los datos de 215 mujeres sanas. Se realizaron un total de 3.450 evaluaciones totales, siendo el menor número de evaluaciones a las 38 semanas con 124 y el mayor número fue de 147 a las 37 semanas. Al analizar la correlación entre la longitud de las costillas fetales con la edad gestacional por fecha de última menstruación y el resto de las variables ecográficas utilizadas, se encontraron correlaciones fuertes, positivas y significativas ($p < 0,0001$). La diferencia promedio entre la edad gestacional por fecha de última menstruación y la obtenida por el modelo fue de $\pm 0,35$ semanas. El valor del coeficiente de determinación del modelo de edad gestacional predicha por la medición fue de 0,929. Al combinar los cuatro parámetros ecográficos estudiados en el modelo resultante fue de 0,992. Se concluye que la medición de la longitud de las costillas fetales es útil para predecir la edad gestacional.

Palabras clave(español)

Longitud de las costillas fetales; Edad gestacional; Biometría fetal; Predicción.

Abstract(english)

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA. Teléfono: +584121049936. e-mail: sippenbauch@gmail.com

The objective of the research was to establish the usefulness of measuring the length of fetal ribs for the prediction of gestational age. A longitudinal and prospective study was carried out in women with low-risk singleton pregnancies between 16 and 40 weeks of gestation who attended the prenatal clinic of the Central Hospital "Dr. Urquinaona" in Maracaibo. Biparietal diameter, abdominal circumference, femur length, and fetal rib length were measured during the second and third trimester. Data from 215 healthy women was selected for the final analysis. A total of 3,450 total assessments were performed, with the lowest number of assessments at 38 weeks with 124 and the highest number being 147 at 37 weeks. When analyzing the correlation between fetal rib length and gestational age by date of last menstrual period and the rest of the ultrasound variables used, strong, positive, and significant correlations were found ($p < 0.0001$). The average difference between the gestational age by date of last menstrual period and that obtained by the model was ± 0.35 weeks. The value of the coefficient of determination of the gestational age model predicted by the measurement was 0.929. Combining the four ultrasound parameters studied in the resulting model was 0.992. It is concluded that the measurement of fetal rib length is useful for predicting gestational age.

Keywords(english)

Fetal rib length; Gestational age; Fetal biometry; Prediction.

Introducción

La evaluación del crecimiento y desarrollo del feto depende de la edad gestacional (EG). Sin embargo, debido a la variación fisiológica de la fecha de ovulación, los cálculos de la EG basados en la fecha de última menstrual (FUM) pueden ser sesgados. El recuerdo de las mujeres también puede afectar la confiabilidad de estos cálculos (1-3).

Se han realizado mediciones ecográficas de diversas estructuras óseas del feto para predecir la EG y evaluar el crecimiento / desarrollo del feto. El perímetro cefálico, el índice cefálico y el diámetro biparietal (DBP) son los parámetros más utilizados (4,5), mientras que las mediciones de las extremidades fetales, como la longitud del fémur (LF), permiten diagnosticar anomalías del crecimiento y esqueléticas, además de contribuir a la predicción de la EG (6,7). Mientras que las mediciones de la LF permiten diagnosticar anomalías del crecimiento y esqueléticas y ayudar a predecir la EG (8-14).

Otra medición sugerida para este propósito es la longitud de las costillas fetales (LCF), que se pueden visualizar de manera precisa durante la exploración anatómica rutinaria del tórax fetal para detectar posibles anomalías congénitas. Una investigación previa evaluó su valor para evaluar el crecimiento y el desarrollo de las estructuras fetales y para predecir la EG (15). Si existen problemas para medir los parámetros más comunes, esta medición puede ser útil. En algunos casos, la medición del DBP puede ser difícil en fetos con anomalías craneales o cuyo polo cefálico está profundamente encajado en la pelvis (16).

El objetivo de la investigación fue establecer utilidad de la medición de la longitud de las costillas fetales para la predicción de la edad gestacional.

Materiales y métodos

Selección de pacientes. Entre enero de 2016 y diciembre de 2023, se llevó a cabo una investigación prospectiva y longitudinal en mujeres con embarazos simples de bajo riesgo que acudieron a la consulta prenatal del Hospital Central "Dr. Urquinaona" en Maracaibo, Venezuela, para una evaluación ecográfica rutinaria de su embarazo. Las participantes firmaron el consentimiento informado por escrito después de recibir una explicación sobre el procedimiento y los posibles riesgos. El Comité de Ética del Hospital aprobó el estudio.

Para el estudio, se incluyeron embarazadas de 18 a 40 años con ciclos menstruales regulares, la fecha de última menstruación precisa en los 6 meses previos a la concepción y el embarazo gestacional entre 16 y 18 semanas, según FUM, y se siguieron hasta las 40 semanas. Además, durante el primer trimestre del embarazo, todas las embarazadas debían realizar una evaluación ecográfica de la longitud cráneo-caudal. Excluyeron a las mujeres con embarazos múltiples, restricciones en el crecimiento del feto, alteraciones en el volumen del líquido amniótico, hipertensión arterial crónica o inducida por el embarazo, hemorragia en la primera o segunda mitad del embarazo, anomalías fetales, antecedentes de hábito tabáquico, uso de drogas ilícitas, endocrinopatías, cardiopatías, nefropatías y diferencias de 2 semanas o más entre la EG por fecha de última menstruación y la establecida por evaluación ecográfica del primer trimestre. Las

participantes que no habían recibido las cuatro mediciones en el momento de la evaluación y que no habían asistido a al menos tres consultas de seguimiento consecutivas también fueron excluidos.

Mediciones ecográficas. Después de la entrevista y el examen físico apropiados, se realizaron mediciones ecográficas del feto: DBP, circunferencia abdominal (CA), LF y LCF. Utilizando un ecógrafo 730-Expert® (Voluson, Austria) y un transductor curvilíneo de 3,5 MHz, todas estas mediciones se realizaron por vía transabdominal durante la misma evaluación, con la embarazada en posición supina. Dos médicos expertos

en ecografía fetal que no participaron en el análisis final de los resultados realizaron las mediciones de los parámetros ecográficos de todas las participantes cada dos semanas. Para cada parámetro ecográfico medido, se tomaron tres mediciones y el valor promedio se utilizó como valor final.

La medición de DBP se realizó en el corte transversal de la cabeza fetal para localizar la cisura interhemisférica, el cavum septum pellucidum y el tercer ventrículo. El valor se utilizó desde el borde exterior del parietal fetal más cercano al transductor hasta el borde interior del parietal más alejado. La CA

Tabla. 1: valores de la longitud de las costillas fetales por edad gestacional.

Edad gestacional por fecha de última menstruación	N	Promedio +/- desviación estándar (milímetros)	Mínimo (milímetros)	Máximo (milímetros)
16	145	27 +/- 5	17	36
17	132	28 +/- 6	19	38
18	132	30 +/- 7	21	41
19	146	33 +/- 6	23	43
20	143	35 +/- 6	25	45
21	143	37 +/- 7	27	47
22	150	40 +/- 6	28	49
23	146	41 +/- 6	31	51
24	133	43 +/- 6	33	53
25	128	45 +/- 6	35	55
26	140	46 +/- 6	37	57
27	129	49 +/- 5	39	58
28	146	51 +/- 6	41	61
29	130	53 +/- 6	43	63
30	135	56 +/- 5	45	65
31	128	58 +/- 5	48	67
32	140	59 +/- 6	49	69
33	134	61 +/- 6	51	71
34	141	62 +/- 6	53	73
35	137	64 +/- 6	55	75
36	140	67 +/- 7	57	77
37	147	69 +/- 7	59	79
38	124	71 +/- 7	61	81
39	137	74 +/- 8	63	83
40	144	75 +/- 8	65	85

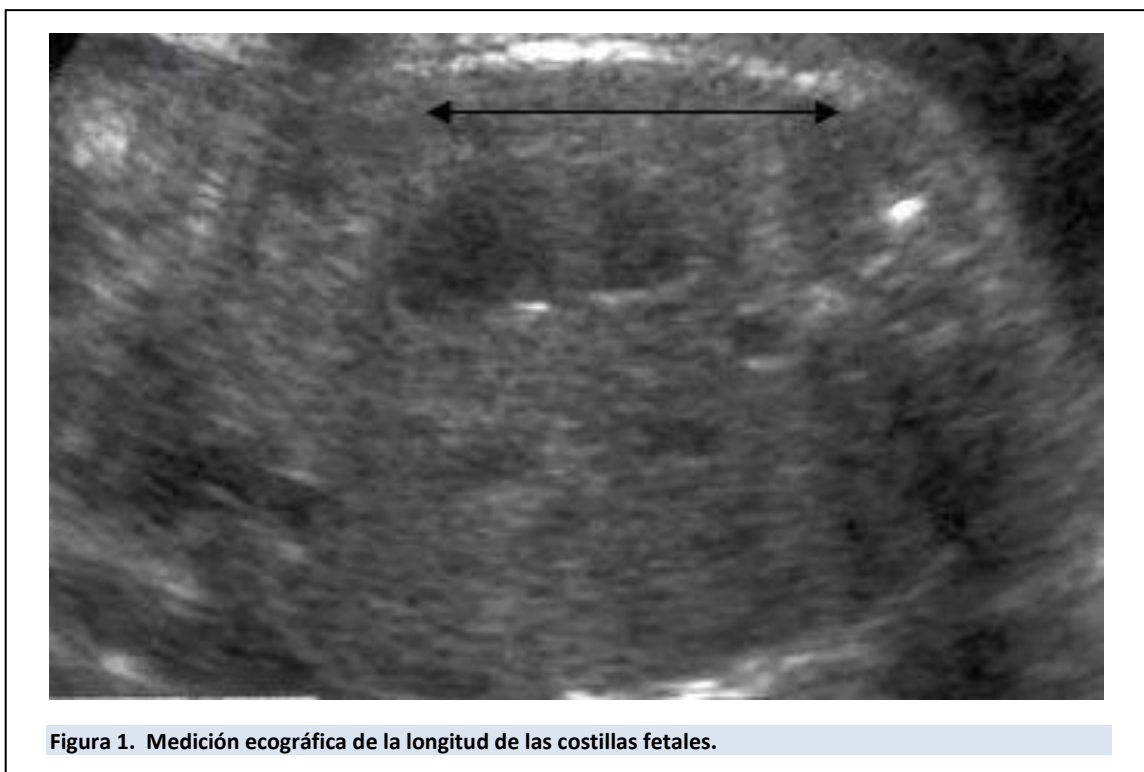


Figura 1. Medición ecográfica de la longitud de las costillas fetales.

fetal se midió mediante un corte transversal del abdomen a nivel del hígado, justo por debajo del corazón, visualizando la porción intrahepática de la vena umbilical, el estómago y la columna vertebral. Se utilizó el método elíptico con el contorno abdominal más circular posible. Para eliminar la distorsión, se inclinó el transductor menor de 45° para medir la LF. Excluyendo la metáfisis y los núcleos osificados, esta medición se realizó en toda la extensión femoral, entre los tercios medios de la epífisis distal y proximal (diáfisis osificada).

La LCF se midió a través de la visión transversal del tórax fetal a escala torácico medio, que es la visión tetracameral del corazón (Figura 1). Los calibradores electrónicos se colocaron para trazar la costilla fetal desde el extremo distal del tórax anterior hasta el borde lateral correspondiente de la vértebra torácica. Esto se hizo siguiendo la curvatura de la costilla fetal anterior más cercana al transductor. Esta técnica de medición ya había sido descrita previamente (15).

Análisis estadístico. Para crear una tabla de referencia para medir la LCF con la EG correspondiente, se creó una base con todos los datos disponibles. Se utilizó la correlación de Pearson para determinar las correlaciones entre los valores de la LCF con la EG según la FUM más reciente y otras mediciones ecográficas. Posteriormente, se utilizó un análisis de regresión lineal para crear un modelo de predicción de EG que se basó en los valores de LCF, así como otro que combinó todos

parámetros ecográficos. Finalmente, se calculó la diferencia entre las edades de cada modelo por fecha de última menstruación y predichas. Se estableció que un valor p de 0,05 era estadísticamente significativo.

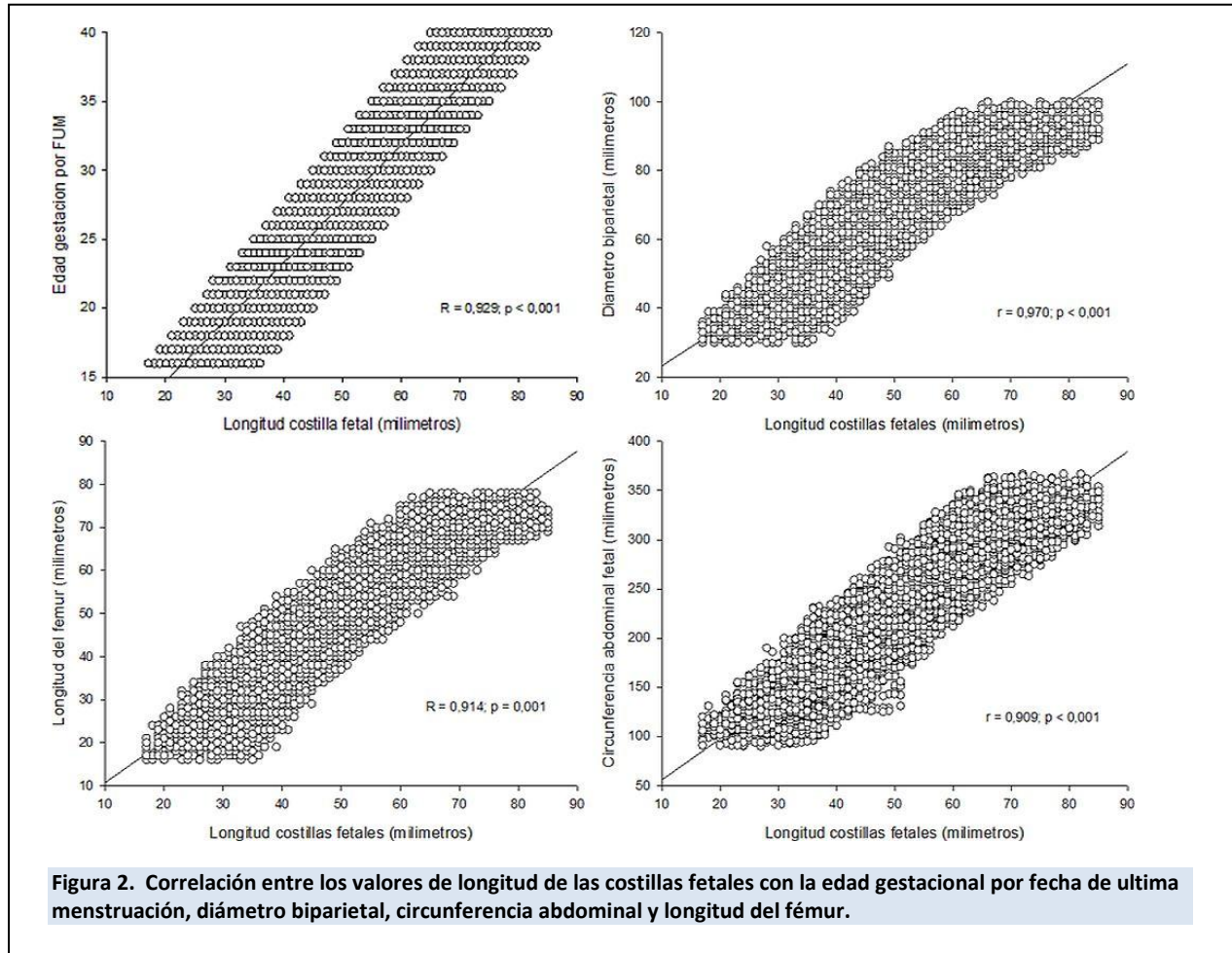
Resultados

Para el análisis final, se seleccionaron datos de 215 mujeres sanas con embarazos simples y se realizaron evaluaciones ecográficas prenatales en forma continua. La edad promedio de las mujeres fue de $29,3 \pm 6,8$ años y el embarazo fue de $1,5 \pm 0,8$. El 46,3% de los participantes eran primigestas. La Tabla 1 muestra los valores del número de evaluaciones y la LCF entre las 16 y 40 semanas de gestación. Se realizaron 3450 evaluaciones totales, con la menor de 124 a las 38 semanas y la mayor de 147 a las 37 semanas.

Se encontraron correlaciones fuertes, positivas y significativas con la EG ($r = 0,929$; $p = 0,0001$), LF ($r = 0,914$; $p = 0,001$), CA ($r = 0,909$; $p = 0,0001$) y DBP ($r = 0,907$; $p = 0,001$) al analizar la correlación entre la LCF con la EG por FUM y el resto de las variables ecográficas utilizadas (gráfica 1). Los resultados del modelo de EG predicho utilizando un modelo de regresión lineal con los valores de la LCF fueron:

EG estimada por LCF = $6,212 + (LCF * 0,427)$.

La gráfica 2 muestra un valor del coeficiente de determinación (r^2) del modelo de 0,863. La diferencia



promedio entre el EG por FUM y el EG obtenido por el modelo fue de más o menos 0,35 semanas (3 días). Se encontró un valor de $r = 0,929$ al realizar la correlación con EG por FUM (gráfica 3). Al evaluar individualmente, los coeficientes de determinación de la LCF fueron inferiores a los de DBP ($r^2 = 0,977$), CA ($r^2 = 0,983$) y LF ($r^2 = 0,980$). Cada uno de estos valores demostró ser estadísticamente significativo con un valor p de 0,0001. Al combinar los cuatro parámetros ecográficos que se estudiaron en el modelo, el resultado fue la siguiente gráfica 4:

$$\text{EG estimada} = 4,623 + ((0,077 * \text{DBP}) + (0,034 * \text{CA}) + (0,154 * \text{LF}) + (0,051 * \text{LCF})).$$

El valor de cálculo de esta ecuación fue 0,984. Se encontró una correlación de 0,992 entre los valores de EG por FUM y los resultados del modelo, lo que fue estadísticamente significativo ($p = 0,0001$). La diferencia máxima entre la EG por FUM y la predicha por el modelo fue de más o menos 0,15 semanas (1 día).

Discussion

Uno de los objetivos más importantes de la ecografía obstétrica es determinar la edad gestacional. Se ha demostrado que la medición precisa de la edad gestacional y el conocimiento del desarrollo fetal son esenciales en los embarazos normales y de alto riesgo (17). Los hallazgos de esta investigación indican que la LCF es un indicador ecográfico útil para predecir la edad gestacional. Además, puede usarse como una medición adicional que mejora la precisión de los parámetros ecográficos actualmente utilizados.

Después del desarrollo, el tórax se compone de doce vértebras torácicas, doce pares de costillas / cartílagos costales y el esternón. La columna vertebral articula cada costilla. En la sección anterior, el esternón se articula con los siete cartílagos costales superiores, los cartílagos del 8 al 10 se articulan con los cartílagos inmediatamente superiores, y las dos últimas costillas flotantes no tienen ninguna articulación anterior (18).

Al final del primer trimestre, comienzan a osificar las costillas y la caja torácica. Las costillas fetales se forman a partir de las apófisis costales mesenquimales de las vértebras torácicas durante la

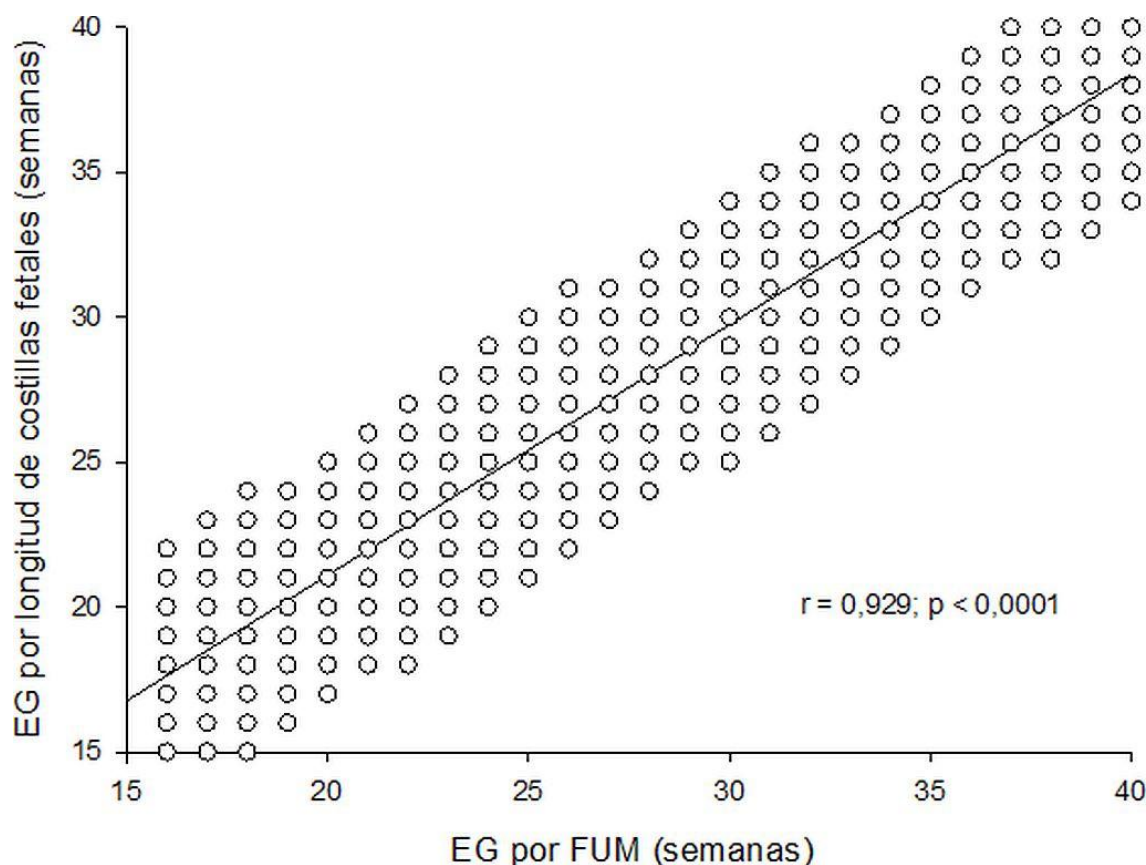


Figura 3. Gráfico del análisis de regresión entre la edad gestacional por fecha de ultima menstruación y longitud de las costillas fetales.

embriogénesis. La condricificación comienza entre las 6 y las 7 semanas, y el aplanamiento de la caja torácica dorsoventral comienza en la octava semana (19). La caja torácica cartilaginosa está completa hacia el final del periodo embrionario y las costillas adoptan la posición horizontal en lugar de la orientación inclinada que se ve en el periodo postnatal. Un centro de osificación primario cerca del ángulo de la costilla aparece al principio del periodo fetal, y la osificación endocranal ocurre principalmente durante el primer trimestre. En la pubertad, aparecen los centros de osificación secundarios. Las costillas cartilaginosas mantienen sus extremos ventrales como cartílagos costales (20).

En el feto, las costillas están orientadas horizontalmente dentro de la cavidad torácica, aunque en los adultos tienen una inclinación inferior. Además, la vista ecográfica muestra que las cuatro cámaras cardíacas fetales o neonatales están en el mismo plano transversal del cuerpo, con el corazón fetal o neonatal en posición horizontal en la cavidad torácica (21). Con el crecimiento, el ápex del corazón se desplaza hacia

abajo y el corazón se coloca en la cavidad torácica en una posición más vertical.

Las costillas individuales se pueden visualizar en imágenes transversales del tórax o abdomen fetal debido a su orientación horizontal durante la vida fetal. Es difícil ver toda la LCF, especialmente la parte proximal a la columna vertebral, en el mismo plano que la parte principal de la costilla. Esto se debe a varios factores, incluida la consistencia cartilaginosa del segmento proximal de la costilla, la sombra del hueso humeral y la ligera inclinación de la costilla misma. Las mediciones utilizadas en esta y otra investigación previa permitieron obtener una imagen axial del tórax fetal al nivel de las cuatro cámaras cardíacas fetales, lo que en este punto sería el cuarto arco costal fetal. Además, la anatomía del tórax transversal de fetos y recién nacidos respalda esta afirmación (22).

La medición de la longitud de las costillas fetales obtenida en este plano se trazó utilizando calibradores electrónicos, que llegaron hasta el borde lateral de la columna vertebral a lo largo de la curvatura de la costilla. En investigaciones anteriores, se propuso

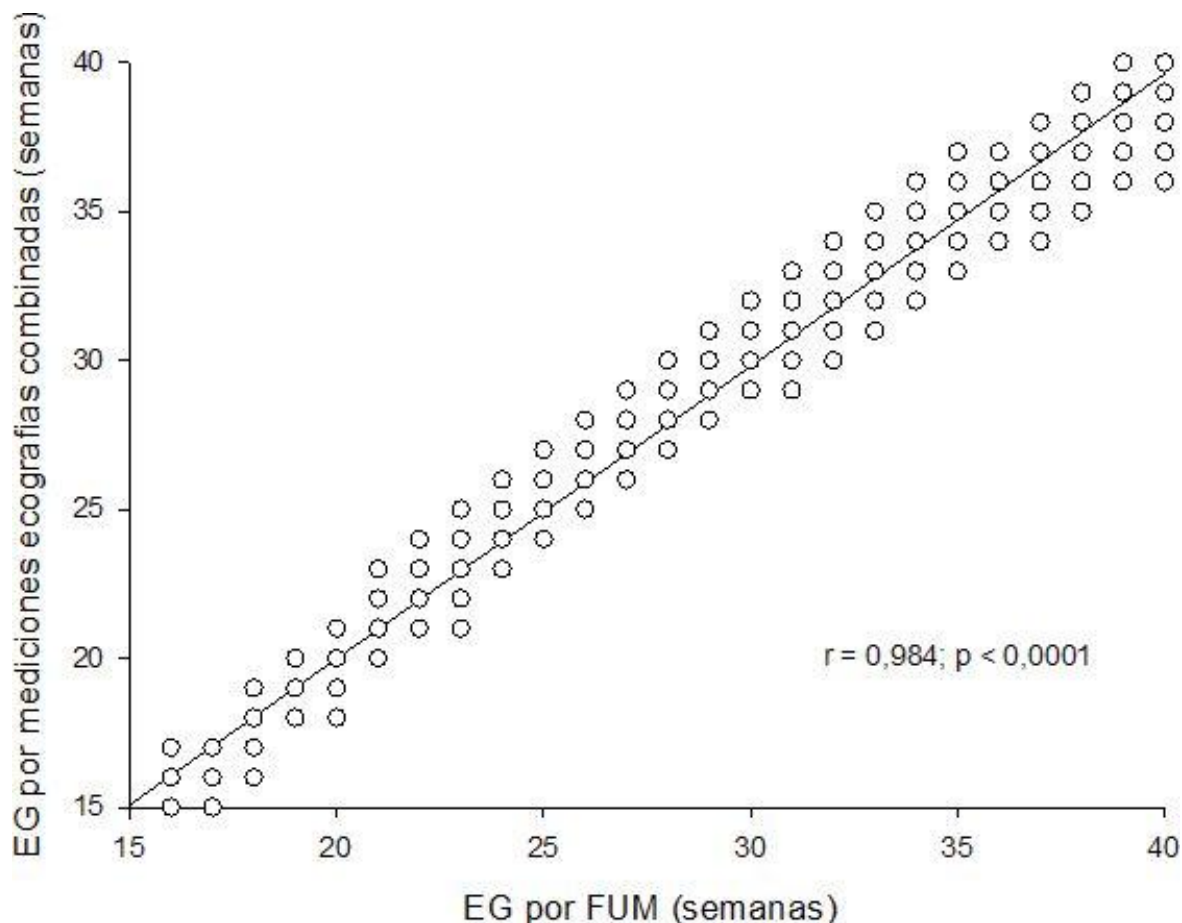


Figura 4. Correlación entre la edad gestacional por fecha de ultima menstruación con edad gestacional predicha por la longitud de las costillas fetales.

este método para medir la longitud de las costillas fetales y fue elegido porque permitía obtener una imagen completa del arco costal (15). Todas las ecografías realizadas después de las 14 semanas de gestación deben incluir una vista transversal del tórax fetal (23).

Un estudio que examinó la edad gestacional a partir de la medición de costillas en fetos muertos. Los investigadores midieron la distancia entre ambos extremos de la costa (cordón costal en lugar de la longitud de los arcos costales) y llegaron a la conclusión de que la longitud corporal y la edad gestacional podían medirse con precisión midiendo varias costillas después del parto (24). El primer estudio con ecografía encontró una correlación significativa entre la edad gestacional y

la LCF ($r = 0,94$; $p < 0,05$). La ecuación de regresión para la edad gestacional en función de la LCF fue $EG = 5,4317 + (LC * 4,3562)$. Sin embargo, los autores no lo recomendaron como un predictor de la edad gestacional porque realizaron solo 257 mediciones (entre 2 y 33 mediciones por semana de gestación) con un error estándar amplio (15). Hasta ahora, este es el segundo estudio que utiliza la LCF para predecir la edad gestacional. Los resultados mostraron valores de correlación similares ($r = 0,929$; $p < 0,05$), pero con más evaluaciones ecográficas (3450 mediciones en 215 embarazadas evaluadas en forma consecutiva durante el segundo y tercer trimestre).

En casos en los que otras mediciones ecográficas pueden ser difíciles de evaluar, la medición

de la LCF puede ser útil. Los fetos con anomalías craneales o la cabeza profundamente encajada en posiciones occipitoanteriores u occipitoposteriores directas pueden dificultar la medición precisa del DBP (17,25,26). Otra medida sencilla y precisa que permite estimar la edad gestacional es la medición de la LF. Sin embargo, obtener una medición fiable puede ser difícil debido a una posición fetal inadecuada o movimientos fetales activos (17,25-27).

También es necesario considerar el efecto acumulativo del crecimiento fetal, que cambia gradualmente estos valores a medida que avanza el embarazo, el cual es otro factor a tener en cuenta. Como resultado, la variabilidad de los parámetros biométricos estándar aumenta hasta alcanzar una variación de siete semanas a término. Por lo tanto, predecir la edad gestacional durante el tercer trimestre teniendo en cuenta DBP, perímetro cefálico, CA y FL son menos precisos (16,27). Es necesario contar con otros criterios que puedan estimar la edad de la gestación en tales situaciones. La LCF puede utilizarse como una herramienta adicional para evaluar el crecimiento fetal y predecir la edad gestacional.

En fetos con displasias esqueléticas, es posible determinar la edad gestacional mediante la visualización y medición de la LCF. La displasia torácica asfixiante, la displasia campomélica y la displasia condroectodérmica son algunas de las variedades de displasia esquelética que están relacionadas con el tórax hipoplásico (28). Una de las principales

características del síndrome de costilla corta-polidactilia es la aparición de costillas cortas y horizontales (29). La medición de la LCF sospechosos de displasia esquelética puede permitir un diagnóstico más preciso y una atención prenatal más efectiva.

Este estudio tiene la ventaja de ser el primero en evaluar la eficacia de las medidas de LCF para predecir el embarazo gestacional utilizando una muestra superior a investigaciones previas. Además, permitió realizar una comparación con otras mediciones ecográficas habituales. Sin embargo, las limitaciones incluyen que se llevó a cabo en una sola institución y los resultados pueden ser difíciles de generalizar a otros entornos y poblaciones. En algunos casos, como fetos muy activos o en posiciones difíciles de ver, también puede ser difícil medir el ultrasonido de LCF. Es necesario esperar o cambiar la posición de la paciente para evitar estos inconvenientes.

En conclusión, los hallazgos de la investigación indican que la medición de la LCF puede ser un método ecográfico adecuado para predecir la edad gestacional. Puede ser muy útil en aquellos casos de fetos cuya edad gestacional es desconocida y para los cuales es difícil obtener parámetros ecográficos tradicionales como el DBP o la LF.

Conflicts of interest

Ninguno que declarar

Referencias

1. Ziogas C, Hillyer J, Saftlas AF, Spracklen CN. Validation of birth certificate and maternal recall of events in labor and delivery with medical records in the Iowa health in pregnancy study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22: 232. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Aris IM, Kleinman KP, Belfort MB, Kaimal A, Oken E. A 2017 US reference for singleton birth weight percentiles using obstetric estimates of gestation. *Pediatrics*. 2019; 144: e20190076. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Wang S, Puggioni G, Wen X. A Bayesian latent class model for predicting gestational age in health administrative data. *Pharm Stat*. 2022; 21: 1199-1218. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Aggarwal N, Sharma GL. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. *Indian J Radiol Imaging*. 2020; 30: 149-155. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Hadlock FP, Kent WR, Loyd JL, Harrist RB, Deter RL, Park SK. An evaluation of two methods for measuring fetal head and body circumferences. *J Ultrasound Med*. 1982; 1: 359-360. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Firoozabadi RD, Ghasemi N, Firoozabadi MD. Sonographic fetal weight estimation using femoral length: Honarvar equation. *Ann Saudi Med*. 2007; 27: 179-182. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Hassan MG. Humeral length versus femur length for estimating fetal age in the third trimester using ultrasound among Saudi fetuses. *J Med Ultrasound*. 2022; 31: 133-136. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Khoury-Collado F, Osho JA, Lamarque MD, Abulafia O. Fetal clavicle length throughout gestation: a nomogram. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: 306-310. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Mhaskar R, Agarwal N, Takkar D, Buckshee K, Anandalakshmi, Deorari A. Fetal foot length--a new parameter for assessment of gestational age. *Int J Gynaecol Obstet*. 1989; 29: 35-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Booncharoen P, Sawaddisan R, Suwanrath C, Geater A. Reference ranges of fetal mandible measurements: Inferior facial angle, jaw index, mandible width/maxilla width ratio and mandible length in Thai fetuses at 15 to 23 weeks of gestation.

- PLoS One. 2022; 17: e0269095. [PubMed] [Google Scholar]
11. Ugur MG, Mustafa A, Ozcan HC, Tepe NB, Kurt H, Akcil E, Gunduz R. Fetal kidney length as a useful adjunct parameter for better determination of gestational age. Saudi Med J. 2016; 37: 533-537. [PubMed] [Google Scholar]
 12. Dilmen G, Turhan NO, Toppare MF, Seçkin N, Öztürk M, Göksin E. Scapula length measurement for assessment of fetal growth and development. Ultrasound Med Biol. 1995; 21: 139-142. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Wiśniewski M, Baumgart M, Grzonkowska M, Szpinda M, Pawlak-Osińska K. Quantitative anatomy of the ulna's shaft primary ossification center in the human fetus. Surg Radiol Anat. 2019; 41: 431-439. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Jaffe R, Santolaya J, Warsof SL. Sonographic measurement of the fetal iliac bone: growth and relation to femur length in assessment of gestational age. Am J Perinatol. 1993; 10: 105-108. [PubMed] [Google Scholar]
 15. Abuhamad AZ, Sedule-Murphy SJ, Kolm P, Youssef H, Warsof SL, Evans AT. Prenatal ultrasonographic fetal rib length measurement: correlation with gestational age. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996; 7: 193-196. [PubMed] [Google Scholar]
 16. Olaleye OA, Olatunji OO, Jimoh KO, Olaleye AO. Bland-Altman plot: Agreement between ultrasound-measured placenta thickness and other biometric parameters in the determination of gestational age. J West Afr Coll Surg. 2022; 12: 46-51. [PubMed] [Google Scholar]
 17. Schwärzler P, Bland JM, Holden D, Campbell S, Ville Y. Sex-specific antenatal reference growth charts for uncomplicated singleton pregnancies at 15-40 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23: 23-29. [PubMed] [Google Scholar]
 18. Pechriggl E, Blumer M, Tubbs RS, Olewnik Ł, Korschake M, Fortély R, Stofferin H, Honis HR, Quinones S, Marañillo E, Sanudo J. Embryology of the abdominal wall and associated malformations-a review. Front Surg. 2022; 9: 891896. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Pasoglou V, Tebache M, Rausin L, Demarche M, Collignon L. Sternal cleft: prenatal multimodality imaging. Pediatr Radiol. 2012; 42: 1014-1016. [PubMed] [Google Scholar]
 20. Xue X, Zhao S, Li K, Zhao B. Intrathoracic rib: rare rib anomaly, review of the literature and proposal for classification. Int J Med Sci. 2021; 18: 3800-3807. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Ganni E, Ho SY, Reddy S, Therrien J, Kearney K, Roche SL, Dimopoulos K, Mertens LL, Bitterman Y, Friedberg MK, Saraf A, Marelli A, Alonso-Gonzalez R. Tetralogy of Fallot across the lifespan: A focus on the right ventricle. CJC Pediatr Congenit Heart Dis. 2023; 2: 283-300. [PubMed] [Google Scholar]
 22. Houyel L, Moreau de Bellaing A, Bonnet D. Heterotaxy: fluctuat nec mergitur. Cardiol Young. 2021; 31: 1200-1201. [PubMed] [Google Scholar]
 23. Glynou A, Galatis D, Christakakou-Fotiadi K, Yalelis V, Varvarigos IE, Antonios K, Angeliki S, Makarios E, Eirini C, Maria K, Nicolaos S. Prenatal ultrasound screening and women's expectations: An original study. Mater Sociomed. 2022; 34: 136-141. [PubMed] [Google Scholar]
 24. Ríos L, Cardoso HF. Age estimation from stages of union of the vertebral epiphyses of the ribs. Am J Phys Anthropol. 2009; 140: 265-274. [PubMed] [Google Scholar]
 25. Loiacono C, Bethune M, Schneider M, Lombardo P. Improving precision of second-trimester biometry. Australas J Ultrasound Med. 2018; 21: 156-160. [PubMed] [Google Scholar]
 26. Napolitano R, Dhami J, Ohuma EO, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. BJOG. 2014; 121: 556-565. [PubMed] [Google Scholar]
 27. Dudley NJ, Jindal S, Varley H. An evaluation of systematic and random errors in ultrasound estimated fetal weight during serial ultrasound. Ultrasound. 2023; 31: 259-265. [PubMed] [Google Scholar]
 28. Başgöl Yiğiter A, Gündücü N, Kavak ZN, Işçi H, Elçioğlu N. A short rib polydactyly syndrome overlapping both lethal and nonlethal types. Genet Couns. 2012; 23: 231-237. [PubMed] [Google Scholar]
 29. Fang Y, Li S, Yu D. Genetic analysis and prenatal diagnosis of short-rib thoracic

dysplasia 3 with or without polydactyly caused by compound heterozygous variants of DYNC2H1 gene in four Chinese families. Front Genet. 2023; 14: 1075187. [PubMed] [Google Scholar]

How to cite this article. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, Rondón-Tapia M, Sarmiento-Piña M, Briceño-Pérez C. Utilidad de la medición de la longitud de las costillas fetales como predictor de la edad gestacional. *Avan Biomed* 2024; 13: 153-61



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/4HN944Vu>

Age determination with radio morphometric investigation employing orthopantomography and mandibular morphometrics - An original research.

(Determinación de la edad mediante investigación radiomorfométrica empleando ortopantomografía y morfometría mandibular: Una investigación original)

Vidhya Selvaraj¹, Vaishnavi Srinivasan², D Swathi¹, Naga Naveena N², Annie Evangelin¹, Malabika Shil¹.

¹ Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics sri Venkateswara Dental college and hospital, thalambur, Chennai, India

² Department of Oral Pathology, Government Dental College and Hospital, Hyderabad, India

³ Department of Oral Medicine and Radiology, Sri Ramakrishna Dental College and Hospital, Coimbatore, India

⁴ Department of Oral and Maxillofacial Pathology, SCB Dental College And Hospital, Cuttack Odisha, India

⁵ Department Oral & Maxillofacial Surgeon Consultant at Scudder Memorial Hospital- Ranipet, India

⁶ Department Oral and Maxillofacial Radiologist, Nidaan Diagnostic centre, Pune, Maharashtra, India

Received: 26th December 2024.

Accepted: 20th March 2025.

Online publication: 4th April 2025

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(24)130017-O

Abstract(english)

Mandible is a thick, dimorphic bone that is remarkably well-preserved might help in morphometric analysis, structural changes related to age and sex and forensic age determination. The main aim was to evaluate the accuracy of the mandibular radio morphometric parameters for age estimation in the South Indian population utilizing digital over-the-glass age gauges, as well as their association with chronological age. Minimal correlation was observed between gonial angle and age, ramus breadth and age whereas moderate correlation was observed between bicondylar/bigonial width and age. Moderate-to-high correlation observed between condylion gonion/coronoid gonion length with age. Important indicators for age estimation include the bigonial breadth, bicondylar width, and coronoid, or gonion length. As such, the morphometric analysis of the mandible might be useful in forensic odontology..

Keywords(english)

Age, mandible, forensic, odontology, orthopantomogram

Resumen(español)

La mandíbula es un hueso grueso y dimórfico, notablemente bien conservado, que podría ser útil en el análisis morfométrico, los cambios estructurales relacionados con la edad y el sexo, y la determinación de la edad forense. El objetivo principal fue

✉ **Autor de correspondencia:** Dr.Karthik Shunmugavelu, Assistant Professor / Consultant Dental Surgeon / Consultant Oral and Maxillofacial Pathologist, Department of Dentistry/Oral and Maxillofacial Pathology, PSP medical college hospital and research institute Tambaram Kanchipuram main road Oragadam Panruti Kanchipuram district Tamilnadu 631604. Mobile 0091-9789885622/9840023697. <https://orcid.org/0000-0001-7562-8802>.

evaluar la precisión de los parámetros radiomorfométricos mandibulares para la estimación de la edad en la población del sur de la India utilizando medidores de edad digitales sobre vidrio, así como su asociación con la edad cronológica. Se observó una correlación mínima entre el ángulo gonial y la anchura de la rama, mientras que se observó una correlación moderada entre la anchura bicondílea/bigonial y la edad. Se observó una correlación moderada-alta entre la longitud del gonión condilion/coronoides y la edad. Indicadores importantes para la estimación de la edad incluyen la anchura bigonial, la anchura bicondílea y la longitud de la coronoides. Por lo tanto, el análisis morfométrico de la mandíbula podría ser útil en odontología forense.

Palabras clave(español)

Edad, mandíbula, odontología forense, ortopantomografía

Introduction

Determining age in the forensics profession in situations involving mass disasters, law enforcement, medicine, criminality and the identification of unidentified victim bodies is critical. Regarding living individuals, issues relating to legal age, including criminal activity, licenses, visa applications, pension plans, etc , age can be ascertained by skeletal, dental, chronological, biological, psychological, physiological, and mental variables (1). In legal circumstances, an individual's skeletal and dental ages are ascertained when their chronological age is uncertain. Age estimation differs for paediatric-adolescence and adult population. In paediatric-adolescence population, radiographical methods involve atlas, incremental staging and mandibular morphometrics whereas secondary method is of biochemical nature. In adult population, three methods are of morphological, radiographical and biochemical. Mandible is a thick, dimorphic bone that is remarkably well-preserved might help in morphometric analysis, structural changes related to age and sex and forensic age determination. Mandibular structures can be easily evaluated with the commonly used, non-invasive panoramic radiography technique (2). Maximum ramus breadth is the distance between the angle of the jaw and the most posterior point on the condyle, as well as the most anterior point on the mandibular ramus. The minimum ramus width is the smallest ramus diameter, both anterior and posterior. Gonial angle is the intersection of two lines among which one tangential to the posterior border of the ramus and the condyle, and the other tangential to the lower border of the mandibular body and the most inferior point at the angle.

Minimum width of ramus refers to the region in ramus with the smallest anterior-posterior diameter (3).

Materials and methods

The main aim was to evaluate the accuracy of the mandibular radio morphometric parameters for age estimation in the South Indian population utilizing digital orthopantomogram, as well as their association with chronological age. And also to measure gonial angle, maximum ramus breadth, minimum ramus breadth, bicondylar width, bigonial width, condylion-gonion length and coronoid-gonion length. The Institutional Ethics Committee granted authorization for our dental college to conduct the current retrospective radio morphometric investigation.

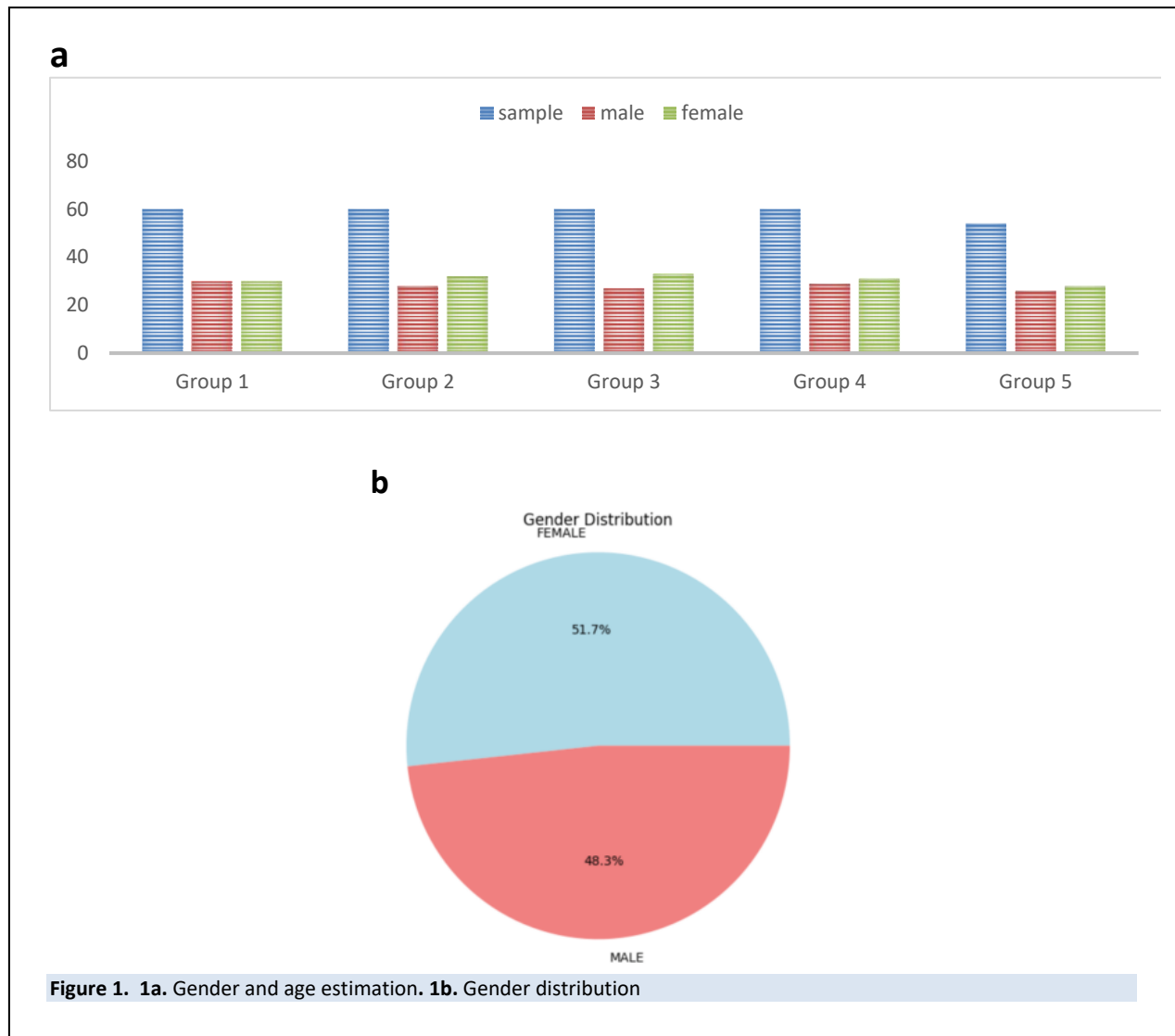
For analysis, panoramic radiographs of the patients documented between September 2022 and June 2023 were retrieved from the department's records. G power statistics were used to determine the sample size, and 294 OPGs between the ages of 5 and 70 were included in the research. High-quality panoramic pictures excellent resolution and contrast for the structures. Either totally or partly missing teeth were included. Existence of a pathological lesion, fracture, or mandibular deformity.

Bone plates and splinting were excluded.

Resultados

Details regarding gender and age estimation is mentioned below, **Group1:** Ages 5 to 19 (30 males and 30 females in the sample). **Group2:** Ages 20 to 29 (60 sample, 28 men and 32 women). **Group 3:** 30-39 years old (25 men and 33 women in the sample of 60). **Group 4:** 60 sample people, 29 men and 31 women, aged 40 to 49. **Group 5:** Ages 50–70 (26 males and 28 females out of 54 sample members) (figure 1a and 1b) .

Python was used for statistical analysis. The research subjects' descriptive data were reported as minimum, maximum, mean, and standard deviation (SD) for each parameter (Figure 2).



Minimal correlation was observed between gonial angle and age, ramus breadth and age whereas moderate correlation was observed between bicondylar/bigonial width and age. Moderate-to-high correlation observed between condylion gonion/coronoid gonion length with age (Figure 3).

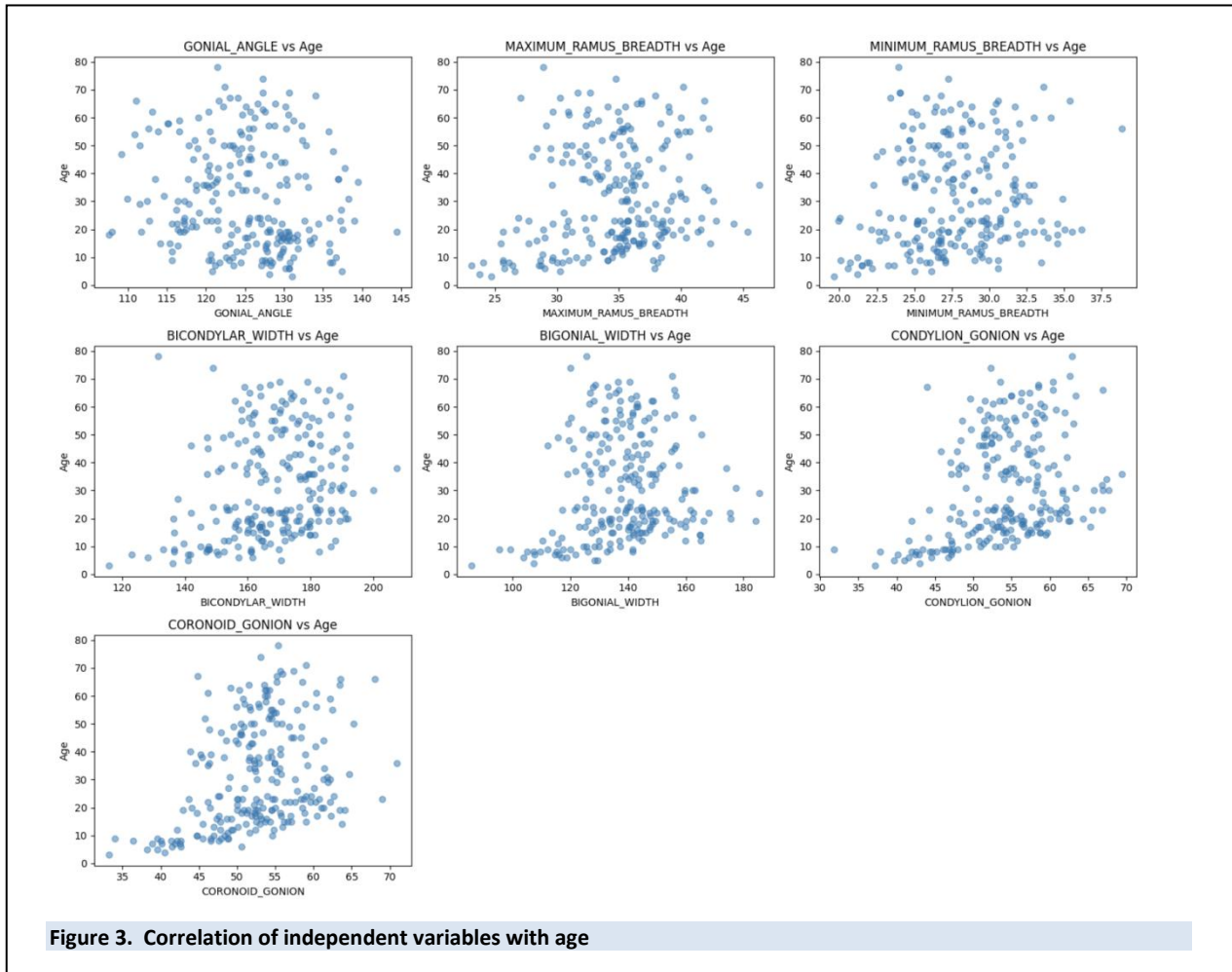
The study employed the stepwise regression technique to identify important age factors.

Significant variables that enable age prediction were bicondylar width, bigonial width, and coronoid gonion length

Summary Statistics:

	AGE	GONIAL_ANGLE	MAXIMUM_RAMUS_BREADTH	MINIMUM_RAMUS_BREADTH \	BICONDYLAR_WIDTH	BIGONIAL_WIDTH	CONDYLION_GONI
count	294.000000	294.000000	294.000000	294.000000	294.000000	294.000000	294.000000
mean	31.013605	125.076156	35.058061	27.977925	169.446633	139.672517	54.4316
std	18.131483	7.106388	4.269407	3.484636	15.627625	15.843234	6.2998
min	3.000000	107.540000	23.090000	19.620000	115.750000	85.600000	31.7800
25%	17.000000	120.357500	32.392500	25.512500	160.200000	128.782500	50.9425
50%	24.000000	125.300000	35.250000	27.800000	171.045000	140.780000	54.6600
75%	46.000000	129.877500	37.925000	30.420000	180.982500	149.435000	58.4625
max	78.000000	149.860000	46.340000	39.060000	207.500000	185.540000	74.6200

Figure 2. Relationship between age and gonial angle, maximum - minimum breadth of ramus, bicondylar width, bigonial width, condyle-gonion aspect



Regression equation - $AGE = -9.77 + (0.688 * BICONDYLAR\ WIDTH) + (-0.548 * BIGONIAL\ WIDTH) + (0.823 * CORONOID-GONION\ LENGTH)$ (figure 4)

Discussion

The ramus and mandibular condyle are reliable indicators of age. As these structures develop, they vary morphologically, and the pace at which they grow varies with age and gender. Several studies have demonstrated the differentiability of these radio-morphometric indices as age markers (4). Coronoid ramus height has been found to be a better predictor of age than condylar height in several of the studies. Age estimates are helpful in organizing victims of catastrophic tragedies based on comparable ages. The age at which a person is deemed to have attained adulthood and proclaimed themselves to be a full member of the legal community is known as the age of majority (5,6). When determining the post-mortem. For

refugees who enter the country without legitimate identity documents and who want to enjoy civil rights and/or social benefits in a modern society; they could also require age verification. While verifying the age of individuals who are hesitant to reveal their age, such as immigrants and people with criminal records. As verification of age for the purpose of receiving retirement benefits (7,8).

Important indicators for age estimation include the bigonial breadth, bicondylar width, and coronoid, or gonion length. As such, the morphometric analysis of the mandible might be useful in forensic odontology. More studies with larger sample sizes and individuals with different bone types are needed.

```

=====
                        OLS Regression Results
=====
Dep. Variable:          AGE      R-squared:                0.215
Model:                  OLS      Adj. R-squared:           0.190
Method:                  Least Squares      F-statistic:            8.858
Date:                    Thu, 14 Sep 2023    Prob (F-statistic):      1.24e-09
Time:                    18:42:04      Log-Likelihood:          -992.42
No. Observations:        235      AIC:                     2001.
Df Residuals:            227      BIC:                     2029.
Df Model:                 7
Covariance Type:         nonrobust
=====
                        coef      std err      t      P>|t|      [0.025      0.975]
-----
const                    -9.7710      32.535      -0.300      0.764      -73.880      54.339
GONIAL_ANGLE             -0.2454      0.204      -1.204      0.230      -0.647      0.156
MAXIMUM_RAMUS_BREADTH    -0.5940      0.487      -1.219      0.224      -1.555      0.367
MINIMUM_RAMUS_BREADTH    -0.6326      0.579      -1.092      0.276      -1.774      0.509
BICONDYLAR_WIDTH         0.6883      0.147      4.678      0.000      0.398      0.978
BIGONIAL_WIDTH           -0.5479      0.132      -4.155      0.000      -0.808      -0.288
CONDYLION_GONION         0.5015      0.347      1.447      0.149      -0.181      1.184
CORONOID_GONION          0.8237      0.368      2.241      0.026      0.099      1.548
=====
Omnibus:                 17.621      Durbin-Watson:           1.963
Prob(Omnibus):           0.000      Jarque-Bera (JB):        16.199
Skew:                    0.575      Prob(JB):                 0.000304
Kurtosis:                2.425      Cond. No.                 7.91e+03
=====

R-squared: 0.2145436169098962
Significant Variables:
['BICONDYLAR_WIDTH', 'BIGONIAL_WIDTH', 'CORONOID_GONION']
Coefficients:
const                    -9.770980
GONIAL_ANGLE            -0.245372
MAXIMUM_RAMUS_BREADTH   -0.594041
MINIMUM_RAMUS_BREADTH   -0.632634
BICONDYLAR_WIDTH         0.688305
BIGONIAL_WIDTH           -0.547919
CONDYLION_GONION         0.501493
CORONOID_GONION          0.823739

```

Figure 4. Age prediction by linear regression

Conflicts of interest

None to declare

Referencias

- Chole RH, Patil RN, Balsaraf Chole S, Gondivkar S, Gadibail AR, Yuwanati MB. Association of mandible anatomy with age, gender, and dental status: A radiographic study. ISRN radiology. 2013;2013. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Leversha J, McKeough G, Myrteza A, Skjellrup-Wakefiled H, Welsh J, Sholapurkar A. Age and gender correlation of gonial angle, ramus height and bigonial width in dentate subjects in a dental school in Far North Queensland. J Clin Exp Dent. 2016; 8:e49-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Abu-Taleb NS, El Beshlawy DM. Mandibular ramus and gonial angle measurements as predictors of sex and age in an Egyptian population sample: A digital panoramic study. J Forensic Res. 2015. [\[Google Scholar\]](#)
- Upadhyay RB, Upadhyay J, Agrawal P, Rao NN. Analysis of gonial angle in relation to age, gender, and dentition status by radiological and anthropometric methods. J Forensic Dent Sci. 2012; 4: 29-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Muskaan A, Sarkar S. Mandible-An indicator for age and sex determination using digital orthopantomogram. Scholars J Dent Sci. 2015; 2:82-95.
- Al-Shamout R, Ammouh M, Alrbata R, Al-Hababha A. Age and gender differences in gonial angle, ramus height and bigonial width in dentate subjects. Pakistan Oral & Dental Journal. 2012 Jun 1;32(1).

7. Behl AB, Grewal S, Bajaj K, Baweja PS, Kaur G, Kataria P. Mandibular ramus and gonial angle— Identification tool in age estimation and sex determination: A digital panoramic radiographic study in north indian population. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. 2020;32: 31. [\[Google Scholar\]](#)
8. Poongodi V, Kanmani R, Anandi MS, Krithika CL, Kannan A, Raghuram PH. Prediction of age and gender using digital radiographic method: A retrospective study. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7 (Suppl 2): S504-8. doi: 10.4103/0975-7406.163518. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

How to cite this article. Vidhya S, Vaishnavi S, D Swathi, Naga Naveena N, Annie E, Malabika S. Age determination with radio morphometric investigation employing orthopantomography and mandibular morphometrics - An original research. *Avan Biomed* 2024; 13: 162-7



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/pgiOn0yz>

Plasmocitoma extramedular de localización esplénica (*Extramedullary plasmacytoma of splenic location*)

Amelia Hernández-Seijas¹, Duly Torres-Cepeda², Eduardo Reyna-Villasmil³✉

¹ Cirugía general. Servicio de Cirugía General. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela

² Ciencias Médicas. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela

³ Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 18 de Agosto de 2024.

Aceptado: 19 de Enero de 2025.

Publicado online: 20 de Marzo de 2025.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(24)130018-CC

Resumen(español)

La proliferación monoclonal de células plasmáticas en órganos o tejidos fuera de la médula ósea es una característica de un tipo raro de tumor denominado plasmocitoma extramedular. Lo experimentan los linfocitos B y está presente en todos los tejidos y órganos extramedulares del cuerpo. Los plasmocitomas extramedulares suelen encontrarse en la cabeza y el cuello, mientras que los del bazo son relativamente infrecuentes. La resección quirúrgica es necesaria para los tumores que aparecen fuera de la zona de la cabeza y el cuello con márgenes claros. Para garantizar la supervivencia a largo plazo, la vigilancia rutinaria es fundamental para controlar la progresión a enfermedad sistémica, como el mieloma múltiple. Presentamos un caso de plasmocitoma extramedular localizado en el bazo de una paciente de 71 años que presentaba dolor episódico leve en la región lumbar desde hacía 3 meses. La tomografía computarizada con contraste mostró una lesión solitaria bien definida en el bazo. La exploración quirúrgica reveló un bazo agrandado con múltiples nódulos tumorales de aspecto linfomatoso, lo que condujo a una esplenectomía total. El examen anatomopatológico del bazo confirmó el diagnóstico de plasmocitoma extramedular. Los estudios hematológicos descartaron un mieloma múltiple por celularidad normal de la médula ósea.

Palabras clave(español)

Plasmocitoma extramedular, Bazo; Células plasmáticas; Tumor de células plasmáticas.

Abstract(english)

Monoclonal proliferation of plasma cells in organs or tissues outside the bone marrow is a characteristic of a rare type of tumor called extramedullary plasmacytoma. It is experienced by B lymphocytes and is present in all extramedullary tissues and organs of the body. Extramedullary plasmacytomas are usually found in the head and neck, while those in the spleen are relatively uncommon. Surgical resection is necessary for tumors that appear outside the head and neck area with clear margins. To ensure long-term survival, routine surveillance is critical to monitor for progression to systemic disease, such as multiple myeloma. We present a case of extramedullary plasmacytoma of splenic location in a 71-year-old female patient who presented with episodic mild pain in the lumbar region for the past 3 months. Contrast computed tomography showed a well-defined solitary lesion in the spleen. Surgical exploration revealed an enlarged spleen with multiple tumor nodules with a lymphomatous appearance, leading to a total splenectomy. Anatomopathological examination of the spleen

confirmed the diagnosis of extramedullary plasmacytoma. Hematologic studies ruled out multiple myeloma with normal bone marrow cellularity.

Keywords(english)

Extramedullary plasmacytoma; Spleen; Plasma cells; plasma cell tumor.

Introducción

Las neoplasias de células plasmáticas se clasifican en cuatro grupos principales: mieloma múltiple, leucemias de células plasmáticas, plasmocitoma óseo y plasmocitoma extramedular (PEM) (1). Este último, una neoplasia infrecuente, se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas en tejidos fuera de la médula ósea. Originándose en la transformación maligna de linfocitos B, el PEM puede manifestarse como un tumor solitario en cualquier órgano o tejido, sin evidencia de enfermedad diseminada (2).

Los PEM representan aproximadamente 3% - 4% de todas las neoplasias de células plasmáticas (3). La región rinofaríngea, nasal y de los senos paranasales es la localización primaria más común, representando aproximadamente el 60% de los casos. Otras localizaciones menos frecuentes incluyen el tracto gastrointestinal, pulmón, mamas, testículos y piel (4). La afectación esplénica es extremadamente rara, con menos de 5 casos reportados en la literatura (5, 6). Se

presenta un caso de plasmocitoma extramedular de localización esplénica.

Caso clínico

Paciente femenina de 71 años que consultó por presentar dolor episódico en región lumbar de leve intensidad desde hace 3 meses. La paciente negaba náuseas, disnea, fiebre, dolor abdominal o irradiación. Refería diagnóstico de hipertensión arterial tratada con olmesartán medoxomilo / amlodipino. Los antecedentes quirúrgicos no eran destacables. Negaba antecedentes personales y familiares de neoplasias, mieloma múltiple u otras enfermedades relevantes.

La paciente presentaba buen estado general y estaba hemodinámicamente estable. No se identificaron hallazgos destables durante el examen físico. La palpación abdominal, el tacto

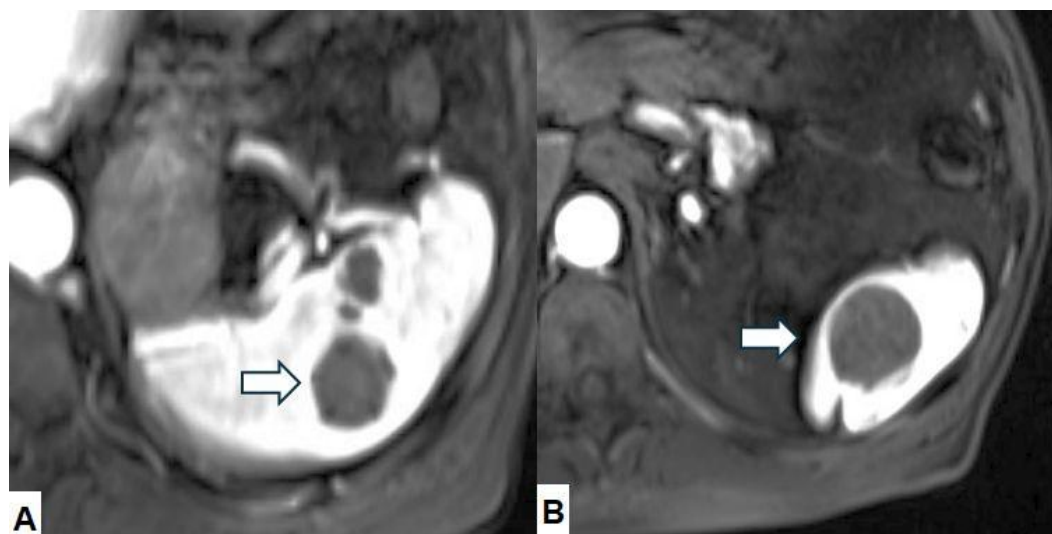


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética del bazo. A) y B) Las flechas señalan la tumoración dentro del parénquima esplénico.

vaginal y rectal fueron normales. La puño-percusión fue negativa.

Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina 12.8 g/dL, hematocrito 38.1%, plaquetas 267.000/ μ L, leucocitos 8.550/ μ L (con diferencial: neutrófilos 66%, linfocitos 25%, monocitos 6% y eosinófilos 1%), glucosa 98 mg/dL, proteína C reactiva 30 mg/L, velocidad de sedimentación globular 25 mm/h, creatinina 0.9 mg/dL. Las pruebas de función hepática y renal, el análisis de orina, así como los niveles de creatinina, calcio y ácido úrico se encontraban dentro de los límites normales. Los marcadores tumorales (CEA, alfa-fetoproteína, CA 19-9 y CA 125) resultaron negativos. La búsqueda de proteína de Bence Jones en orina fue negativa. Se cuantificaron además ferritina (170 ng/mL), albúmina (4.0 g/dL), IgG (1310 mg/dL), IgM (60 mg/dL), proteínas totales (6.8 g/dL) y β 2-microglobulina (2.4 mg/L), encontrándose todos dentro de los rangos de referencia.

La ecografía abdominal reveló una tumoración redondeada, heterogénea y de baja ecogenicidad, de aproximadamente 4 x 3 centímetros, localizada en el parénquima esplénico. La tomografía computarizada contrastada confirmó el aumento de tamaño del bazo y demostró una lesión solitaria, bien delimitada, de 4 centímetros de diámetro, en su interior. Esta lesión presentaba áreas de necrosis y quistes, sin captación de contraste. No se identificaron metástasis a distancia ni adenopatías

regionales. La tomografía computarizada de tórax fue negativa para lesiones pulmonares o mediastínicas. Ante estos hallazgos, se decidió realizar una laparotomía exploradora.

La exploración quirúrgica reveló un bazo aumentado de tamaño con múltiples nódulos tumorales de aspecto linfomatoso, infiltrando de forma difusa el parénquima esplénico. Se procedió a realizar una esplenectomía total. Los márgenes quirúrgicos fueron libres de tumor y no se observó afectación de estructuras adyacentes.

El estudio anatomopatológico del bazo esplenectomizado reveló un órgano aumentado de tamaño y de consistencia blanda. Macroscópicamente, destacaba una lesión nodular en la cápsula esplénica. La microscopía mostró una infiltración difusa del parénquima esplénico por células plasmáticas atípicas, caracterizadas por núcleos excéntricos, escaso pleomorfismo y presencia de células binucleadas con nucléolos prominentes. Se observó además una marcada eosinofilia. La inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico de PEM de localización esplénica, demostrando positividad para CD138, CD56 y CD79a, y negatividad para CD20 y CD19 (figura 2). Además, se observó restricción ligera de cadena λ .

Posteriormente, el estudio hematológico descartó mieloma múltiple, evidenciando un mapa óseo sin lesiones líticas, niveles de calcio sérico normales, función renal preservada y ausencia de anemia. El aspirado y la biopsia de médula ósea

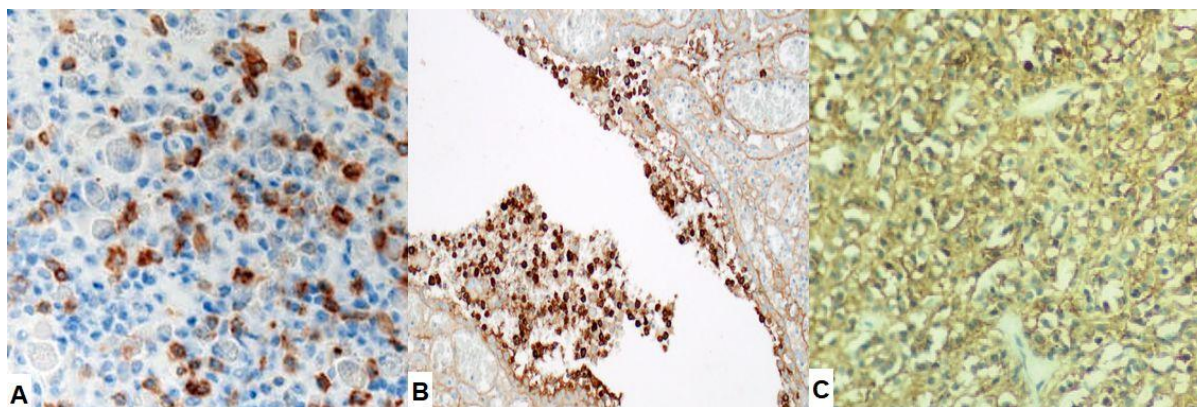


Figura 2. Imágenes de histopatología del plasmocitoma extramedular esplénico. A) Infiltrado difuso de células inflamatorias y plasmáticas atípicas bien diferenciadas con núcleos excéntricos y ligero polimorfismo nuclear (Coloración hematoxilina-eosina, 100X). B) Inmunohistoquímica que muestra células neoplásicas con tinción positiva a CD56. C) Células neoplásicas que muestran positividad difusa a la tinción CD138.

mostraron una celularidad normocelular, sin evidencia de discrasia plasmocitaria, con un porcentaje de plasmocitos inferior al 2%. La electroforesis de proteínas séricas reveló un pico monoclonal de IgM-Kappa de 0,95 g/dL, con niveles normales de IgA e IgG. La relación de cadenas ligeras libres séricas fue de 2,96.

La paciente ha mostrado una evolución clínica satisfactoria desde la cirugía, sin presentar complicaciones postoperatorias ni signos de progresión de la enfermedad durante los últimos dos años de seguimiento.

Discusión

Los PEM se originan a partir de la proliferación clonal de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas monoclonales. Con mayor frecuencia, estos tumores se desarrollan en tejidos linfoides, localizándose predominantemente en la cabeza y el cuello, especialmente en los senos nasales y la faringe (75%). Otras localizaciones menos frecuentes incluyen ganglios linfáticos (6%), tracto respiratorio inferior (4%), tiroides (3%), testículos (1%) y otros sitios (4%) (7). Dada la baja incidencia y la variedad de localizaciones, el diagnóstico y tratamiento de estos tumores pueden resultar complejos. Por tanto, un seguimiento estrecho es crucial para detectar precozmente recidivas o progresión de la enfermedad.

Los PEM presenta una mayor incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida, con una ligera predilección por el sexo masculino (8). La localización preferente de estos tumores en tejidos blandos sugiere que alteraciones en las moléculas de adhesión celular podrían desempeñar un papel fundamental en su patogénesis, facilitando la diseminación de las células plasmáticas desde la médula ósea hacia sitios ectópicos (9).

La sintomatología de los PEM esplénico es variable y, en muchos casos, inespecífica. Los pacientes pueden presentar desde ausencia de síntomas hasta manifestaciones como anorexia, hemorragia y dolor abdominal. Esta amplia gama de presentaciones clínicas dificulta el diagnóstico. Dado que el mieloma múltiple es la principal causa

de mortalidad en pacientes con neoplasias de células plasmáticas, es fundamental descartar este diagnóstico mediante biopsia de médula ósea y electroforesis de proteínas (6).

La identificación de los PEM mediante tomografía computarizada puede resultar compleja debido a la falta de hallazgos patognomónicos. La mayoría de las lesiones presentan una atenuación similar al tejido normal (isodensas), con contornos bien definidos y realce homogéneo tras la administración de contraste. Ocasionalmente, en tumores de mayor tamaño, se pueden observar áreas hipodensas sin realce, lo que sugiere necrosis tumoral (6).

El diagnóstico definitivo de los PEM se basa en hallazgos histopatológicos que evidencian un tumor compuesto por células plasmáticas neoplásicas en un sitio extramedular. Estas células plasmáticas presentan características morfológicas típicas, como núcleos excéntricos (en "rueda de carreta") y un citoplasma basófilo abundante. Además, para establecer el diagnóstico, es esencial excluir la presencia de un mieloma múltiple o de un porcentaje significativo de células plasmáticas en la médula ósea (superior al 5%), así como la ausencia de lesiones óseas líticas, hipercalcemia, insuficiencia renal y una concentración sérica elevada de proteína M (aunque puede estar presente en niveles bajos en hasta un 25% de los casos) (10,11). El estudio inmunohistoquímico confirma la naturaleza monoclonal del tumor, mostrando una intensa positividad para CD138 y una restricción de cadenas ligeras kappa (12).

Ante una tumoración esplénica grande y solitaria, el diagnóstico diferencial debe incluir tumores malignos como linfangioma, hemangiosarcoma, linfoma, metástasis y absceso (13). Aunque menos frecuente, los PEM deben considerarse en el diagnóstico diferencial, especialmente en ausencia de manifestaciones sistémicas características del mieloma múltiple, como lesiones óseas líticas, hipercalcemia, anemia o insuficiencia renal (14).

Los PEM son neoplasias malignas localizadas de bajo grado. Dada su rareza, los esquemas terapéuticos son variados. La resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección

para tumores localizados fuera de la cabeza y el cuello, siempre que se obtengan márgenes quirúrgicos adecuados. En casos de márgenes positivos o resección incompleta, puede considerarse la radioterapia adyuvante debido a la radiosensibilidad de estos tumores (10). La quimioterapia adyuvante, por su parte, no ha demostrado beneficio en el tratamiento o prevención de la progresión a mieloma múltiple (11). La recurrencia, cuando ocurre, suele ser local o regional, manifestándose generalmente después de 2-3 años de seguimiento. La metástasis a distancia es un evento infrecuente (10).

Los factores pronósticos de progresión a enfermedad sistémica incluyen el tamaño tumoral, la persistencia de proteína monoclonal tras el tratamiento y las alteraciones en las cadenas ligeras libres (11). Los plasmocitomas solitarios, tanto óseos como extramedulares, presentan un riesgo significativo de transformarse en mieloma múltiple, con tasas de transformación a los diez años del 50% y 30%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia a cinco años tras esta progresión es superior en los pacientes con

PEM (100%) en comparación con aquellos con plasmocitoma solitario óseo (33%) (15). La evidencia sobre el impacto del tratamiento (cirugía sola o combinada con radioterapia) en la progresión a mieloma múltiple es limitada (11). Se recomiendan controles periódicos con hemograma completo, electroforesis de proteínas y determinación de cadenas ligeras libres para la detección precoz de recurrencias (15).

En conclusión, los PEM con localización esplénica son neoplasias raras que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones esplénicas. El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio histopatológico de una muestra del tejido tumoral. Debido al riesgo de recurrencia o progresión a mieloma múltiple, se recomienda un seguimiento clínico estrecho y personalizado para cada paciente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

- Holler A, Cicha I, Eckstein M, Haderlein M, Pöttler M, Rappl A, Iro H, Alexiou C. Extramedullary plasmacytoma: Tumor occurrence and therapeutic concepts-A follow-up. *Cancer Med*. 2022; 11: 4743-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Gupte A, Sasidharan A, Dutta D, Anoop R. Extramedullary plasmacytoma of the larynx - Case report. *J Cancer Res Ther*. 2024; 20: 493-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Zhang J, Ding D, Sun J, Zhang H, Dai Y, Li X, Ma X, Li X, Wu Y. A case report of multiple extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101: e32203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Zhu X, Wang L, Zhu Y, Diao W, Li W, Gao Z, Chen X. Extramedullary Plasmacytoma: Long-Term Clinical Outcomes in a Single-Center in China and Literature Review. *Ear Nose Throat J*. 2021; 100:227-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Colović MD, Janković GM, Colović RB, Martinović-Cemerikić VM. Non-secretory solitary plasmacytoma of the spleen. *Med Oncol*. 1998; 15: 286-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Wang Y, Yang L, Qian ZH, Zhu XL, Yu RS. Computed tomography findings of a solitary extramedullary plasmacytoma of the spleen: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2015; 9: 219-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Boehler C, Ozgur H, Le C, Rogers S. Extramedullary plasmacytoma of the maxillary sinuses in a patient with multiple myeloma. *OTO Open*. 2024; 8: e144. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Palavani LB, Bapat A, Batista S, Mendes JP, Oliveira LB, Bertani R. Extramedullary intracranial plasmacytomas: A systematic review of literature. *Asian J Neurosurg*. 2024; 19: 137-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ding H, Mo ZQ, Xu H, Zhang YM, Yuan WZ, Zeng ZS. CT and MRI findings of solitary extramedullary plasmacytoma: A series of ten case reports and review of literature. *Curr Med Imaging*. 2023; 19: 1308-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 895765. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Wang J, Jiang L, Ma X, Li T, Liu H, Chen X, Li S. Case report: Solitary extramedullary plasmacytoma in the cervix misdiagnosed as cervical cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 685070. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kusunoki T, Wada R. Case with translating to multiple myeloma at 8 years after radiation therapy for extramedullary plasmacytoma of the larynx. *BMJ Case Rep*. 2024; 17: e256747. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Damouny M, Mansour S, Khuri S. Primary Angiosarcoma of the Spleen: An Aggressive Neoplasm. *World J Oncol*. 2022; 13: 337-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Wiebe N, Sangle N, McGee J. Extramedullary plasmacytoma of the

uterine cervix arising in an asymptomatic 46-year-old female. Gynecol Oncol Rep. 2022; 44: 101087. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

15. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, Touzeau C, Abildgaard N, Terpos E, Heusschen R, Ocio E, Delforge M, Sezer O, Beksac M, Ludwig H, Merlini G, Moreau P, Zweegman S, Engelhardt M, Rosiñol L. Diagnosis, treatment, and

response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018; 11: 10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo:
Hernández-Seijas A, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil E. Plasmocitoma extramedular de localización esplénica. *Avan Biomed.* 2024; 13: 168-73



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/Hm23MNiJ>.

Exploring a Rare Case of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: A Detailed Case Report

(Análisis de un caso raro de síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular: Informe detallado del caso)

Ajitha R¹✉, Ganesh MT², Sushmitha S¹

¹ Department of Pathology, Sree Balaji Medical College and Hospital, BIHER, Chromepet, Chennai- 600044, Tamil Nadu, India

² Department of Orthopedics, Sree Balaji Medical College and Hospital, BIHER, Chromepet, Chennai- 600044, Tamil Nadu, India.

Received: 22 January 2025.

Accepted: 20 March 2025.

Online publication: 28 de Marzo de 2025.

[Case Report]

PII: S2477-9369(24)130019-CC

Abstract(english)

This syndrome is associated with mutations in the CDC73 gene, which encodes the tumor suppressor protein parafibromin. Patients typically present with symptoms in late adolescence or early adulthood, including jaw swelling, hypercalcemia, and renal complications. Early diagnosis is crucial for effective management and surveillance, as the syndrome carries a significant risk of malignancy. This syndrome is both clinically and genetically different from other endocrine neoplasia syndromes and seems to be caused by mutations in a gene associated with endocrine tumors, known as "HRPT2." This article highlights the clinical features, genetic basis, diagnostic criteria, and management strategies for HPT-JT, emphasizes the importance of genetic counseling and regular monitoring for affected individuals and their families. We seek to raise awareness among healthcare providers about this rare but significant differential diagnosis through a detailed case report and a comprehensive review of the literature.

Keywords(english)

Hyperparathyroidism, Jaw neoplasms, Ossifying Fibroma, Tumor suppressor, Mutation, genetic.

Resumen(español)

Este síndrome se asocia a mutaciones en el gen CDC73, que codifica la proteína supresora de tumores parafibromina. Los pacientes suelen presentar síntomas al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, incluyendo hinchazón mandibular, hipercalcemia y complicaciones renales. El diagnóstico precoz es crucial para un tratamiento y una vigilancia eficaces, ya que el síndrome conlleva un riesgo significativo de malignidad. Este síndrome es clínica y genéticamente diferente de otros síndromes de neoplasia endocrina y parece estar causado por mutaciones en un gen asociado con tumores endocrinos, conocido como "HRPT2". Este artículo destaca las características clínicas, la base genética, los criterios diagnósticos y las estrategias de tratamiento para el HPT-JT, y enfatiza la importancia del asesoramiento genético y el seguimiento regular de las personas afectadas y sus familias. Buscamos concienciar a los profesionales de la salud sobre este

diagnóstico diferencial, poco frecuente pero significativo, mediante un informe de caso detallado y una revisión exhaustiva de la literatura.

Palabras clave(español)

Hiperparatiroidismo, Neoplasias de mandíbula, Fibroma osificante, Supresor tumoral, Mutación, Genética.

Introduction

Jaw Tumor Syndrome synonymous for Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome (HPT-JT), is an infrequent genetic disorder inherited in an autosomal dominant pattern. It is marked by the formation of ossifying fibromas in the jaw as well as parathyroid adenomas or carcinomas. In some families, affected individuals have also experienced kidney-related issues, including Wilms tumors, nephroblastomas, renal cysts, polycystic kidney disease, and hamartomas, with rare occurrences of uterine lesions (1)

Jaw Tumour Syndrome, also known as Hyperparathyroidism-Jaw Tumour Syndrome (HPT-JT), is an infrequent genetic disorder appreciated by a triad of benign or malignant tumors in the jaw, parathyroid glands, and in some cases, renal abnormalities. First described in the early 1960s, this autosomal dominant condition is characterized by mutations in the HRPT2 (HyperParathyroidism Type 2) gene also referred to as CDC73 (Cell Cycle Division) gene, which encodes the parafibromin protein crucial for cellular regulation and tumor suppression (2). Patients with HPT-JT often have multiple ossifying fibromas in the jaw, leading to facial deformities and dental issues. Additionally, they may develop parathyroid adenomas or carcinomas, resulting

in hyperparathyroidism and elevated serum calcium levels. This can lead to various symptoms like bone pain, kidney stones, and fatigue (3). Timely diagnosis and intervention are key to avoiding complications and improving the overall quality of life. Genetic testing and regular monitoring can help identify affected individuals and their family members, enabling timely intervention and treatment.

Case report

A 27-year-old female came to the outpatient department with complaints of painless swelling of the right mandible for 2 months. The swelling was initially smaller and gradually increased to attain the present size. She was previously diagnosed with right inferior parathyroid adenoma and had presented with elevated Parathyroid Hormone (PTH), hypercalcemia, and Vitamin D deficiency before 6 months. She had undergone surgical resection 5 months back, histopathological examination revealed a tumor composed of trabecular,

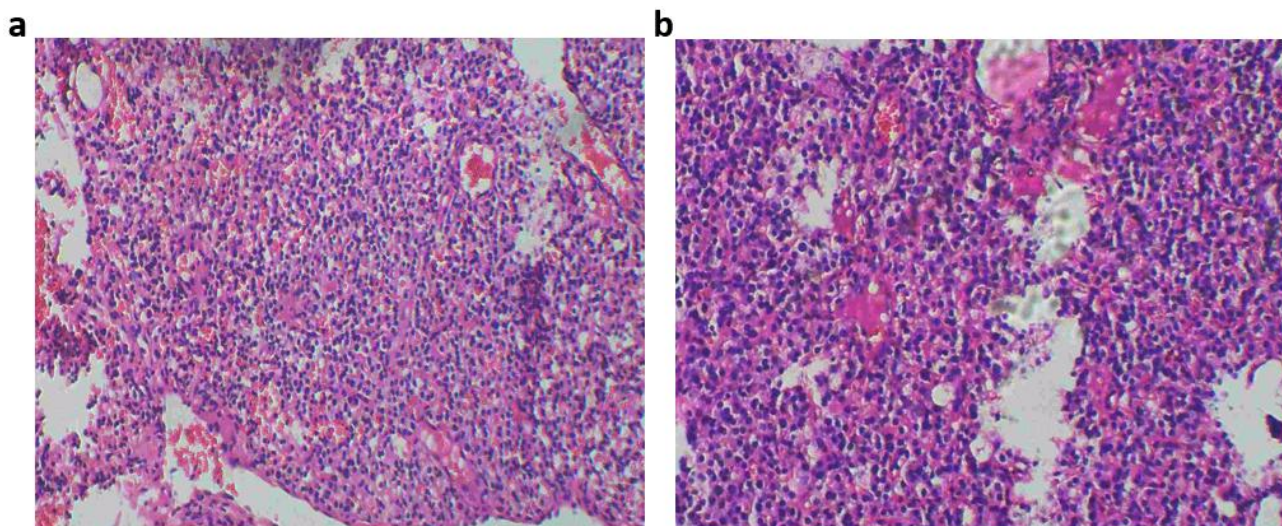


Figure 1. 1a & 1b: Tumor composed of mainly chief cells with round nucleus and granular cytoplasm.

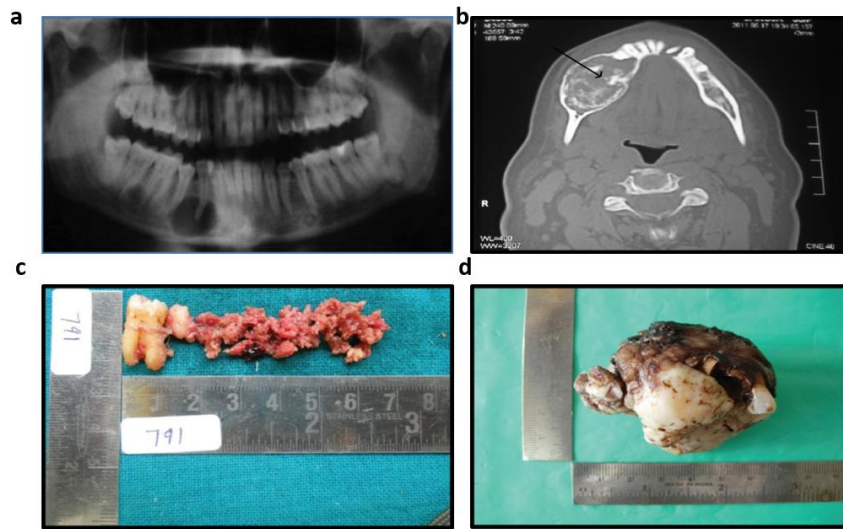


Figure 3. 3a and 3b Soft tissue curettings showing ossifying fibroma. 3c & 3d. Similar picture from Resected lesion

follicular and solid pattern with large uniformly arranged cells containing oval nuclei and eosinophilic cytoplasm (chief cells) with minimal stroma. There was no mitosis or invasion. The diagnosis was given as parathyroid adenoma (Figure 1a & 1b). She also gave a family history of similar swelling on the right side of her face in her mother which was left untreated. On extra oral examination, there was no tenderness and a vague, soft swelling of size 3x2 cm was palpable over the right mandible. X-ray revealed a radiolucent lesion in the right mandible (Figure 2a). CT also revealed an expansile lesion in the right mandible of size 2x2 cm with equidirectional expansion (Figure 2b). Pre-operative serum calcium level was slightly elevated at 11 mg/dl (Normal range: 8.4-10.2 mg/dl). Soft curettage of the lesion was done extending from canine to 3rd molar. We received multiple soft tissue curettings and two teeth (Figure 2c).

Sections showed a neoplasm composed of islands and trabeculae of bony fragments in a benign fibroblastic stroma with no mitosis. Bony spicules were seen in the periphery (Figure 3a&b). Hence a diagnosis of fibroosseous lesion-Ossifying fibroma was given. She had then undergone complete surgical resection with 5.5 mm margins and secondary reconstruction (Figure 2d). A similar histo-pathological picture was revealed

(Figure 3c&d). Mutation screening of HRPT2 gene with Next Generation Sequencing (NGS) using targeted gene panel showed point mutation in CDC73 gene, autosomal dominant inherited. The patient was given genetic counseling and family members were advised to undergo genetic screening as well. Patient is currently followed up periodically and clinical course is uneventful.

Discussion

Ossifying fibromas often occur in individuals with Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome, a rare genetic condition inherited in an autosomal dominant pattern. This syndrome is distinguished by the formation of parathyroid adenomas and tumors in the jaw that involve both fibrous and bony tissues (4). Most ossifying fibromas are sporadic presenting in 3rd to 4th decade of life. As a part of HPT-JT syndrome, these fibrous tumors present earlier. Jackson et al. first documented this syndrome while studying multiple ossifying fibromas in two members of the third generation, noting similar presentations in four out of five affected individuals from the first generation (5).

Some patients may also present with renal and uterine tumors. HPT-Jaw Tumor Syndrome results from an inactivating mutation in the CDC73

gene, previously known as the HRPT2 gene. This syndrome is marked by high but incomplete penetrance and involves mutations in a gene encoding a 531-amino acid protein called parafibromin (6).

CDC73 is a tumor suppressor gene, and loss of parafibromin function, a protein encoded by CDC73, is linked to tumor development. Ossifying fibromas affect around 30 to 40% of people with HyperParathyroidism Jaw Tumor syndrome. These slow-growing, benign tumors, arising from the periodontal ligament, can cause cosmetic and functional issues if untreated (7).

In a study by Ibrahim et al. on Ossifying fibroma of the jaw bones in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, 24 cases were analysed and the mean age of presentation was 28.68 years. All the cases studied presented with hyperparathyroidism, most common cause of which was Parathyroid adenoma (66.6%). 16 cases had lesion in the mandible (66.6%). These findings correlate with our report in which the patient is a 27 year old female who presented with lesion in the mandible and had previously been diagnosed with hyperparathyroidism due to underlying parathyroid adenoma (8).

The origin of ossifying fibroma remains unclear, though it may arise from odontogenic, developmental, or traumatic factors, with a possible connection to the periodontal ligament, which has cells capable of forming both bone and cementum. In individuals with HPT-JT syndrome, mutations in the CDC73 tumor suppressor gene have been linked to the development of these tumors (9). According to Parfitt, ossifying fibromas in HPT-JT syndrome are not directly caused by hyperparathyroidism itself but rather by mutations in the tumor suppressor gene CDC73. This could explain why these tumors often do not regress following parathyroidectomy or correction of hypocalcemia (10).

Ossifying fibromas can be clinically confused with hyperparathyroid brown tumor or central giant cell granulomas. Hence it is important to assess serum calcium and parathyroid hormone level to detect any underlying biochemical issues. Histologically, ossifying fibromas are fibroosseous lesions without giant cells.

Our case was diagnosed based on the presence of jaw tumor, previous history of parathyroid adenoma, similar history in the family and genetic screening with NGS which revealed point mutation involving the CDC73 gene. HPT-Jaw Tumor Syndrome is a complex condition with a wide range of clinical manifestations that can emerge over an extended period, which may contribute to its frequent under-recognition. Patients suspected of having HPT-Jaw Tumor Syndrome should undergo genetic testing for confirmation and are also encouraged to have their family members tested to identify potential hereditary cases (6).

Regular follow up is mandatory as there is a chance for jaw tumors to recur, hyperparathyroidism and possibility of parathyroid carcinomas. Hence, timely diagnosis is required for better patient outcomes.

In HPT-Jaw Tumor Syndrome, mandibular and/or maxillary lesions typically present as ossifying fibromas, which are unlikely to regress on their own. These lesions should be surgically removed if they become symptomatic or impair function. There is limited published guidance on the ideal screening methods or frequency, but at a minimum, it should involve an annual physical examination, periodic measurements of serum calcium and parathyroid hormone levels, and neck ultrasonography. Additionally, annual transabdominal or transvaginal uterine ultrasonography and abdominal MRI every five years are recommended (11).

In conclusion, dentists, oral surgeons and clinicians should consider the possibility of HPT-JT syndrome in adolescents and young adults presenting with jaw tumors, especially when accompanied by primary hyperparathyroidism (PHPT) or even in its absence. Long time follow-up is required because of the risk of recurrent HPT and parathyroid carcinoma (12).

Ethical approval

The authors confirm that all required patient consent forms have been obtained. The patient has provided written consent for the publication of their images and clinical information in this journal. While

the patient's names and initials will not be disclosed and every effort will be made to protect their identity, complete anonymity cannot be guaranteed.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Author Contributions

Ajitha R contributed towards histopathological diagnosis and treatment protocol for the patient. Ganesh M T contributed in preparing the case report, editing, drafting case report and collecting follow up data from the patient.

Referencias

1. Hobbs MR, Pole AR, Pidwirny GN, Rosen IB, Zarbo RJ, Coon H, Heath H 3rd, Leppert M, Jackson CE. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the HRPT2 locus is within a 0.7-cM region on chromosome 1q. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 518-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Zama A, Kruger EC, Zemlin AE, Conradie M. Hyperparathyroidism Jaw Tumor Syndrome, an Unforeseen Diagnosis. *JCEM Case Reports.* 2024;2: luae020. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome | About the Disease | GARD (nih.gov). [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Szabó J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo RJ, Mallette LE, Chew SL, Besser GM, Thakker RV, Huff V, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 944-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Taggart RT, Mallette LE. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery.* 1990; 108: 1006-12, discussion 1012-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Jozsef S, Brett H, Virginia M, Charles E, Shem L, Richard J. The Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome in a Portuguese Kindred. *QJM: An Int J Med.* 2001; 94: 213-22. [\[PubMed\]](#)
7. Chen JD, Morrison C, Zhang C. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Intern Med.* 2003; 253: 634-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Ibrahem HM. Ossifying fibroma of the jaw bones in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Analysis of 24 cases retrieved from literature. *J Dent Sci.* 2020 ; 15: 426-32. doi: 10.1016/j.jds.2019.12.007. Epub 2020 Apr 4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Swami AN, Kale LM, Mishra SS, Choudhary SH. Central ossifying fibroma of mandible: a case report and review of literature. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2015; 27: 131-5. [\[Google Scholar\]](#)
10. Parfitt J, Harris M, Wright JM. Tumor suppressor gene mutation in a patient with a history of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and healed generalized osteitis fibrosa cystica: a case report and genetic pathophysiology review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73: 194.e1-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Roy P, Christopher RM. Jaw tumor: An uncommon presenting manifestation of primary HPT. *W J Endo Surg.* 2010 Jan-Apr; 2: 45-50.
12. Karin FR, Christine H, Egbert S, Roger K. CDc73- related hereditary HPT: five new mutations and the clinical spectrum. *Eur J Endo.* Vol 165 2011; 477-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://qr.me-qr.com/uN3BgZJC>.

How to cite this article: Ajitha R , Ganesh MT, Sushmitha S. Exploring a Rare Case of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: A Detailed Case Report. *Avan Biomed.* 2024; 13: 174-8

Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: avanbiomed.idic@gmail.com, avancesbiomedicina.idiclave@gmail.com, salmensiham9@gmail.com, el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, **Autores** con sus direcciones institucionales, **numero Identificador Digital Personal**  **ORCID**, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en ingles:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En

Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas. Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría y la transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor. Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: avanbiomed.idic@gmail.com, **al momento de someter el manuscrito a la revista**

Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela.**



Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente gratuito.

Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: avanbiomed.idic@gmail.com, avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com, salmensiham9@gmail.com; the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions, Authors should be including their institutional addresses, and **Personal Identifier number Digital ORCID**  and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6..
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to

exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. J Virol 2011; 85:6557-66.

Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: avanbiomed.idic@gmail.com., **It should be sent when submitting the manuscript to the journal**

Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No
Comercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela License



All documents published in the journal Avances en Biomedicina are distributed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License. Therefore, the submission, processing and publication of articles in the magazine is completely free.

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

Los editores deben: 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

Los revisores deben: 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Finalmente, es importante resaltar que la revista **Avances en Biomedicina**, asegura que los editores, autores y árbitros cumplen con las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación. del mismo modo aplica los principios establecidos por el comité de ética en publicaciones científicas (cope). igualmente, todos los trabajos están sometidos a un proceso de arbitraje y de verificación por plagio.

Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#):

published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to *Advances in Biomedicine* will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. *Advances in Biomedicine* reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

Editors must: 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

Authors must: 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

Reviewers must: 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.

Finally, it is important to highlight that the *Avances en Biomedicina* journal ensures that the editors, authors and referees comply with international ethical standards during the arbitration and publication process. in the same way, it applies the principles established by the Committee in Scientific Publications Ethics (COPE). likewise, all works are subject to a process of arbitration and verification for plagiarism.

Tabla de contenido

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 91-94 **COVID largo, fragilidad y riesgo de caídas en adultos mayores: Consideraciones desde los programas de salud pública**
Long COVID, Frailty, and Risk of Falls in Older Adults: Considerations from Public Health Programs.
Brian Johan Bustos-Viviescas , Carlos Enrique García Yerena , Carlos Alberto Romero Cuestas 
- 95-112 **Melatonina en infecciones bacterianas y sepsis. Un hablar cruzado entre el estrés oxidativo, daño oxidativo, actividad antioxidante, inmunidad innata y las mitocondrias (Revisión sistemática cualitativa)**
Melatonin in bacterial infections and sepsis. A cross-talk between oxidative stress, oxidative damage, antioxidant activity, innate immunity and mitochondria {Qualitative systematic review}
Vielma Guevara, José Ramón ; Nolis de Jesús Bracho Morán
- 113-124 **Impacto de tratamiento antirretroviral: inhibidores de integrasa en la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH**
Impact of antiretroviral therapy: integrase inhibitors on the prevalence of metabolic syndrome in HIV patients
Juan Pablo Orlandoni Rodríguez 
- 125-132 **Titanium biocompatibility in oral tissues - A systematic review**
Biocompatibilidad del titanio en los tejidos orales: una revisión sistemática
Jeevanandam Loganathan , A Arul Jeya Kumar , A Ranukumari, R Shakila , Nagarajan Mahendirakumar , Sivaguru Kaliyamurthy 
- 133-141 **A comparative review on the resolution of 3D bioprinting over 2D cell cultures in cancer models**
Una revisión comparativa sobre la resolución de la bioimpresión 3D sobre cultivos celulares 2D en modelos de cáncer
Manju Palanisamy Sadasivam , Josephine Anthony , Ashok Kumar Sekar , Rajendran Peramaiyan 
- 142-152 **Anatomía imagenológica correlativa y tomografía computarizada en la nueva y moderna clasificación de los compartimentos mediastínicos**
Correlative imaging anatomy and computed tomography in the new and modern classification of the mediastinal compartments
Araujo-Cuauro Juan Carlos 

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 153-161 **Utilidad de la medición de la longitud de las costillas fetales como predictor de la edad gestacional.**
Usefulness of measuring fetal rib length for the prediction of gestational age
Eduardo Reyna-Villasmil , Jorly Mejia-Montilla , Duly Torres-Cepeda , Nadia Reyna-Villasmil 



Martha Rondón-Tapia^{ID}, Maira Sarmiento-Piña^{ID}, Carlos Briceño-Pérez^{ID}.

162-67 **Age determination with radio morphometric investigation employing orthopantomography and mandibular morphometrics - An original research.**

Determinación de la edad mediante investigación radiomorfométrica empleando ortopantomografía y morfometría mandibular: Una investigación original

Vidhya Selvaraj^{ID}, Vaishnavi Srinivasan^{ID}, D Swathi^{ID}, Naga Naveena N^{ID}, Annie Evangelin^{ID}, Malabika Shil^{ID}.

CASOS CLÍNICOS

168-173 **Plasmocitoma extramedular de localización esplénica**

Extramedullary plasmacytoma of splenic location

Amelia Hernández-Seijas^{ID}, Duly Torres-Cepeda^{ID}, Eduardo Reyna-Villasmil^{ID}

174-178 **Exploring a Rare Case of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: A Detailed Case Report**

(Análisis de un caso raro de síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular: Informe detallado del caso)

Ajitha R^{ID}, Ganesh MT^{ID}, Sushmitha S^{ID}

179-180 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

181-182 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

183-184 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**