

## Alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo en diabetes mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas

Implementación de un método para la cuantificación de cistina intraleucocitaria como apoyo diagnóstico para la cistinosis

Fibrosis quística: desde la pesquisa hasta los nuevos tratamientos

Estudio comparativo de cinco técnicas serológicas comerciales para la determinación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y su interpretación



# Soluciones en Coagulación



COMPROMISO CON  
LA INNOVACIÓN.



SOLUCIONES  
DE VALOR.



EXPERIENCIA  
COMPROBADA.

## Pruebas Point of Care

**CoaguChek® XS y  
CoaguCheck Pro II**  
PT/INR - APTT



## Pruebas Moleculares

**cobas z 480**  
Factor V Leiden / Factor II



## Laboratorio Centralizado

**cobas t 411**  
**cobas t 511**  
**cobas t 711**



*Nuestra oferta global en coagulación brinda soluciones  
sinérgicas que cubren todas las áreas de atención médica.*

Productos aprobados por A.N.M.A.T  
COBAS y COAGUCHEK son marcas registradas de Roche.  
*Uso profesional exclusivo*

Productos Roche S.A.Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas,  
Bs. As. Argentina

[argentina.diagnostics@roche.com](mailto:argentina.diagnostics@roche.com)  
[roche.com.ar](http://roche.com.ar)  
LinkedIn Roche Argentina




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

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software  
para la gestión integral  
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

## Staff Revista Bioanálisis <<

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

## >>> Editorial

¡Bienvenidos a nuestra edición de septiembre! El mes del inicio de la primavera nos reúne nuevamente para compartir una destacada selección de investigaciones de diferentes latitudes para nuestros lectores.

Llega desde Venezuela nuestra nota de tapa. Cómo los valores sanguíneos de triglicéridos pueden ser predictores de alteraciones de la función ventricular izquierda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Desde la Universidad Nacional de San Luis (Argentina), una interesante revisión de Fibrosis Quística: desde los métodos diagnósticos hasta las nuevas estrategias terapéuticas.

Una interesante nota técnica desde Colombia sobre el uso de células polimorfonucleares sanguíneas para la cuantificación de cistina por HPLC como herramienta de apoyo en el diagnóstico de cistinosis en pacientes pediátricos.

También procedente de Venezuela, encontramos un caso clínico que nos recuerda la importancia del abordaje multidisciplinario en pacientes bajo tratamiento con litio.

Y no podía faltar en esta edición. Un importante estudio realizado en España sobre un ensayo comparativo de diferentes técnicas serológicas comerciales para la cuantificación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

Hasta nuestro próximo encuentro....

“Cualquier momento es perfecto para aprender algo nuevo” (Albert Einstein)

Dra. Paola Boarelli  
 Directora de Contenidos  
[contenidos@revistabioanalisis.com](mailto:contenidos@revistabioanalisis.com)

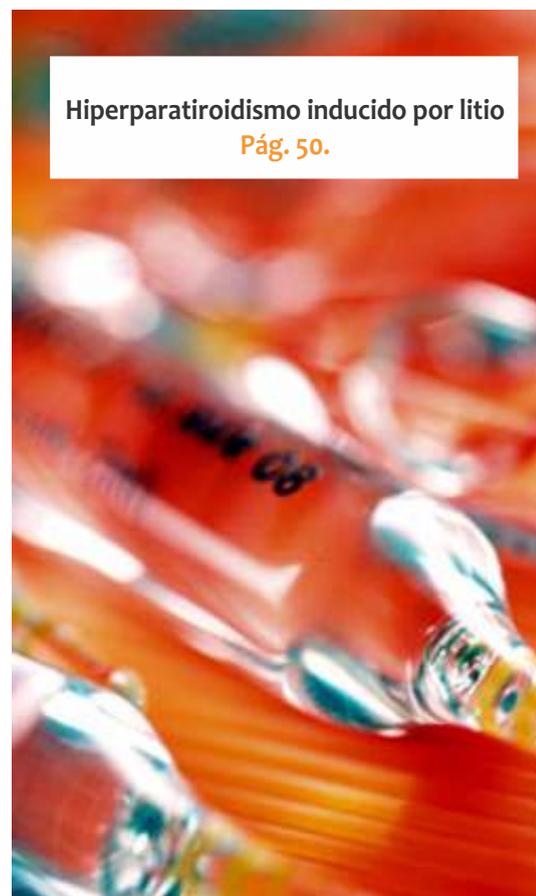
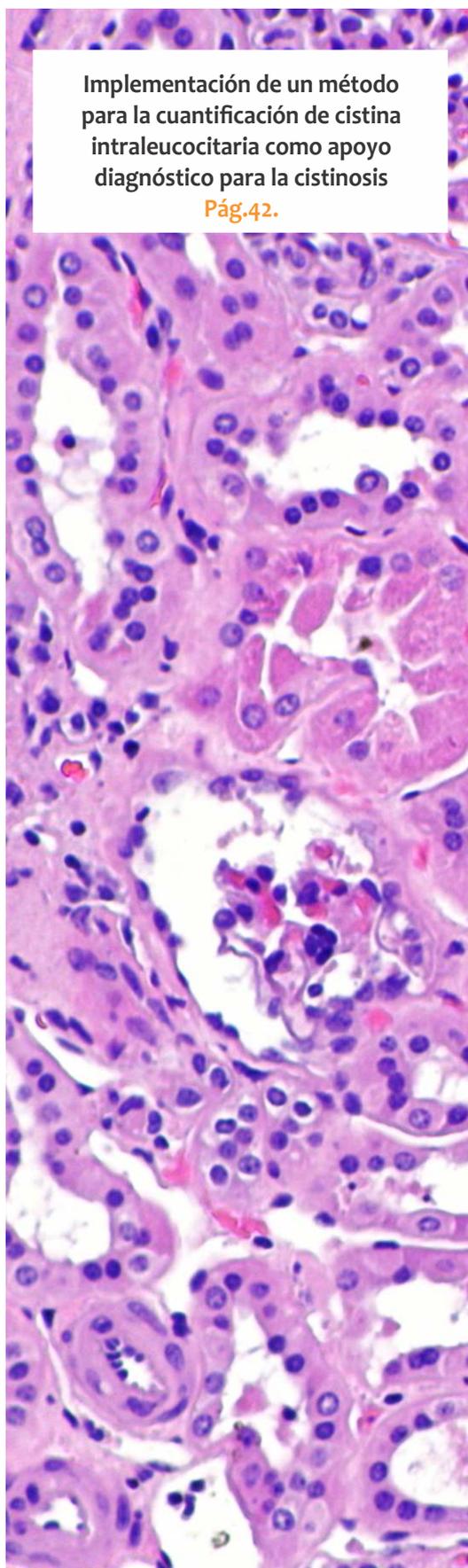
**Alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo en diabetes mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas**

**Pág. 8.**



Formación de Posgrado. Pág 68 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 70 <<



## ATENCIÓN PERSONALIZADA

- **LOGÍSTICA PROPIA EN CABA Y CONURBANO BONAERENSE**
  - ↳ 21 MÓVILES ADAPTADOS CON HELADERAS ELÉCTRICAS
  - ↳ 25 RECORRIDAS DIARIAS MONITOREADAS POR GPS
- **DISTRIBUCIÓN DE TUBOS MANLAB A TODO EL PAÍS**
- **CALL CENTER DE 8 A 18HS**
- **CONSULTORÍA BIOQUÍMICA**

## SERVICIO

- **ALCANCE A TODO EL PAÍS: 1.680 SOCIOS**
- **AMPLIO CATÁLOGO CON MÁS DE 1.800 PRESTACIONES**
- **PROCESAMIENTO LAS 24hs.**
- **LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD HABILITADO POR INCUCAI**
- **CONVENIOS INTERNACIONALES**

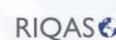


## TECNOLOGÍA DE VANGUARDIA

- **PÁGINA WEB PARA LA CARGA Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS**
- **TRAZABILIDAD DE MUESTRAS EN TIEMPO REAL**
- **INOVACIÓN TECNOLÓGICA**
  - 9 ATELLICAS / 3 SAMPLE MANAGER - Siemens
  - COBAS 801 / COBAS 503 / ALINITY
  - COBAS 6800 / MAGNAPURE96 / COBAS Z480
  - NGS (MISEQ) ILLUMINA / SECUENCIADOR ABI3500
  - LUMINEX 3D / CAPYLLARIS 3

## CALIDAD

- **CERTIFICACIÓN IRAM ISO 9001:2015 RI:9000-1609**  
ETAPAS PRE ANALÍTICA / ANALÍTICA / POST ANALÍTICA  
EN LABORATORIO GENERAL Y ESPECIALIDADES
- **DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS**
- **SISTEMA DOCUMENTAL DIGITAL - LOYAL**
- **PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA DE CALIDAD**

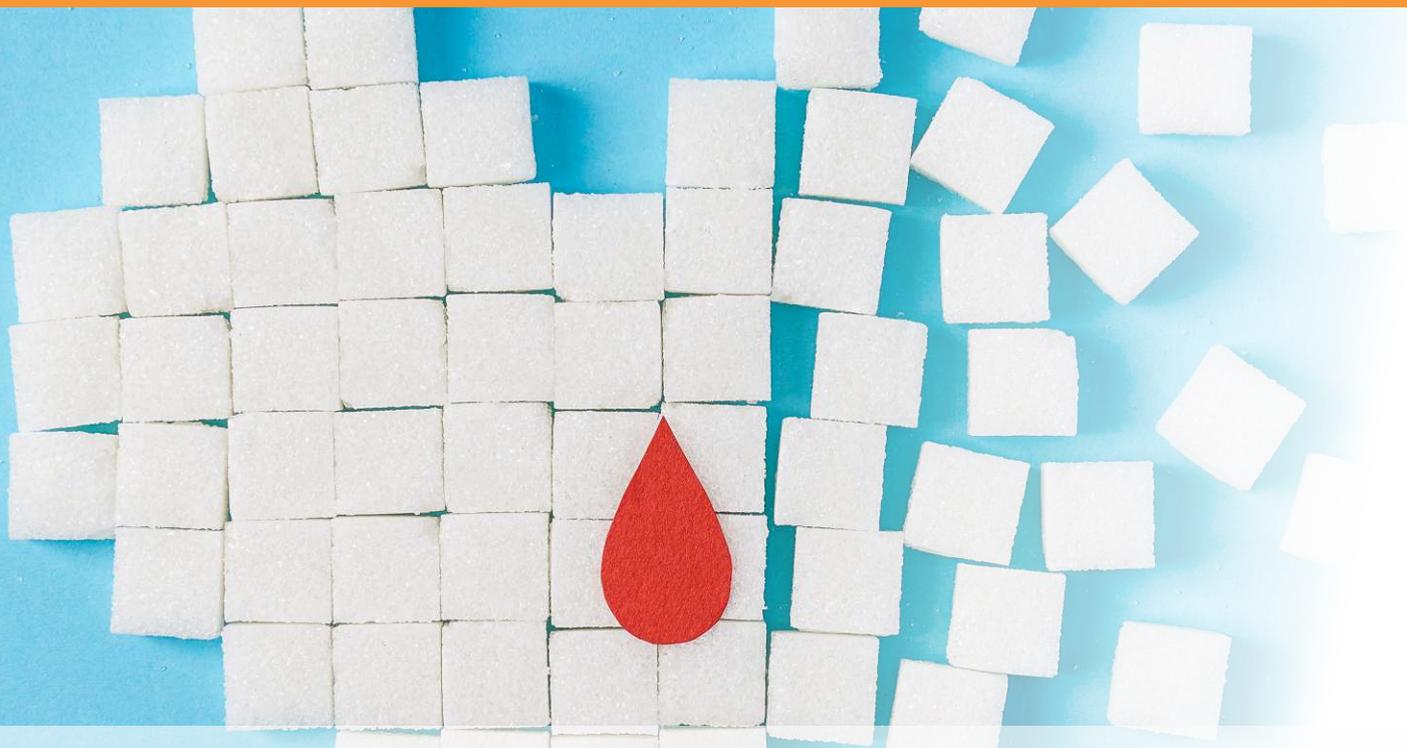


# MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

***SOMOS SOCIOS COMPLEMENTARIOS  
PROTAGONISTAS ESENCIALES  
PARA LA SALUD DEL PAÍS***





## Alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo en diabetes mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas

>>> En este trabajo, los investigadores demostraron que en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de larga evolución, los valores de trigliceridemia se encuentran asociados con la función ventricular izquierda mostrando alteraciones en la relajación ventricular y en consecuencia alterando las presiones de llenado.

### >>> AUTORES

Darwing Villalta<sup>1</sup>, Yannely Carrero<sup>2</sup>, Tibisay Miranda<sup>1</sup>, José Donis<sup>2</sup>, Maite González<sup>2</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Fuente: *Rev Venez Endocrinol Metab* 2021;19(1): 41-54

### >>> CORRESPONDENCIA

darwingvillalta@hotmail.com

### >>> RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar la frecuencia de alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (FDVI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en comparación con sujetos no diabéticos, así como su asociación con variables clínicas y bioquímicas.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal. Se incluyeron 60 pacientes, 30 con DM1, 16 del sexo femenino y 14 del masculino, y 30 sujetos control sin DM1, ajustados a edad, sexo e índice de masa corporal. Edad en pacientes con DM1  $27,70 \pm 7,42$  años y en controles  $27,80 \pm 7,30$  años. Se realizó examen físico, determinación de glucemia, lipidograma y ecocardiograma modo-M, bidimensional y Doppler.

**Resultados:** El 33,3% (10 pacientes) con DM1 tuvo

# Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

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



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



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

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

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

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



SOFTWARE INTELIGENTE

**NextLAB BY Genetrics S.A**

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

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

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

alteración de la FDVI frente a 3,3% (1 sujeto) en el grupo control (Odds ratio: 14,5; IC95%:1,71-122,39;  $p=0,003$ ). Las variables ecocardiográficas razón E/e', velocidad desde la onda e' Septal, onda e' Lateral y volumen auricular izquierdo indexado mostraron diferencias significativas entre los grupos ( $p<0,001$ ). Mayor edad, mayores niveles de glucemia, de triglicéridos, de cLDL y mayor duración de la diabetes, tuvieron correlación significativa con cambios patológicos en las variables ecocardiográficas. La duración de la DM1 mayor a 12 años aumenta 11 veces el riesgo de presentar función diastólica alterada.

**Conclusión:** Un tercio de los pacientes adultos jóvenes con DM1 presentaron alteración de la FDVI, en ausencia de síntomas clínicos. La hipertrigliceridemia y la duración de la diabetes son buenos predictores de función diastólica alterada en DM1. La evaluación cardíaca de rutina es necesaria para detectar alteraciones subclínicas y prevenir las manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

**Palabras Clave:** Función diastólica del ventrículo izquierdo, diabetes mellitus tipo 1.

## >>> INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja y crónica que requiere estrategias de reducción de riesgo multifactoriales, más allá del control glucémico, para prevenir complicaciones agudas a largo plazo<sup>1</sup>; resulta de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas endocrino y representa alrededor del 10% de los casos de diabetes en el mundo<sup>2</sup>. Las patologías cardiovasculares son objeto de estudio en pacientes con diabetes. La alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (FDVI) constituye un predictor de falla cardíaca y mortalidad a largo plazo; es uno de los signos más tempranos de compromiso miocárdico en pacientes con diabetes. La presencia de diabetes aumenta de 2,5 a 5 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca<sup>3-5</sup>.

La afectación del miocardio del diabético no asociada a aterosclerosis coronaria ni a hipertensión arterial (HTA) sistémica se denomina Enfermedad Muscular Cardíaca del Diabético (EM-

CD)<sup>6</sup>. Su patogenia se considera multifactorial y se han implicado alteraciones en la microcirculación del miocardio, cambios metabólicos y neuropatía autonómica cardíaca, lo que conlleva al depósito de colágeno en el intersticio, a hipertrofia de los miocitos y a depósito de lípidos en el interior de éstos<sup>7</sup>. La consecuencia es la anormalidad del funcionamiento miocárdico, que comienza con alteración de la FDVI, la cual puede considerarse un marcador precoz de EMCD<sup>8</sup>. La EMCD inicialmente es asintomática y reversible, sin embargo, es progresiva, y un diagnóstico tardío empeora el pronóstico<sup>9</sup>. La ecocardiografía es el método más utilizado para el diagnóstico de alteración de la FDVI debido a su mayor difusión, alta rentabilidad y ausencia de complicaciones<sup>7,10</sup>.

En el 2016, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares<sup>11</sup> actualizaron las recomendaciones para la evaluación de la FDVI cuando la fracción de eyección es normal y Mitteret *et al*<sup>12</sup> publicaron en 2017 un algoritmo para el diagnóstico de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) con ecocardiografía *doppler*. Caballero *et al*<sup>13</sup> recomiendan evaluar la normalidad o alteración de los parámetros ecocardiográficos de FDVI con valores de referencia según los rangos de edad y no con valores fijos, con base a su estudio donde encontraron que las ondas E y e' fueron más altas en sujetos más jóvenes y disminuyeron progresivamente en los mayores, mientras que la razón E/e' aumentó con el envejecimiento; apoyan la necesidad de establecer la normalidad o alteración de los parámetros ecocardiográficos según los rangos de edad y no con valores fijos.

Fernández *et al*<sup>7</sup> encontraron en 35 jóvenes españoles con DM1, sin síntomas cardiovasculares, que la alteración de la FDVI estuvo presente en 13 (37,1%) de ellos y en ninguno de los pacientes control; los afectados tenían mayor edad, en su mayoría eran varones, con peor control glucémico, más alteración del metabolismo lipídico y mayores concentraciones de microalbuminuria. En el entorno latinoamericano, Herrera *et al*<sup>5</sup> estudiaron 53 adolescentes con DM1, de ambos sexos, y hallaron que el 16% (n=9) presentó DDVI; los afectados eran varones, tenían mayor duración de la enfermedad, mayor índice de masa corporal

(IMC), peor control metabólico y microalbuminuria.

En Venezuela no hay estudios sobre la frecuencia de alteración de la FDVI en pacientes con DM1, por lo cual se planteó determinar su frecuencia en los pacientes con DM1 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), así como su asociación con variables clínicas y bioquímicas que permitan sospechar el diagnóstico e intervenir precozmente para retrasar su desarrollo.

## >>> MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos

Estudio observacional, analítico y transversal. Se seleccionaron al azar 30 pacientes con DM1 mayores de 18 años de la consulta externa del Servicio de Endocrinología del IAHULA, y 30 sujetos controles sin DM, ajustados por edad, sexo

y estado nutricional. Se cumplió con el tamaño de muestra adecuado, que correspondió a 30 pacientes para cada grupo, calculado con los siguientes datos: una población de 80 pacientes con DM1 mayores de 18 años que se controlan en nuestro Servicio, una frecuencia de función diastólica alterada del 37% en pacientes con DM1 y de 0% en sus controles no diabéticos, según Fernández *et al*<sup>7</sup>, y un valor *alfa* de 0,05. Se excluyeron sujetos en tratamiento con fármacos hiperglucemiantes, con patologías hematológicas como anemia o hemoglobinopatías, sujetos con HTA, cardiopatía hipertensiva, isquémica, valvular o congénita, arritmias cardiacas, función sistólica ventricular izquierda alterada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%), enfermedad pulmonar, enfermedad renal crónica grado 3 o mayor, hipotiroidismo, alcoholismo, pacientes con DM1 que tuvieran complicaciones crónicas de la enfermedad y gestantes.

## Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano  
Bromatológico  
Veterinario  
Agronómico  
Bioanalítica  
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

**IACA**  
LABORATORIOS  
[www.iaca.com.ar](http://www.iaca.com.ar)

## Procedimiento

Los sujetos firmaron el consentimiento informado y se recolectaron datos respecto a: número de historia clínica, antecedentes familiares y personales, edad, sexo, peso, talla, presión arterial, glucemia en ayunas y postprandial de los últimos 3 meses y tratamientos que recibía. Se calculó el índice de masa corporal ( $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$ ), y se determinó el estado nutricional por la OMS<sup>14</sup> como bajo peso  $<18,50 \text{ kg/m}^2$ , normal entre  $18,50$  y  $24,99 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso entre  $25$  y  $29,99 \text{ kg/m}^2$  y obesidad  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Se realizó ecocardiograma bidimensional, *doppler* y *doppler* tisular, con un equipo modelo ALOKA prosound  $\alpha 7$ , con un transductor de  $3,5 \text{ MHz}$ . Todos los estudios fueron efectuados y analizados por el mismo ecocardiografista, quien no conocía la condición del sujeto. Las mediciones se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones actuales<sup>11</sup>; con el transductor en la ventana cuatro cámaras se obtuvo el volumen de la aurícula izquierda indexado; luego se analizó el patrón de flujo transmitral utilizando *doppler* pulsado sobre las valvas de la válvula mitral, se obtuvieron mediciones de: Velocidad de la onda E, que representa la velocidad del flujo transmitral durante la fase de llenado pasivo temprano expresada en m/seg, tomando como referencia la velocidad del flujo máximo en diástole precoz; velocidad de la onda A, que representa la contribución auricular izquierda al llenado ventricular en m/seg, tomando como referencia la máxima velocidad de flujo en telediástole (tras la onda P del ECG); razón E/A: definido como un índice que refleja la relativa contribución de la aurícula al llenado ventricular izquierdo; tiempo de desaceleración de la onda E, medido entre el pico de la onda E y la línea basal.

Posteriormente con *Doppler* tisular se evaluó la velocidad de la onda e' Lateral y la onda e' Septal del anillo mitral. Con este dato se obtuvo la razón E/e'; por último, se observó la presencia de regurgitación tricuspídea (RT), con *doppler* color, en caso de observarse un artefacto (*aliasing*), se cuantificó la velocidad máxima con *doppler* continuo.

El diagnóstico de alteración de la FDVI se

realizó usando dos criterios; el primero, con los puntos de corte de los 4 parámetros recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares<sup>11</sup>, y el segundo método, utilizando como puntos de corte de los mismos 4 parámetros, los obtenidos en la distribución por percentiles (pc) del grupo control de este estudio (Tabla I). Así, los valores considerados patológicos fueron: 1.- Razón E/e'  $>14$  según las guías actuales<sup>11</sup>, o  $>pc 95$  del grupo control, esto es  $>7,07$ . 2.- Velocidad de la onda e' Septal  $<7 \text{ cm/seg}$  y/o velocidad de la onda e' Lateral  $<10 \text{ cm/seg}$ , o valores  $<pc 5$  del grupo control, es decir  $<11 \text{ cm/seg}$  para la onda e' Septal y/o  $<11,55 \text{ cm/seg}$  para la onda e' Lateral. 3.- Velocidad de la regurgitación tricuspídea  $>2,8 \text{ m/seg}$ , o  $>pc 90$  del grupo control, es decir  $>2,67 \text{ m/seg}$ . 4.- Volumen de la aurícula izquierda indexado  $>34 \text{ mL/m}^2$ , o  $>pc 95$  del grupo control, esto es,  $>21,45 \text{ mL/m}^2$ . Posteriormente se clasificó como FDVI Normal si había 1 o ningún parámetro alterado o FDVI Alterada si tenía 2 o más de los parámetros alterados<sup>10</sup>.

**>> Tabla I.** Distribución por percentiles de las variables ecográficas en el grupo control.

Variable	n	5	10	50	90	95
E/e'	30	3,30	3,57	5,08	6,84	7,07
e' Septal (cm/seg)	30	11,00	11,10	15,00	17,00	17,90
e' Lateral (cm/seg)	30	11,55	14,00	18,50	21,00	22,45
Vel Reg. Tricuspídea (m/seg)	19	0,77	0,79	1,63	2,67	--
Vol Aur Izq Index	30	6,78	8,59	13,00	19,00	21,45

La determinación de la glucemia y el perfil lipídico se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA por método colorimétrico enzimático y Hb1Ac por turbidimetría en el laboratorio privado CDEA, sin embargo, ésta última se pudo realizar en solo dos pacientes por carencia temporal del material en nuestra ciudad. Se procesaron por métodos que cumplieron con los criterios de estandarización establecidos para el procesamiento de esta prueba, en equipos de marca reconocida. Se consideró buen control glucémico

# ELITE InGenius

## PCR Real Time

### Totalmente Automatizado

**COVID-19**  
**CORONAVIRUS**  
**-DISPONIBLE-**

#### ♥ Patógenos de trasplante

- CMV
- EBV
- BKV
- VZV
- HSV1
- HSV2
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Enterovirus
- JCV
- HHV6
- HHV7
- HHV8
- Toxoplasma gondii
- Hepatitis E (RUO)
- WNV
- Aspergillus

#### 🏠 Infecciones Resistencia a Antibióticos

- MRSA/SA
  - S. aureus
  - mecA/mecC
- C. difficile
  - Toxin A
  - Toxin B
- CRE 21
  - KPC
  - IMP, VIM, NDM
  - OXA
- ESBL
  - CTX-M-1,15
  - CTX-M-9,14
- Colistin Resistance
  - mcr1
  - mcr2

#### 💬 Meningitis

- Viral panel 1
  - HSV1
  - HSV2
  - VZV
- Viral panel 2
  - Enterovirus
  - Parechovirus
  - Adenovirus
- Bacterial panel
  - N. meningitidis
  - S. pneumoniae
  - H. influenzae

#### 🌬 Infecciones Respiratorias

- Viral panel
  - Flu A
  - Flu B
  - RSV
- Bacterial panel
  - C. pneumoniae
  - M. pneumoniae
  - Legionella pn.
- MTB + Resistance
  - MTB complex
  - Rifampicin resistance
  - Isoniazid resistance
- COVID-19

#### 💧 Onco-Hematológicas

- Coagulation factors panel
  - Factor V
  - Factor II
  - MTHFR

#### 👤 Enfermedades de transmisión sexual

- MG + Resistance
  - M. genitalium
  - Macrolide resistance
- STI PLUS Panel
  - C. trachomatis
  - N. gonorrhoeae
  - M. genitalium
  - T. vaginalis
- C. trachomatis

#### 🌀 Gastro-Intestinal Infection

- Norovirus
  - Genotypes I & II
- Viral Panel
  - Rotavirus
  - Adenovirus
  - Astrovirus
- Bacterial panel
  - Campylobacter spp.
  - Salmonella spp.
  - Y. enterocolitica
- Parasitic panel
  - G. lamblia
  - C. parvum
  - E. histolytica

## BIODIAGNOSTICO

+54 11 4300 9090 | [info@biodiagnostico.com.ar](mailto:info@biodiagnostico.com.ar) | [www.biodiagnostico.com.ar](http://www.biodiagnostico.com.ar)

si el porcentaje de HbA1c era menor a 7%, o si el promedio de la glucosa plasmática diaria de los últimos 3 meses en ayunas estaba entre 80-130 mg/dL y postprandial: <180 mg/dL<sup>15</sup>; valores mayores se consideraron mal control glucémico. El diagnóstico de dislipidemia se realizó según la Asociación Americana de Diabetes<sup>16</sup> si cumplía cualquiera de los siguientes parámetros: colesterol HDL en hombres <40 mg/dL, en mujeres <50 mg/dL; colesterol LDL >100 mg/dL; triglicéridos: >150 mg/dL. En el grupo control, considerados sin factores de riesgo, el colesterol LDL fue categorizado según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos<sup>17</sup> como alterado si se encontraba por encima de 130 mg/dL. Se cumplieron los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki sobre trabajos de investigación.

### Análisis estadístico

Los datos se presentan en gráficos y tablas, las variables categóricas en números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas en media y desviación estándar. La asociación entre variables categóricas se determinó mediante la aplicación del *Chi* cuadrado o el test de Fisher, y cuando fue pertinente se calculó el *odds ratio*. Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas se determinaron con el test de *t* de Student o su equivalente no paramétrico. Se realizó una matriz de correlación entre las variables cuantitativas y un análisis de regresión logística con la presencia o no de función diastólica alterada como variable dependiente para determinar los parámetros ecográficos y metabólicos que más influyeron en el diagnóstico. Se consideró significativo estadísticamente una  $p < 0,05$ . Se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows-20.

### >>> RESULTADOS

Las características clínicas y determinaciones bioquímicas de los pacientes y controles se presentan en la Tabla II. De los pacientes diabéticos, 16 eran del sexo femenino (53,3%) y 14 del masculino (46,7%), y en el grupo control el 56,7% (n=17) eran de sexo femenino y el 43,3% (n=13 del masculino). El promedio de edad en los pacientes con DM1 fue de 27,70±7,42 años, y el de los controles de 27,80±7,30 años, siendo la edad míni-

ma 18 años y la máxima 43 años. No hubo diferencias en la edad y en la distribución por sexo entre casos y controles. El promedio de IMC fue similar en los pacientes con DM1 y en los controles (22,88±2,60 frente a 21,90±2,78 Kg/m<sup>2</sup>). En cuanto al estado nutricional, la mayoría estaba en normopeso (73,3% de los casos y 76,7% del grupo control) seguidos de 23,3% en sobrepeso en el grupo con DM1 y 16,7% de los controles; no hubo obesidad. No se observó diferencia estadística en estas variables, ni en la presión arterial, entre los grupos. El promedio de duración de la diabetes fue de 14,08±7,60 años, con un rango de 2 hasta 30 años, sin diferencias significativas según sexo.

Por definición, la glucemia en ayunas estuvo significativamente más elevada en el grupo con DM1 al igual que la glucemia 2 horas postprandial. En el grupo con DM1, el 53,3% (n=16) presentó mal control y el 46,7% (n=14) buen control, sin diferencia significativa por sexo. Los promedios de triglicéridos, colesterol total, cHDL y cLDL no mostraron diferencias significativas entre el grupo de casos y de controles, aunque al clasificarlos, el porcentaje de pacientes con dislipidemia fue más alto en el grupo con DM1 (60%, n=18) que en el grupo control (33,3%, n=10), lo cual fue significativo estadísticamente ( $p=0,038$ ) (Tabla II).

>> **Tabla II.** Variables clínicas de los pacientes diabéticos y no diabéticos.

Variables	Diabéticos n=30	No Diabéticos n=30	Valor p
<b>Sexo</b>			
Femenino	16 (53,3)	17 (56,7)	NS
Masculino	14 (46,7)	13 (43,3)	NS
<b>Edad (años)</b>	27,70 ± 7,42	27,80 ± 7,30	NS
<b>Peso (Kg)</b>	60,33 ± 9,19	58,85 ± 8,89	NS
<b>Talla (m)</b>	1,62 ± 0,08	1,63 ± 0,07	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,88 ± 2,60	21,90 ± 2,78	NS
<b>Estado Nutricional:</b>			
Bajopeso	1 (3,3)	2 (6,7)	NS
Normopeso	22 (73,3)	23 (76,7)	NS
Sobrepeso	7 (23,3)	5 (16,7)	NS
<b>TA Sistólica (mm Hg)</b>	105,07 ± 11,37	107,07 ± 10,42	NS
<b>TA Diastólica (mm Hg)</b>	66,10 ± 7,81	67,27 ± 8,36	NS

<b>Duración Diabetes (años)</b>	14,08 ± 7,60	--	--
<b>Rango</b>	2 a 30 años	--	--
<b>Glucemia Ay (mg/dL)</b>	137,42 ± 57,44	80,16 ± 7,54	0,0001
<b>Glucemia 2 hs (mg/dL)</b>	180,47 ± 72,98	119,50 ± 3,53	0,0001
<b>Control Metabólico</b>			
Buen Control	14 (46,7)	--	--
Mal Control	16 (53,3)	--	--
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	135,71 ± 85,94	105,96 ± 47,13	
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	194,41 ± 77,64	167,93 ± 41,72	NS
<b>cHDL (mg/dL)</b>	63,30 ± 23,79	57,08 ± 16,39	NS
<b>cLDL (mg/dL)</b>	103,96 ± 65,11	89,69 ± 39,56	NS
<b>Dislipidemia</b>	18 (60,0)	10 (33,3)	0,038

Datos en X±DE y n (%). NS: No significativo. TA: Tensión arterial, cHDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad, cLDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad.

Los parámetros ecocardiográficos evaluados se muestran en la Tabla III. El promedio del volumen de la aurícula izquierda ajustado por superficie corporal y de la razón E/e', se encontraron significativamente más altos el grupo con DM1 que en el grupo control, mientras que el promedio del tiempo de desaceleración de la onda E (TDEc), de la velocidad de la onda e' Septal y la onda e' Lateral del anillo mitral, se encontraron significativamente más bajos en los pacientes con DM1. Las demás variables no fueron diferentes entre los grupos. Estos resultados fueron similares al clasificar por sexo.

Con los puntos de corte de Naguehet *al*<sup>11</sup> para la evaluación de la FDVI por ecocardiografía, se observó que ningún paciente, ni diabético ni control, cumplió los criterios para alteración de la función diastólica, a pesar de que los promedios de las variables ecográficas involucradas eran significativamente diferentes entre los grupos de diabé-



**iCHROMA™ II**

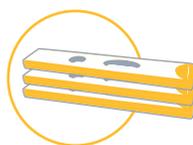


## Resultados del antígeno viral de SARS-CoV-2 en solo 12 minutos

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



**Muestra:**  
hisopado nasofaríngeo



Kits de  
25 determinaciones.



Lectura automatizada  
de la reacción.



Rendimiento:  
30 test/hora.

**GEMATEC**  
equipamiento para medicina

Int. Ávalos 3651 | (1605) | Munro, Buenos Aires, República Argentina  
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666 | [ventas@gematec.com.ar](mailto:ventas@gematec.com.ar) | [www.gematec.com.ar](http://www.gematec.com.ar)



ticos y no diabéticos.

Sin embargo, usando los puntos de corte obtenidos de la distribución por percentiles del grupo control, se aprecia que el 33,3% de los pacientes con DM1 presentó función diastólica alterada (n=10) frente a sólo 3,3% (n=1) de los no diabéticos; se encontró una asociación estadística significativa entre DM1 y función diastólica alterada (p=0,003), con un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración si se padece de DM1 (IC95%: 1,71-122,39. Tabla III).

**>> Tabla III.** Variables ecocardiográficas y frecuencia de alteraciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo en los pacientes diabéticos y no diabéticos.

VARIABLES	Diabéticos n=30	No Diabéticos n=30	Valor p
<b>Vol Aur Izq Index (mL/m<sup>2</sup>)</b>	17,15 ± 4,89	13,22 ± 3,87	0,001
<b>Valor E (m/seg)</b>	0,86 ± 0,18	0,86 ± 0,15	NS
<b>Valor A (m/seg)</b>	0,52 ± 0,14	0,51 ± 0,12	NS
<b>E/A</b>	1,73 ± 0,56	1,74 ± 0,39	NS
<b>TDEc (mseg)</b>	194,66 ± 37,80	218,90 ± 50,16	0,039
<b>e' Septal (cm/seg)</b>	11,66 ± 2,33	14,63 ± 2,22	0,0001
<b>e' Lateral (cm/seg)</b>	13,92 ± 3,64	17,70 ± 3,24	0,0001
<b>E/e'</b>	6,43 ± 1,84	4,99 ± 1,16	0,001
<b>Reg Tricuspidéa n (%)</b>	20 (66,7)	19 (63,3)	NS
<b>Vel Reg. Tricuspidéa (m/seg)</b>	1,54 ± 0,78	1,59 ± 0,66	NS
<b>Función Diastólica VI</b>			
Alterada	10 (33,3)	1 (3,3)	0,003
Normal	20 (66,7)	29 (96,7)	Odds ratio: 14,5
			IC95%: 1,71-122,39

Datos en X±DE y n (%). VI: Ventrículo izquierdo.

Para determinar los parámetros ecocardiográfico que más influyó en el diagnóstico de función diastólica alterada en este grupo de pacientes con DM1, se realizó un análisis de regresión logística con la presencia o no de función diastólica alterada como variable dependiente, y la razón E/e', la velocidad de la onda e' Septal y onda e' Lateral del anillo mitral, que tuvieron significancia en el análisis univariante, como variables independientes; se encontró que en el análisis multivariante solo mantiene significancia la velocidad de onda e' Lateral, donde una disminución en su valor aumenta el riesgo de alteración de la función diastólica, con un R<sup>2</sup> de 0,562 y un odds ratio de 1,08 (IC95%: 1,09-2,99).

Se realizó una matriz de correlación entre las variables cuantitativas incluyendo todos los sujetos. Como era de esperar, la edad tuvo una correlación inversa y significativa con la razón E/A (r=-0,525; p=0,0001), la onda e' Septal (r=0,318; p=0,013) y la onda e' Lateral (r=-0,326; p=0,011) del anillo mitral. Se observó que la glucemia en ayunas se correlacionó significativa y positivamente con el volumen de la aurícula izquierda indexado (r=0,460; p=0,0001), y negativamente con la velocidad de la onda e' Septal (r=-0,442; p=0,0001) y la onda e' Lateral (r=0,350; p=0,006) del anillo mitral, lo cual expresa que mientras más alto es el nivel de glucemia, mayor es el volumen auricular izquierdo y menor es la velocidad de estas ondas (Figura 1). También se obtuvo una correlación negativa lineal de la concentración de los triglicéridos con la velocidad de la onda e' Septal (r=-0,387; p=0,002) y la onda e' Lateral (r=-0,325; p=0,011) del anillo mitral, reflejando que a niveles más altos de dicho lípido la velocidad de ambos parámetros ecocardiográficos es menor, y una correlación positiva entre el valor de cLDL y el volumen de la aurícula izquierda indexado (r=0,313; p=0,015). De estas variables metabólicas, glucemia en ayunas, triglicéridos y cLDL, la única que mantuvo su significancia en el análisis de regresión logística multivariante fue la concentración de triglicéridos (R<sup>2</sup>: 0,324; odds ratio: 1,01; IC95%: 1,002-1,026). En los pacientes diabéticos, se muestra en la figura 2, que la duración de la enfermedad tuvo una correlación negativa y significativa con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (r=-0,424; p=0,02 y r=-0,363; p=0,049, respectivamente);



## PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular / Hematología y Hemostasia / Microbiología / Endocrinología  
/ Citometría de Flujo / Inmunoserología / Química Clínica / Virología



Consultar alcance en  
[www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)



RIQAS



PLANTA DE LABORATORIO  
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL  
4858-7061 al 63  
[laboratorio@stamboulian.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulian.com.ar)

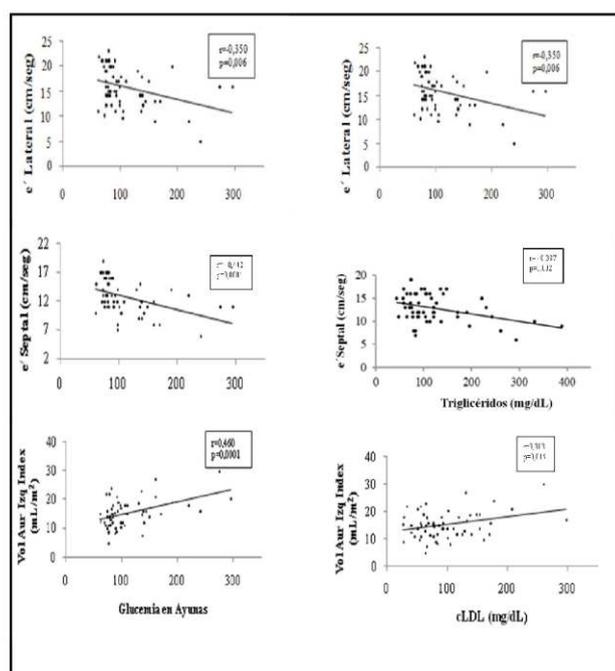
2206-6000

[WWW.STAMBOULIAN.COM.AR](http://WWW.STAMBOULIAN.COM.AR)

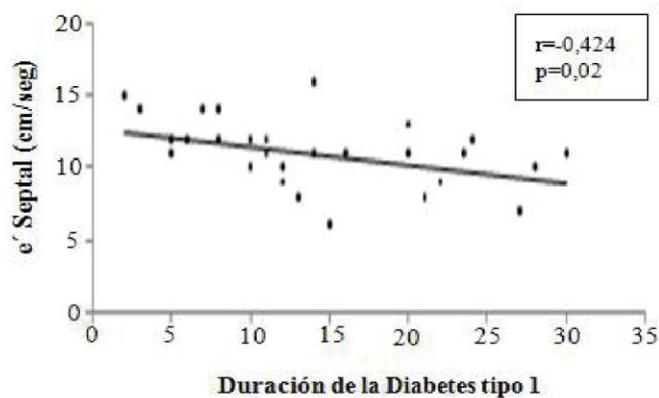
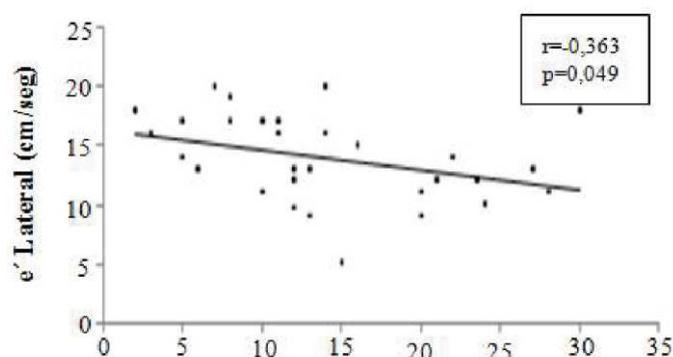
STAMBOULIAN  
SERVICIOS DE SALUD

se aprecia que éstas disminuyen progresivamente con la duración de la enfermedad.

➤➤ **Figura 1.** Correlaciones de la glucemia en ayunas (mg/dL) con el volumen de la aurícula izquierda indexado, la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg) en todos los sujetos (panel izquierdo). Correlaciones de los triglicéridos (mg/dL) con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg) y del cLDL (mg/dL) con el volumen de la aurícula izquierda indexado en todos los sujetos (panel derecho).



➤➤ **Figura 2.** Correlaciones de la duración de las diabetes tipo 1 (años) con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg).



En la Tabla IV se muestran las características clínicas y las variables bioquímicas en los pacientes diabéticos según función diastólica alterada o normal. Aquellos con función diastólica alterada tenían un promedio de edad levemente mayor y una frecuencia mayor de sexo femenino, sin llegar a ser una diferencia significativa. Los pacientes con función diastólica alterada tenían un promedio de edad levemente mayor y una frecuencia mayor de sexo femenino sin llegar a ser una diferencia significativa. Los pacientes con función diastólica alterada presentaron triglicéridos significativamente más elevados ( $186,00 \pm 120,27$  frente a  $110,57 \pm 49,25$ ;  $p = 0,021$ ) y una duración de la diabetes también mayor ( $18,50 \pm 5,77$  frente a  $11,87 \pm 7,55$ ;  $p = 0,014$ ) que en los diabéticos con función diastólica normal. No hubo diferencias significativas en los valores de glucemia y los demás lípidos entre los grupos. Para establecer la asociación con la duración de la enfermedad, se clasificó esta variable según el valor de la mediana, en igual o mayor de 12 años y menos de 12 años de enfermedad; se encontró que 9 de los 10 pacientes con función diastólica alterada (90%) tenía una duración de la enfermedad de 12 años o más, y solo 1 paciente (10%) tenía menos de 12 años. El riesgo de presentar función diastólica alterada fue 11 veces mayor si el paciente tenía una duración de la diabetes igual o mayor a 12 años (Odds ratio: 11,0; IC95%: 1,16-103,94;  $p = 0,02$ ).

Solo en los pacientes diabéticos, se buscaron asociaciones entre la función diastólica alterada y el estado nutricional y el control metabólico. Se observa que no hubo asociación con el estado nutricional ya que el 30% ( $n = 3$ ) de aquellos con función diastólica alterada estaban en sobrepeso y el 70% ( $n = 7$ ) en normopeso. Al asociar con el

control metabólico, se observa que la mayoría, el 70% (n=7) de los pacientes con función diastólica alterada tenía mal control metabólico y 30% (n=3) buen control, sin embargo, a pesar de esta tendencia y de las correlaciones significativas de la glucemia con los diferentes parámetros ecocardiográficos, esta asociación no llegó a ser estadísticamente significativa (datos no mostrados).

>> Tabla IV. Características clínicas y variables bioquímicas en los pacientes diabéticos con o sin función diastólica (FD) alterada.

Variables	FD Alterada n=10	FD Normal n=20	Valor p
Edad (años)	30,70 ± 6,79	26,20 ± 7,42	NS
<b>Sexo</b>			
Femenino	7 (70,0)	9 (45,0)	NS
Masculino	3 (30,0)	11 (55,0)	NS
<b>IMC</b>	23,39 ± 2,54	22,62 ± 2,66	NS
<b>Glucemia Ay (mg/dL)</b>	136,86 ± 58,18	137,71 ± 58,58	NS

<b>Glucemia 2 hs (mg/dL)</b>	188,12 ± 76,83	176,87 ± 73,23	NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	186,00 ± 120,27	110,57 ± 49,25	0,021
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	171,50 ± 57,02	205,86 ± 85,12	NS
<b>cHDL (mg/dL)</b>	54,90 ± 12,96	67,51 ± 26,99	NS
<b>cLDL (mg/dL)</b>	79,42 ± 52,24	116,23 ± 68,57	NS
<b>Duración de la DM</b>	18,50 ± 5,77	11,87 ± 7,55	0,014
<b>Duración DM:</b>			
≥12 años	9 (90,0)	9 (45,0)	0,01
<12 años	1 (10,0)	11 (55,0)	Odds ratio: 11
			IC95%: 1,16-103,94

Datos en X±DE y n (%).



¡LANZAMIENTO!

## Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST

Nueva prueba diagnóstica por PCR para la detección rápida de SARS-CoV-2 ¡en formato multiplex y en un solo paso!

### CARACTERÍSTICAS

- ✓ Detección simple, por transcripción reversa y PCR en Tiempo Real.
- ✓ Consiste en una única Master Mix, lista para usar.
- ✓ Contiene las enzimas, los cebadores y las sondas, específicos para 3 genes virales: Envoltura (E), Nucleocápside (N) y Espina (S).
- ✓ Provee un control positivo de ARN viral y un control negativo.
- ✓ Incluye un control interno para verificar el proceso de extracción tanto como el de amplificación.

(54-11) 4857.5005 @ VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR  
WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR ¡SEGUINOS EN LAS REDES!

**Biocientífica**  
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

¿Querés saber más?

CLICK  
ACÁ

## >>> DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la FDVI, entidad que puede predecir futuros eventos cardiovasculares<sup>3</sup>, en pacientes con DM1 y un grupo control sin diabetes; se encontró, en primer lugar, que el 33,3% de los pacientes con DM1 tenía una función diastólica alterada y sólo el 3,3% de los controles, lo que determina un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración si se padece DM1. En la mayoría de los estudios se observó mayor frecuencia de función diastólica alterada en los pacientes con DM1, en comparación con controles, con cifras que oscilaron entre 14,4%<sup>18,19</sup> y 37,1%<sup>7</sup>, similares a la nuestra. En segundo lugar, se identificó que varios factores de riesgo como la mayor edad, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y la mayor duración de la enfermedad se correlacionaron patológicamente con las variables ecocardiográficas estudiadas. La hipertrigliceridemia y la mayor duración de la diabetes en particular, mostraron asociación significativa con el riesgo de presentar función diastólica alterada.

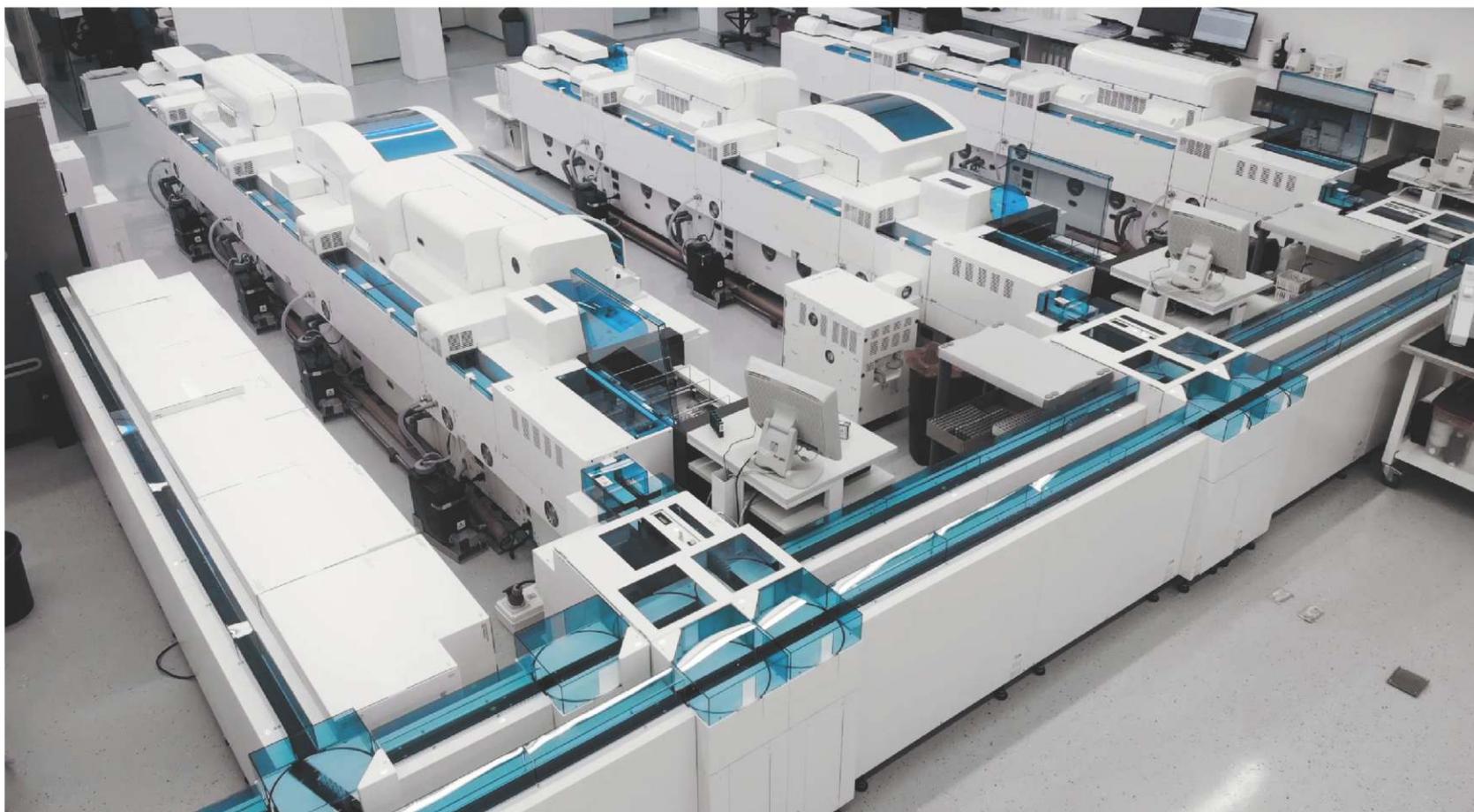
Es de hacer notar que en nuestro estudio, cuando se aplicaron los valores de corte de los parámetros ecocardiográficos para diagnóstico de DDVI, señalados en las recientes recomendaciones al respecto<sup>10,11</sup>, no se detectó ningún paciente, ni diabético ni control con alteración, a pesar de múltiples correlaciones significativas entre éstos parámetros ecocardiográficos con los valores de glucemia, lípidos y duración de la diabetes, e inclusive con valores de varios de estos parámetros significativamente más alterados en el grupo de DM1, en comparación con los controles. En vista de esto, y en concordancia con otros autores<sup>13,18-21</sup> que refieren las dificultades y limitaciones de estos criterios diagnósticos tan estrictos, se evaluó la FDVI con los puntos de corte de los diferentes parámetros ecocardiográficos obtenidos de la distribución por percentiles del grupo control; se detectaron 10 pacientes diabéticos (33,3%) con función diastólica alterada, que deben seguirse estrechamente y que no se hubieran diagnosticado con los criterios estrictos de las guías actuales. Similar a nuestro estudio, Zarichet *al*<sup>20</sup> reportaron que el 29% de los diabéticos tenía disfunción diastólica cuando fueron categorizados por la presencia de al menos dos variables anormales de

flujo mitral, definiendo como límites normales el 95% del límite de confianza de la distribución de los valores del grupo control.

En el presente estudio se determinó que una mayor concentración de glucemia se correlacionaba significativamente con varios parámetros ecocardiográficos. Una explicación fisiopatológica de este hallazgo es propuesta por van Heerebeek *al*<sup>22</sup>, quienes señalan que la hiperglucemia mantenida es uno de los factores que clásicamente se ha implicado en la patogenia de la EMCD, al conllevar una glucación no enzimática de las proteínas en el miocardio con entrecruzamiento de las fibras de colágeno y aumento de éste en su intersticio, llevando posteriormente a fibrosis. Esto conduce a alteración de la relajación del miocardio y de las fuerzas de restauración y a un incremento de la presión auricular izquierda, que da como resultado, una reducción de la motilidad longitudinal ventricular, disminución de la velocidad de la onda e' del anillo mitral y dilatación auricular<sup>23</sup>. También se halló una correlación negativa lineal entre la concentración sérica de los triglicéridos con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, y los valores de triglicéridos se encontraron significativamente más altos en los pacientes diabéticos con función diastólica alterada en comparación con aquellos con función normal.

Además, se pudo evidenciar la existencia de correlación positiva entre el valor de cLDL y el volumen de la aurícula izquierda indexado. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Fernández *et al*<sup>7</sup>, quienes al realizar un análisis de regresión logística múltiple para conocer las variables que se asociaban de forma independiente con la función diastólica alterada del VI en sus pacientes diabéticos, evidenciaron que de todos aquellos parámetros que en el análisis univariante habían tenido una diferencia estadísticamente significativa tales como edad, sexo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y microalbuminuria en orina de 24 h, sólo los triglicéridos mantuvieron la significación estadística. Al respecto, se han descrito hallazgos anatomopatológicos del miocardio de estos pacientes, que ponen de manifiesto depósitos lipídicos en el miocito<sup>24</sup>, consecuencia de una mala utilización de

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA  
EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

Tecnología y profesionales con los más altos valores humanos abocados a ofrecer la máxima precisión y calidad diagnóstica para el bienestar de nuestros pacientes.

**Labmedicina**  
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189\*

Alcances de acreditacion en: [www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)

 (+011) 154 092 2001  (+011) 5263 9911  [info@labmedicina.com](mailto:info@labmedicina.com) [labmedicina.com](http://labmedicina.com)

la glucosa en la célula miocárdica, que precisa de la obtención de energía a partir de la oxidación de los ácidos grasos<sup>9</sup>. Como resultado, se produce un exceso de triglicéridos que, además de depositarse en el miocito, activan la proteincinasa C, que fosforila las proteínas de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico y altera su homeostasis y, con ello, la función del miocardio<sup>25</sup>.

En la actual investigación, la duración de la diabetes tuvo una correlación negativa y significativa con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, apreciándose que éstas disminuyen con la duración de la enfermedad. La evidencia parece apoyar que el efecto de la diabetes en los parámetros diastólicos es progresivo y ocurre en el curso del tiempo<sup>19,26</sup>. Nakaiet al<sup>27</sup> evaluaron 60 pacientes con DM1 y DM2 con promedio de duración de la diabetes de 8,7±8,4 años y, mediante la técnica de ecocardiografía de rastreo de marcas (*speckle tracking echocardiography*), estudiaron la deformación miocárdica longitudinal global; el análisis de regresión lineal univariante reveló que la reducción de la deformación longitudinal se asoció de forma independiente con la duración de la diabetes y el análisis multivariante demostró que la duración de la diabetes era el único predictor independiente de dicha reducción. Un estudio llevado a cabo en Turquía<sup>28</sup> informó que la alteración de la función diastólica tuvo lugar 8 años después del inicio de la diabetes; en nuestro estudio, la mayoría de los casos con función diastólica alterada se presentaron en pacientes con 12 años o más de evolución de la diabetes, y no hubo casos entre aquellos con menos de 10 años de diabetes.

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos que más influyen en la presentación de la función diastólica alterada, se resalta la importancia de la razón E/e' en varias investigaciones. Fromet al<sup>29</sup>, en un estudio poblacional de Estados Unidos, establecieron que por cada unidad de incremento en la razón E/e', el riesgo de insuficiencia cardíaca se incrementaba 3% (OR=1,03, IC95%: 1,01-1,06; p=0,006). La probabilidad acumulada de desarrollar insuficiencia cardíaca a los 5 años para pacientes con diabetes y alteración de la función diastólica fue 36,9% versus 16,8% para pacientes sin disfunción diastólica (p<0,001). Así

mismo encontraron que los pacientes con diabetes y disfunción diastólica subclínica tenían una tasa de mortalidad a los 5 años de 30,8% comparada con 12,1% para pacientes con diabetes sin disfunción. En relación con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, la utilidad de su medición radica en la observación de que, en corazones sanos, una significativa cantidad del volumen de eyección del VI y de llenado de la aurícula izquierda resulta del descenso del anillo mitral hacia el ápex. Este movimiento longitudinal normalmente precede al llenado y puede reducirse y retrasarse en pacientes con diabetes<sup>10</sup> tal y como lo demostraron Gul et al<sup>28</sup> quienes estudiaron 89 pacientes con DM1 menores de 40 años sin antecedentes cardiovasculares y 51 pacientes voluntarios sanos como controles; similar a nuestros resultados, encontraron que las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral fueron significativamente menores en diabéticos que en los sujetos control y que la razón E/e' fue significativamente más alta en el grupo con diabetes.

En nuestro estudio, el sexo y el estado nutricional no se asociaron significativamente con la presencia de función diastólica alterada en los sujetos diabéticos, aunque se observó una tendencia a mayor cantidad de casos en las pacientes femeninas y con sobrepeso. En este contexto Waitet al<sup>30</sup> no encontraron asociación significativa entre el sexo y anomalías ecocardiográficas, pero evidenciaron que el IMC estaba incrementado significativamente en los pacientes con disfunción diastólica. De hecho, al considerar juntos los datos de función sistólica y diastólica, el IMC mostró ser un predictor independiente de anomalías ecocardiográficas, pues por cada unidad que aumenta el IMC (1 kg/m<sup>2</sup>) se observó un aumento del 17% en el riesgo de presentar dichas alteraciones. Fernández et al<sup>7</sup> encontraron que el 84,6% de los pacientes con disfunción diastólica era de sexo masculino, sugiriendo que éste podría ser un factor predisponente, sin embargo, Airaksinen et al<sup>31</sup> condujeron un estudio en el que 19 de 36 pacientes femeninas (52%) con DM1 presentaron trastornos del llenado ventricular izquierdo, demostrando que también en el sexo femenino es altamente frecuente la alteración de la relajación diastólica.

Finalmente, en nuestro estudio se observó una tendencia a mayor cantidad de casos con función diastólica alterada en pacientes con mal control metabólico, aunque no llegó a ser significativa estadísticamente, a pesar de las correlaciones significativas de diferentes parámetros ecocardiográficos con la glucemia; al respecto, Yoldaş et al<sup>32</sup>, encontraron función diastólica alterada en pacientes con buen control metabólico y apuntan que la posible explicación puede ser una hiperglucemia leve que se asocia con la producción de productos finales de glucación avanzada, acumulación de colágeno cardíaco y estrés oxidativo.

Nuestro estudio aporta interesantes hallazgos, sin embargo, se debe reconocer que, aunque se realizó y se cumplió un cálculo de muestra, y se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos, el número de sujetos fue bajo, por lo que es posible que algunas asociaciones que mostraron tendencia, pudieran llegar a ser significativas con un número mayor de participantes.

En conclusión, se demostró que un tercio de los pacientes adultos jóvenes con DM1 presentaron alteración de la FDVI, en ausencia de síntomas clínicos, y en comparación con controles sin DM1, tienen un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración. Los parámetros ecocardiográficos

que mostraron diferencias estadísticas significativas con respecto al grupo control fueron: la razón E/e', las velocidades de la onda e' Septal, e' Lateral y el volumen auricular izquierdo indexado, los cuales expresan alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo y consecuentemente alteraciones en las presiones de llenado durante la diástole. De las variables bioquímicas, los valores de triglicéridos se encontraron significativamente asociados con función diastólica alterada. La duración de la diabetes tipo 1 es un predictor para la presentación de función diastólica alterada, pues los pacientes con 12 años o más de evolución de la enfermedad presentaron 11 veces más riesgo de alteración de la FDVI.

### Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

### >>> REFERENCIAS

abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1988; 12:114-120.

1-American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1): S1

DIAGNOS MED S.R.L. 

## Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SNP)

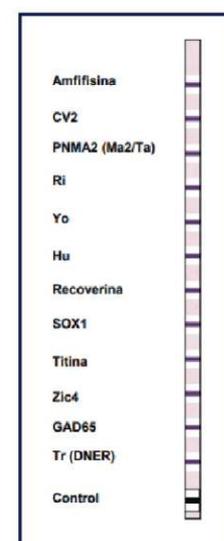
Presentación 16 tiras recubiertas con antígenos Clase IgG  
Producto registrado ante ANMAT

Ralizamos pedidos mensuales.

Para mayor información comunicarse al:  
[info@diagnosmed.com](mailto:info@diagnosmed.com) - [promocion2@diagnosmed.com](mailto:promocion2@diagnosmed.com)  
O bien al (011)4552-2929 Líneas rotativas

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

EUROIMMUN  
a PerkinElmer company



- 52.
- 2-Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15:635-650.
- 3-Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:4. doi: 10.1186/s12933014-0168-x.
- 4-Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294:334-341.
- 5-Herrera R, Peralta C, Contreras A, Hernández J, Manjarrez G. Disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2014; 71:142-147.
- 6-World Health Organization. *Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser* 1984; 697:7-64.
- 7-Fernández Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández Zamora F, Beato, JL. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2000;53: 603-610.
- 8-Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients one more piece of the puzzle of diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardio* 1993; 16:784-790.
- 9-Shaver A, Nichols A, Thompson E, Mallick A, Payne K, Jones C, Manne N, Sundaram S, Shapiro JI, Sodhi K. Role of serum biomarkers in early detection of diabetic cardiomyopathy in the West Virginian population. *Int J Med Sci* 2016;13:161-168.
- 10-Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, Turco S, Capaldo B, Sibilio. G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *DiabetMed* 2005;22: 1720-1725.
- 11-Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29: 277-314.
- 12-Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and IV filling pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1451-1464.
- 13-Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva JJ, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16: 1031-1041.
- 14-World Health Organization. BMI classification. Disponible en: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accesado en marzo 2017.
- 15-American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1): S66-S76.
- 16-American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1): S111-S134.
- 17-Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DS, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
- 18-Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH, Diastolic Guidelines Concordance Investigators. Effect of recommendation on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4: 460-467.
- 19-Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Galatius S, Jørgensen PG, Biering-Sørensen T, Møgelvang R, Rossing P, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia* 2014;57: 672-680.
- 20-Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic
- 21-Forteza J, Noris M. Visión crítica de las guías de función diastólica: verdades y mentiras. *RETIC* 2017; 6:7-12.
- 22-van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117: 4351.
- 23-Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, Edvardsen T, Smiseth OA. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation* 2009;119: 2578-2586.
- 24-Anguera I, Magriña J, Setoain FJ, Esmatges E, Paré C, Vidal J, Azqueta M, García A, Grau JM, Vidal-Sicart S, et al. Bases anatómicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulino dependientes. *Rev Esp Cardiol* 1998;51: 43-50.
- 25-McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(Supl): 67-71.
- 26-Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17: 633-639.
- 27-Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 926-932.
- 28-Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, Aydin Y, Delibasi T, Guler S, Barazi AO. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 841-846.
- 29-From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:300-305.
- 30-Wai B, Patel SK, Ord M, MacIsaac RJ, Jerums G, Srivastava PM, Burrell LM. Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *J Diabetes Complications* 2014;28: 22-28.
- 31-Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaluoto M, Takkunen J. Impaired left ventricular filling in young female diabetics. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1984;216: 509-516.
- 32-Yoldaş T, Örün UA, Sagsak E, Aycan Z, Kaya Ö, Özgür S, Karademir S. Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 1 diabetic children and adolescents with good metabolic control. *Echocardiography* 2018;35: 227-233.

# Dengue - Zika Chikungunya

## Dengue

**BIO-RAD**

- **Platelia Dengue NS1Ag**  
Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**  
Inmunicromatografía  
Test Rápido x 25 tests

**MP**  
MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag**  
Inmunicromatografía  
Test Rápido x 20 tests

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Dengue IgG**  
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**  
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**  
Elisa x 96 tests

## Zika

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Zika IgM Captura**  
Elisa x 96 tests

**CHEMBIO**  
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

- **DPP Zika IgM/IgG**  
Inmunicromatografía  
Test Rápido x 25 tests

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Chikungunya IgG**  
Elisa x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**  
Elisa x 96 tests

 **BIODIAGNOSTICO**

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



# Fibrosis quística: desde la pesquisa hasta los nuevos tratamientos

>>> El presente artículo es una revisión de la Fibrosis Quística en el mundo y en nuestro país, abordando el mismo desde los métodos bioquímicos y moleculares para su diagnóstico hasta su tratamiento bajo terapias aprobadas y en desarrollo.

## >>> AUTORES

Ayesa, María Florencia <sup>1,4</sup>; Belzunce, María Laura <sup>2</sup>; Gómez, Nidia Noemí <sup>3</sup> y Varas, Silvia Mabel <sup>4</sup>

1- Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Universidad Nacional de San Luis (UNSL)

2-Hospital San Luis

3-. Laboratorio de Morfofisiología, Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis (UNSL). IMIBIO-SL (CONICET)

4- Química Biológica Patológica. Área de Química Biológica. Departamento de Bioquímica. Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis.

## >>> CORRESPONDENCIA:

Silvia Mabel Varas  
silvia.varas@gmail.com

## >>> RESUMEN

**Introducción:** El creciente conocimiento sobre la maduración, estructura y función de la proteína CFTR, su relación con los diversos tipos de mutaciones y la fisiopatología de la FQ han permitido la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos de la enfermedad.

**Metodología:** La revisión de la literatura se realizó a través de búsquedas en la Base de Datos Cochrane y PubMed-MEDLINE y páginas oficiales del Ministerio de Salud de la Nación.

**Resultados:** Se analizaron diversas terapias, aprobadas o en distintas fases de estudios clínicos dirigidas a resolver el defecto en el CFTR en la Fibrosis Quística.

**Conclusiones:** Existe una nueva generación de terapias en donde los canales iónicos alternativos al CFTR son objetivos terapéuticos potenciales, para pacientes con FQ y otras patologías pulmonares.

**Palabras claves:** CFTR - Fibrosis Quística canales iónicos - pulmón terapias

## >>> INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) o Mucoviscidosis es la enfermedad genética de herencia autosómica recesiva más común en la población caucásica, afectando a más de 80.000 personas en todo el mundo (1). En Argentina, en el periodo 2011-2018 se registraron 1159 casos (Registro Nacional de Fibro-

sis Quística) (2). En CABA como resultado de la pesquisa neonatal (2000-2020) se diagnosticaron 65 niños en 593.055 neonatos (Conferencia 20 años de Pesquisa en CABA, Dra. Chiesa, 2020). Este trastorno es causado por mutaciones en ambos alelos del gen CFTR que codifica el Regulador de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR). El CFTR es un canal que transporta cloruros y bicarbonato. La expresión y función de CFTR se ha descrito en células epiteliales de tracto respiratorio superior e inferior, del tracto gastrointestinal y glándulas anexas y además en el tracto reproductivo. En pulmón regula el transporte de sodio y agua en la membrana apical de las células epiteliales, por lo tanto, su disfunción resulta en una acumulación de moco espeso, caracterizándose clásicamente por una triada que incluye efectos pulmonares, pancreáticos y test del sudor alterado (4, 5).

Si bien en 1936 se acuñó el término “fibrosis quística”, fue recién en 1989 que Francis S.



## μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

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

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

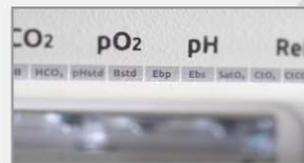
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



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

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



Collins, Lap-Chee Tsui y Johanna M. Rommens identificaron el gen CFTR y descubrieron la mutación  $\Delta F508$  (6, 7, 8, 9) que constituye el 70% de todas las mutaciones mundialmente reportadas hasta el momento (más de 2000) (9) y en Argentina, representa el 80% de todas las mutaciones informadas (2, 4).

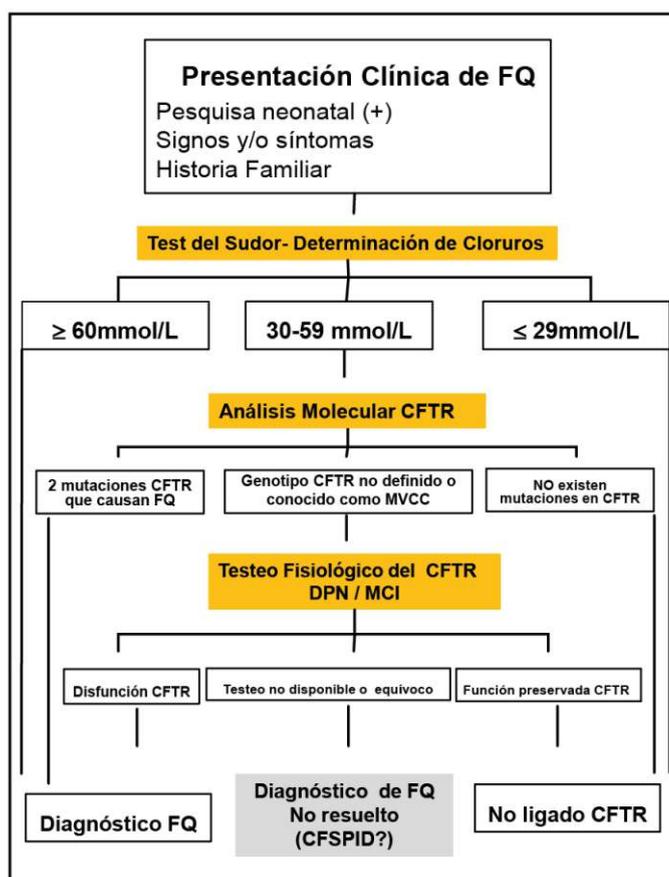
## Diagnóstico

La FQ se diagnostica cuando un individuo tiene una presentación clínica de la enfermedad y evidencias de disfunción en el CFTR. Las pruebas de función del CFTR no siempre se realizan en este orden, pero jerárquicamente para establecer el diagnóstico de FQ, primero se debe considerar la concentración de cloruro en el sudor, luego el análisis genético de CFTR y por último las pruebas fisiológicas del CFTR. Todas las personas diagnosticadas con FQ deben someterse a una prueba de sudor y un análisis genético del CFTR, (12). En el algoritmo (Figura 1) surge un grupo señalado con el nombre de “Diagnóstico no concluyente positivo para la detección de FQ (CFSPID)”. El término CFSPID se usa para una pesquisa neonatal positiva para FQ, pero cuyo diagnóstico es no concluyente debido que en general los recién nacidos son asintomáticos.

## Pesquisa neonatal

Las directrices del consenso de la Cystic Fibrosis Foundation (12) y la guía para tratamientos para pacientes fibroquísticos (3) recomiendan medir el tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en una gota de sangre seca (en tarjeta de papel), obtenida por punción del talón del recién nacido. Las muestras con niveles de TIR anormalmente elevados se deberían someter a un cribado de mutación del CFTR. En algunas ocasiones será necesaria una segunda muestra con mediciones en suero o plasma. Esta patología se debe confirmar siempre con el test del sudor (11). En Argentina, desde el 2002 se utiliza una estrategia de detección TIR/TIR en dos etapas y las muestras con resultados elevados se repiten antes del día 28 de vida. Se informa en CABA que la estrategia TIR / PAP (proteína asociada a pancreatitis) es más sensible que TIR/TIR y evita una segunda visita y pruebas de sudor innecesarias (10).

>> Figura 1. La FQ se diagnostica cuando un individuo tiene una presentación clínica de la enfermedad y evidencias de disfunción de los CFTR. Si solo se identifica 1 variante CFTR, en un análisis molecular, se deben realizar pruebas. La FQ es posible si ambos alelos poseen mutaciones definidas, causantes de FQ o mutaciones de consecuencias clínicas variables (MVCC). Si un diagnóstico de FQ no se resuelve, se debe considerar un trastorno relacionado con CFSPID. MVCC: Mutation of varying clinical consequence (mutaciones de consecuencias clínicas variables), DPN: Diferencia de potencial Nasal, MCI: Medición de la corriente intestinal (12).



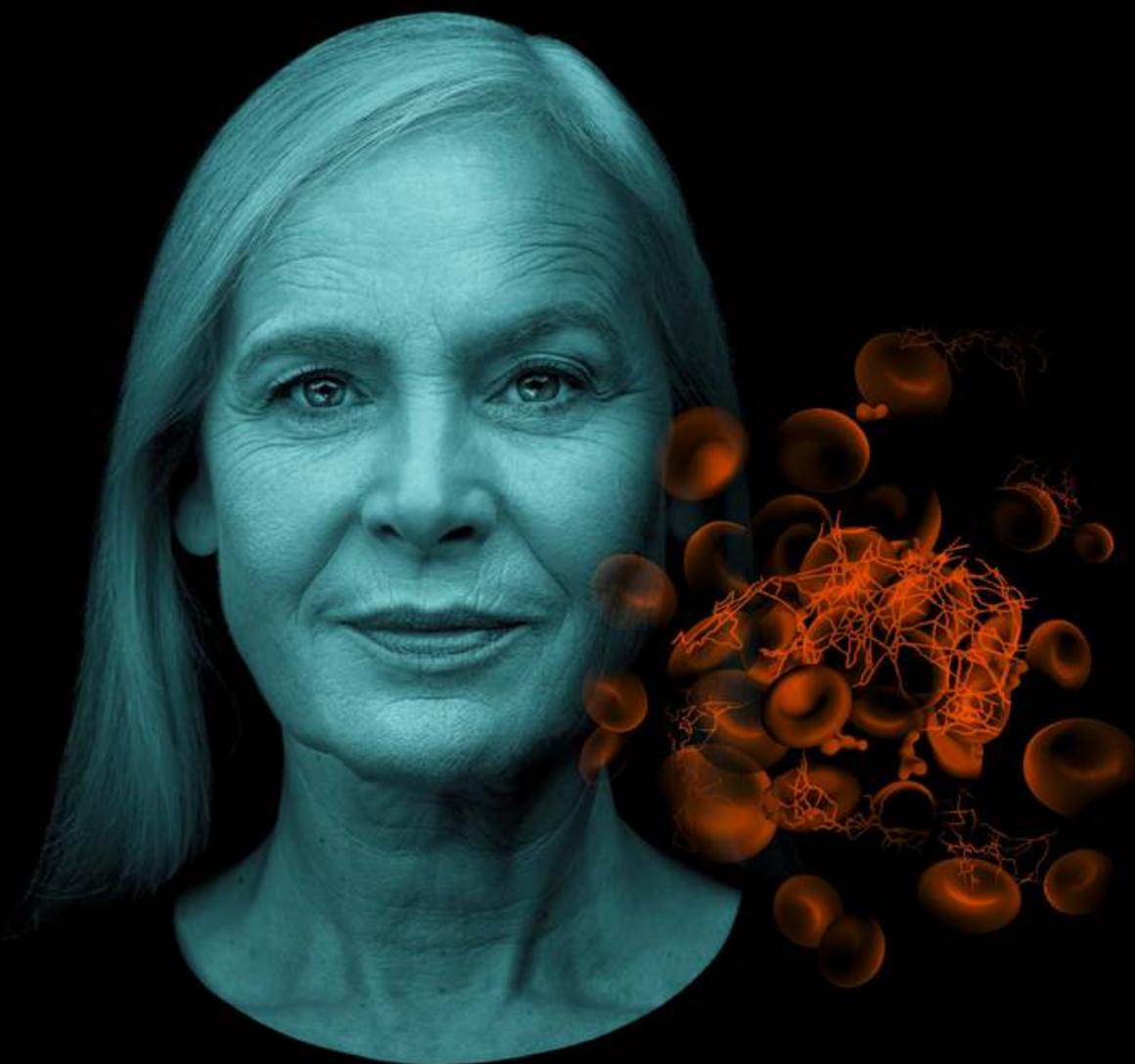
## Test del sudor

El test del sudor es considerado la prueba Gold estándar para confirmar el diagnóstico de FQ. Esta prueba se basa en estimular las glándulas sudoríparas mediante iontoforesis con pilocarpina y recolectar el sudor generado en gasa o papel de filtro, o tubo de micro-calibre (dispositivo Macroduct) preferentemente en la zona flexora del antebrazo seguida de una medición cuantitativa de la concentración de cloruro, mediante colorimetría. El tiempo de prueba mínimo recomendado es de 20 minutos y máximo de 30 minutos. La prueba del sudor se puede realizar una vez que el bebé tiene

# Transforme su laboratorio de hemostasia

Apoyando el diagnóstico clínico de las coagulopatías en pacientes

Conozca más aquí



más de 48 horas de vida, aunque a menudo se obtienen muestras inadecuadas en las primeras semanas (13, 14). Ocasionalmente es necesario repetir la prueba, si no se ha recogido suficiente sudor, si ha habido algún tipo de contaminación, si se ha obtenido un resultado límite de cloruros, o bien si dicho resultado no concuerda con el fenotipo y/o genotipo clínico (14).

Un nivel de cloruros en el sudor  $\geq 60$  mmol/L indica un diagnóstico positivo para FQ y un nivel de cloruros en el sudor  $< 30$  mmol/L indica que la FQ es poco probable. En individuos que caen en el nivel intermedio de cloruros en el sudor 30-59 mmol/L requieren de un análisis genético o también pueden estar indicadas pruebas adicionales para la función CFTR, como NPD (diferencia de potencial nasal) e ICM (medición de cloruros intestinales), en centros especializados (12). Igualmente, en base a varios estudios, se sugiere que se apliquen los siguientes rangos para la interpretación de los resultados (14) (Figura 1).

### **Análisis genéticos**

Hay factores que pueden afectar la sudoración y por ende los resultados del test del sudor pueden ser no fiables como, por ejemplo: cuando se hace esta prueba a bebés y niños deshidratados en donde los electrolitos contenidos en el sudor pueden estar elevados. En esta situación la genotipificación puede ser la prueba diagnóstica de elección, en donde se buscará identificar dos mutaciones del gen CFTR, que son reconocidas por causar FQ (14).

Actualmente existen al menos 2000 variantes identificadas en el gen CFTR, aunque no todas están asociadas con el cuadro clínico de la FQ. Las mutaciones se clasifican en diferentes clases (I-VI), siendo la más común en la población caucásica la mutación de clase II, F508del que representa el 70% de las mutaciones. Esto lleva a que en la práctica solo conviene detectar algunas de las mutaciones (actualmente hay pruebas que incluyen las 50 mutaciones más comunes, en la población caucásica) y por lo tanto su falta de detección no excluye el diagnóstico de FQ. Además, es importante tener en cuenta la etnia del paciente, debido a que el panel de mutaciones más

frecuentes varía si el origen del individuo es no caucásico (11).

Es importante que los pacientes puedan identificar la causa genética de la enfermedad, ya que pueden ser elegidos para terapias moduladoras de moléculas pequeñas o ensayos de estas drogas (11).

### **Diagnóstico positivo no concluyente, para la pesquisa de FQ (CFSPID)**

Para recién nacidos, la definición de CFSPID, con una prueba de pesquisa positiva para FQ, permite plantear dos posibles escenarios:

- 1) Prueba de sudor límite (30-59 mmol / L) en ausencia de dos mutaciones causantes de la enfermedad.
- 2) Prueba de sudor normal en presencia de 2 variantes de CFTR y al menos una de las mismas es de significado incierto (*consecuencias fenotípicas poco claras*).

En estos casos los niños quedan identificados como CFSPID, de manera transitoria, hasta que se pueda aclarar el estado clínico. Se los mantiene bajo control, hasta que el cuadro clínico sea más claro y se realicen las pruebas funcionales adicionales de CFTR (se repite la prueba del sudor y elastasa en heces) (11). No debe utilizarse en otros escenarios clínicos, incluidos personas que tienen síntomas clínicos atribuibles a la disfunción de CFTR.

### **Tipos de mutaciones**

Las mutaciones de CFTR pueden agruparse en diferentes clases basadas en sus consecuencias funcionales sobre el CFTR (Figura 2).

#### **Clase I: Síntesis defectuosa de CFTR**

Estas mutaciones conducen a la producción defectuosa de la proteína CFTR acortada y no funcional (principalmente mutaciones sin sentido o de desplazamiento de marco), que lleva a su ausencia en la membrana plasmática (MP) de la célula (15). Ejemplo de mutaciones son: G542X, W1282X o R553X.

### Clase II: Procesamiento defectuoso de CFTR

Las mutaciones de clase II, al igual que las de clase I llevan a la destrucción del CFTR en el interior de la célula, por lo que no consiguen llegar a la membrana plasmática. El plegamiento incorrecto perjudica la estabilidad del CFTR en el retículo endoplásmico (RE), promoviendo la ubiquitinización y degradación prematura, por parte de la proteasoma. En consecuencia, pocas o ninguna de las moléculas de CFTR se ubican en la membrana plasmática apical. El principal ejemplo de esta clase es la delección del aminoácido fenilalanina en la posición 508 (F508del), siendo esta la mutación más frecuente a nivel mundial. Al producirse un CFTR de longitud completa, pero tener un plegado defectuoso es reconocido por los mecanismos celulares, promoviendo la degradación prematura y por lo tanto su ausencia en la superficie celular (15).

### Clase III: Regulación defectuosa del CFTR

Estas mutaciones producen proteína CFTR que se localiza en la MP, pero con regulación defectuosa, es decir, insensible a la fosforilación/desfosforilación por lo tanto no se activa correctamente (hay escasa apertura del canal iónico). La mutación G551D (en el exón 11) afecta aproximadamente al 2-4% de los pacientes y es la más frecuente en esta clase. En este caso hay una reducción en el tiempo de apertura del canal (la disminución es cercana a 100 veces respecto a un CFTR normal)(15).

### Clase IV: Conductancia anormal del CFTR

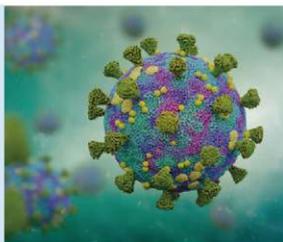
En estos casos, la proteína CFTR se expresa en la membrana apical, pero con una disfunción del canal por una conducción de cloruro defectuosa. Estas mutaciones involucran principalmente las regiones de la proteína encargada de formar el poro del canal; la más común de esta



Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

**PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit** se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

## PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit



**Específico:** detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

**Sensible:** límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

**Flexible:** compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

**Fiable:** rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*



+54 11 4639 3488  
ventas.etc@etcint.com.ar  
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274  
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina

Contáctenos por mayor información

www.etcint.com.ar

clase es la R117H (en el exón 4), que afecta al 0,7% de los pacientes. Las mutaciones de clase IV conducen a biosíntesis de CFTR que retienen la función residual y la regulación normal, por lo que las terapias simples son eficientes para mejorar la actividad (15).

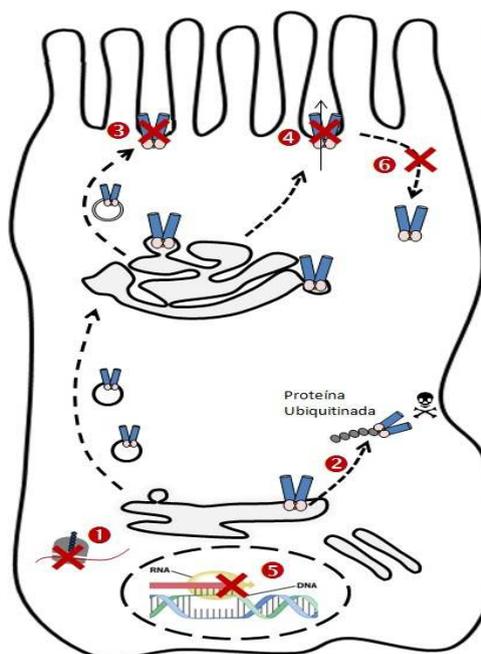
### Clase V: Cantidad reducida de proteína CFTR

Estas mutaciones se caracterizan por producir cantidades reducidas de CFTR que funcionan normalmente en la superficie celular. En la mayoría de los casos se afecta la estabilidad del ARN mensajero, produciéndose una disminución en la síntesis de la proteína y una reducción de su actividad. Una de las mutaciones más comunes es la 3849+10kbc T (en el intrón 19) que afecta aproximadamente al 0,58 % de los pacientes, aunque la frecuencia es mayor en la población judía (15).

### Clase VI: Defecto en la estabilidad de CFTR en la superficie celular

Son mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína madura, cuando ya está ubicada en la membrana apical, conduciendo a un alto recambio de la misma. Un ejemplo de mutaciones de Clase VI es c.120del23 que produce proteínas N-truncadas, las cuales son inestables y muestran una actividad reducida de los canales de  $\text{Cl}^-$  (15).

>> Figura 2. Defectos de la proteína CFTR que producen la enfermedad de FQ y las estrategias terapéuticas correspondientes.



Tipo	Función CFTR	Expresión apical CFTR	Terapias
I- Defecto en la síntesis	No	No	AGENTES DE LECTURA; INHIBIDORES DE NMD
II- Defecto en el procesamiento	No	No	CORRECTORES + POTENCIADORES
III- Defecto en la regulación del canal	No	Si	POTENCIADORES Ivacaftor (Kalydeco)
IV- Defecto en la conductancia del canal	Reducida	Si	POTENCIADORES
V- Producción reducida de CFTR	Reducida	Reducida	AMPLIFICADORES, MODULADORES DEL SPLICING
VI- Defecto en la estabilidad en la MP	Reducida	Reducida	ESTABILIZADORES

Las mutaciones de clase I, II y III se asocian comúnmente con insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar grave, mientras que con frecuencia las mutaciones de clase IV, V y VI se asocian con suficiencia pancreática y un fenotipo más leve. Comprender cómo las mutaciones de CFTR se traducen en alteraciones de la síntesis o función de la proteína CFTR ha abierto el camino a la "personalización" de los tratamientos para corregir los defectos básicos (16).

### Nuevas terapias aprobadas y en desarrollo

Muchos de los tratamientos actuales son principalmente sintomáticos y se centran en compensar la insuficiencia pancreática exocrina con enzimas pancreáticas y ralentizar la progresión de la enfermedad pulmonar con técnicas de depuración de las vías respiratorias y terapia antibiótica (16). Igualmente, gracias a una mejor comprensión de la estructura y función del CFTR y las consecuencias de las mutaciones en su gen permitieron el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a corregir el defecto básico que subyace en la FQ (15). Existen principalmente 2 enfoques de corrección:

A) Un grupo es un enfoque terapéutico basado en las mutaciones del gen CFTR, está en desarrollo clínico y tiene como objetivo identificar moléculas pequeñas capaces de corregir la proteína CFTR anormal (15,16).

B) Por otro lado, existe otras estrategias terapéuticas las cuales se encuentran en desarrollo pre-



# Analizador Multiparamétrico

## Totalmente Automatizado

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



### Enfermedades Infecciosas

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

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

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

### Autoinmunidad

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

### GLIADIN-G

tTG-A  
tTG-G  
ASCA-A  
ASCA-G  
GBM  
MPO  
PR3  
TG  
a-TG  
a-TPO  
AMA-M2  
LKM-1  
INSULIN  
INTRINSIC FACTOR  
FSH  
LH  
PRL  
TSH  
fT4  
fT3  
TOTAL IgE

### Fijación del Complemento

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



**BIODIAGNOSTICO**

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

clínico, e incluyen la terapia génica para editar el genoma y la terapia de células madre para reparar el epitelio de las vías respiratorias.

C) Fármacos con dianas a canales distintos del CFTR, en crecimiento.

### A. Terapias con moduladores CFTR

Un modulador de CFTR es un medicamento o fármaco que se une a un defecto específico en la proteína CFTR, producido por una mutación en el gen. Este modulador no corrige las mutaciones en el gen, sino que ataca los errores que ocurren después de la transcripción, ya sea durante el plegamiento de proteínas, el tráfico hasta la MP o el funcionamiento de CFTR. Los moduladores CFTR se clasifican en cuatro grupos principales: potenciadores, correctores, amplificadores y estabilizadores (15).

#### Potenciadores

Son aquellos agentes que mejoran la función de apertura del canal CFTR, es decir, potencian su acción. En 2009 Vertex Pharmaceuticals desarrolló VX-770 (Ivacaftor), una molécula pequeña que actúa uniéndose directamente a los dominios transmembrana de la proteína CFTR aumentando su probabilidad de apertura. Se demostró que ivacaftor logra una actividad CFTR equivalente a aproximadamente el 35%-40% de la actividad normal. Esta corrección a nivel molecular se traduce en mejoras clínicas, como: corrección eficaz del FEV1 (volumen espiratorio forzado, el primer segundo), reducción considerable de la concentración de cloruros en el sudor y de la frecuencia de exacerbaciones pulmonares, entre otros indicadores. Actualmente se encuentra aprobado en Estados Unidos, Europa y Canadá para pacientes con FQ  $\geq 2$  años que presenten al menos una copia de mutaciones específicas de clase III o la mutación de clase IV, R117H. Investigaciones posteriores permitieron que la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) lo aprobara para para pacientes de 1 año o más que tienen una de las siguientes mutaciones de activación: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D; una de las siguientes mutaciones de función residual: A455E, E193K, R117C, A1067T, F1052V,

R347H, D110E, D110H, F1074L, R352Q, G1069R, R1070Q, D579G, K1060T, R1070W, D1152H, L206W, S94577 E56K o R74W; o una de las siguientes mutaciones de corte y empalme: 711C3A G, 3272-26A G, E831X, 2789C5G A o 3849C10 kb C T; o la mutación de conducción R117H (8, 15, 16). Es un tratamiento de muy alto costo para una terapia de por vida, limitando su acceso en países de bajos ingresos. Actualmente se están evaluando varios potenciadores nuevos en ensayos clínicos, como QBW251 de Novartis (NCT02190604), GLPG1837 de Galápagos (NCT02707562 y NCT02690519) o CTP-656 de Concert Pharmaceuticals (NCT02599-792) (15,16).

#### Correctores

Se trata de moléculas pequeñas que mejoran el procesamiento intracelular del CFTR mutado, aumentando la expresión de dicha proteína en la superficie celular. Es muy útil en mutaciones de clases II, como F508del en donde hay múltiples defectos que solucionar (plegamiento, actividad y estabilidad) lo que hace del desarrollo de correctores un gran desafío; es por ello que se los utiliza combinados con potenciadores (15,16).

Lumafactor (VX-809 de Vertex Pharmaceuticals) se convirtió en el primer corrector aprobado para uso clínico como tratamiento oral combinado con Ivacaftor (nombre comercial Orkambi). Se cree que VX-809 actúa suprimiendo los defectos de plegamiento de la proteína. Este medicamento fue aprobado en 2015 por la FDA y EMA (Agencia Europea de Medicamentos) para pacientes de 12 años o más que posean dos copias de la mutación F508del y en 2018 la FDA lo extendió a pacientes de 2 años o más. Por otro lado, la eficacia de este medicamento para restaurar la función del CFTR es baja, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevos correctores (15,16).

Otro corrector posteriormente desarrollado por Vertex Pharmaceuticals es Tezacaftor (VX-661), tiene una estructura similar a la del VX-809 pero con propiedades farmacocinéticas optimizadas, es decir se mejoró la tolerabilidad. A principios de 2018, la FDA aprobó la combinación VX-661/VX-770 (nombre comercial Symdeko) para tratar la FQ en personas de 12 años o más que

tienen dos copias de la mutación F508del y para aquellos pacientes que tienen al menos una mutación de función residual, las que se detallan a continuación: A455E, E56K, R74W, A1067T, E193K, R117C, D110E, F1052V, R347H, D110H, F1074L, R352Q, D579G, K1060T, R1070W, D1152H, L206W, S945L, D1270N; o S977L, D1270N; o alguna de las siguientes mutaciones de empalme: 711C3AG, 32-72-26A G, E831X, 2789C5G A o 3849C10kbCT (8, 15). Una de las últimas combinaciones terapéuticas aprobadas por la FDA, a fines de 2019, es la triple terapia Trikafta, en donde se observó un aumento en el porcentaje de FEV<sub>1</sub> ajustado (ppFEV<sub>1</sub>) que consta de Symdeco (VX-661/VX770) y otro corrector como Elaxacaftor (VX-445), para pacientes de 12 años o más, homocigotas para la mutación F508del o, con al menos una copia de F508del y otra copia con variante de función mínima (8, 21).

### Amplificadores

Son agentes utilizados para tratar la FQ inducida por mutaciones que conducen a una disminución de la síntesis de CFTR (Clase V), ya que los amplificadores son compuestos que potencian la expresión de la proteína mediante el aumento de la cantidad en el RE y en la MP. De esta manera proporcionan sustrato adicional para correctores y potenciadores sobre los que actuar, los que se utilizan en terapia combinada (15, 16).

El compuesto PTI-428 de Proteostasis Therapeutics es el primer amplificador CFTR (en su clase), que mostró un aumento “*in vitro*” en los niveles de proteína, en todos los genotipos. Se cree que podría mejorar potencialmente la esta-

bilidad del ARNm y/o ayudar a los procesos de transcripción o traducción de CFTR. En combinación triple con Orkambi, este producto se encuentra actualmente en evaluación clínica de Fase 1/2 de seguridad y tolerabilidad (15).

### Estabilizadores

Son moléculas que reparan la inestabilidad intrínseca de la proteína y aumentan el tiempo de residencia de CFTR en la MP o disminuyen su tasa de degradación en la superficie celular. Este tipo de situaciones se presentan en las mutaciones de clase VI y en las de clase II corregidas (incluida F508del), en donde el CFTR localizado en la superficie celular presenta un tiempo de vida media reducido debido a un aumento en la endocitosis y/o disminución del reciclaje (15).

El estabilizador cavosonstat (N91115) de Nivalis inhibe la S-nitrosoglutatión reductasa (GS-NOR) en las células epiteliales bronquiales, lo que aumenta los niveles de S-nitrosoglutatión intracelular y conduce a la maduración de CFTR y su estabilidad. Actualmente, están en curso estudios de fase 2 de N91115 combinado con Orkambi en pacientes con dos copias de la mutación F508del y también combinado con ivacaftor en pacientes con mutaciones de activación (15, 16).

Podemos resumir el uso de los moduladores aprobados con los distintos genotipos del gen CFTR en la Tabla 1.

## MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

### ● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●  
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●  
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar  
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



## >> Tabla I: Uso de moduladores de CFTR en FQ

TABLA N°1: USO DE MODULADORES DE CFTR EN FQ			
Moduladores	Fármacos	Genotipos elegibles	Situación en la Argentina
Potenciador	Ivacaftor (Kalydeco)	G551D (al menos 1 copia). Posteriormente para: G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D, R117H.	Aprobado a partir de los 6 años. Existen diversas opciones de producción nacional (Ivacaftor - Ivadeco - Pulmeran).
Corrector	Lumacaftor Tezacaftor Elexacaftor	En asociación con potenciador.	
Potenciador + Corrector	Orkambi (Ivacaftor / Lumacaftor)	Homocigotas Phe508del.	Aprobada para mayores de 6 años y existen diversas opciones de producción nacional.
	Symdeko (Ivacaftor / Tezacaftor)	Phe508del homocigoto; Phe508del heterocigoto con P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H *, 2789 + 5G → A, 3272 26A → G y 3849 + 10kbC → T.	Aprobado para mayores de 6 años con una presentación de origen nacional.
	Trikafta (Ivacaftor / Tezacaftor y Elexacaftor)	Phe508del homocigoto y Phe508del heterocigoto con variante de función mínima	Actualmente, se encuentra en desarrollo el estudio de la droga en el grupo de 6 a 11 años.

Tratamiento para mutaciones que generan un codón de terminación prematuro: ELX-02

Cuando está presente una mutación sin sentido en el ARNm, el ribosoma se detiene al alcanzar el codón de terminación, lo que lleva a la producción de una proteína truncada que no cumple correctamente su función. ELX-02 puede inducir la lectura de mutaciones sin sentido a través de su unión a la subunidad pequeña del ribosoma, permitiendo la síntesis de proteínas funcionales de longitud completa, en esencia le dice al ribosoma que omita la señal de parada. Actualmente hay ensayos clínicos de fase 2 para probar en personas con FQ, que poseen al menos una mutación G542X (22, 23).

### B. Uso de oligonucleótidos dirigidos al gen CFTR o a nivel del RNA

Estas terapias se basan en la entrega de ADN o ARN, que codifican la proteína CFTR o en la restauración del gen CFTR (edición del genoma) o del ARNm de CFTR (edición del ARNm) (15). Las terapias basadas en ADN conducen a una expresión génica a largo plazo, mientras que las terapias con ARNm conducen a una expresión génica transitoria.

#### Terapia genómica

Implica la reubicación de las copias ade-

cuadas del gen CFTR en la capa de células epiteliales de las vías respiratorias con el objeto de reemplazar el gen mutado y expresar la proteína CFTR funcional, para esto el ADN que codifica CFTR junto con los componentes reguladores de-ben administrarse adecuadamente en las vías respiratorias, alcanzar las células diana, ingresar a la célula y traducirse a la proteína CFTR. La ruta inhalada es la forma más fácil de acceder a las zonas anormales específicas.

Aunque la terapia génica es prometedora, debido a que la FQ es una enfermedad monogénica, tiene varias limitaciones, una de ellas es encontrar el modelo de molécula de ADN plasmídico apropiado en términos de potencia clínica, por otro lado, tener en cuenta las características inmunitarias (el moco como barrera natural y respuestas inmunitarias) y células epiteliales que tienen renovación constante y pueden traer problemas en la transferencia de genes y obliga a una administración repetida. Posteriores ensayos han demostrado evidencias de expresión de CFTR, pero no han logrado eficacia clínica (15).

*Edición de genes: Tecnología CRISPR (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas e intercaladas regularmente) / Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)*

La tecnología CRISPR / Cas9 es una adaptación del mecanismo de defensa que usan las bacterias contra ADN extraños (por ejemplo, un virus). En este mecanismo el locus CRISPR bacteriano consta de repeticiones palindrómicas cortas dentro del genoma bacteriano, en las que el ADN extraño se incorpora en múltiples piezas pequeñas. Tras la re-exposición al ADN extraño, el locus CRISPR se transcribe en pequeños ARN-guías (ARNg) que guían o conducen a la endonucleasa Cas9 al sitio específico en el ADN extraño. Se unen por complementariedad de bases ADN-ARN y generan una ruptura de doble cadena, lo que ayuda a proteger la bacteria de complejos de ADN víricos (17). En el contexto de la FQ, las terapias de edición de genes requieren que la nucleasa haga un corte en un sitio específico de la mutación y luego edite "pegando" una plantilla de ADN que codifica la secuencia correcta. Fundamentalmente, las nucleasas Cas pueden realizar cortes especí-

*Celebramos 30 años de historia.  
Es sólo el comienzo.*

Con la misma pasión y compromiso,  
continuamos trabajando para crear  
un futuro mejor.



CREATING A  
BETTER FUTURE  
**Diestro**

ficos en el ADN de manera eficiente, pero en la mayoría de los tipos de células, la eficiencia de pegado sigue siendo baja. Es importante destacar que, a pesar de que el enfoque CRISPR se encuentra en sus inicios, presenta resultados potencialmente beneficiosos para la terapia de la FQ (15).

#### *Terapia mediada por oligonucleótidos antisentido (ASO)*

Los ASO son oligonucleótidos cortos químicamente modificados que se unen a una secuencia diana a través del apareamiento de bases complementarias y antiparalelas, pudiendo cambiar selectivamente la expresión génica y reparar un ARNm anormal. Desde el punto de vista farmacológico, son formas de medicación atractivas porque son resistentes a las nucleasas y tienen buenas propiedades farmacocinéticas (15). Estas moléculas han surgido como una estrategia terapéutica eficaz, centradas en la alteración de empalme para omitir un exón que encierra una mutación sin sentido o de cambio de marco o alternatively, recuperar el marco de lectura. Por lo que se espera que la isoforma final de los ASO retenga una función mejorada en comparación con la proteína. En este sentido se han visto resultados muy positivos con mutaciones como por ejemplo la c.2657C>G, o la 3849+10kbC T (en el intrón 19) (15,18).

#### *Terapia mediada por ARNm*

Mientras que la terapia génica convencional se dirige al núcleo, en la terapia de ARNm, una secuencia correcta de nucleótidos que codifica CFTR se dirige al citoplasma celular. En ambos casos se produce una proteína normal, aunque en este último no es necesario superar la barrera de la membrana nuclear, entre otras ventajas. El ARNm se puede administrar a la célula usando formulaciones de vectores liposomales o poliméricos no virales que se administran a través de varias rutas (intraperitoneal, intravenosa o intratraqueal) (15).

Este tipo de tratamiento tiene el potencial de funcionar en cualquier paciente con FQ, independientemente de la mutación subyacente, pero para ser clínicamente relevante requerirá la expresión de la proteína CFTR de larga duración, des-

pués de la administración de ARNm. Si la proteína CFTR solo se produce durante un corto período de tiempo, se requerirá que con frecuencia se le administre el fármaco al paciente, lo que podría provocar toxicidad por dosis altas del vehículo o por la administración del fármaco que lleva el ARNm de CFTR (15, 20).

#### *C. Fármacos con dianas a canales distintos del CFTR*

##### *Inhibidores de canales epiteliales de sodio (ENaC)*

El canal CFTR interactúa con otros canales iónicos en la membrana celular, siendo una función importante la inhibición del canal epitelial de sodio ENaC. En la FQ, la hiperactividad de ENaC contribuye a la deshidratación del líquido de la superficie de las vías respiratorias (24). Los inhibidores de ENaC no han demostrado eficacia o han mostrado hiperpotasemia. ENaC presenta un modulador alostérico (SPLUNC1) que en un medio básico se une a las subunidades extracelular de ENaC estimulando su hidrólisis. Utilizando este principio, está en investigación una serie de péptidos como SPX-101 (Spyryx Biosciences) que se unen a ENaC produciendo su internalización desde la membrana plasmática con posterior degradación (25).

##### *Activadores de canales de cloruro*

Otra estrategia terapéutica es estimular los canales de cloruro distintos a CFTR (como el canal de cloruro activado por calcio o TMEM16A o anoctamina-1) para compensar la pérdida de función de CFTR (16). Este enfoque ofrece la posibilidad de tratar a todos los pacientes con FQ, como una terapia independiente y en combinación con moduladores de CFTR (25). La eficacia de P2Y<sub>2</sub> R para promover la activación de la secreción de Cl<sup>-</sup> y la inhibición de la absorción de Na<sup>+</sup> en las células epiteliales de la FQ identificó a este receptor como una diana terapéutica candidata para mejorar la hidratación de las vías respiratorias en la FQ y, potencialmente, en la bronquitis crónica inducida por el humo del cigarrillo. Una estrategia para lograr este objetivo fue administrar agonistas de P2Y<sub>2</sub> R resistentes a la hidrólisis mediante aerosol en las vías respiratorias de la FQ por ejemplo *denufosol*. El problema que presentaba era la

desensibilización del receptor producida por la administración de concentraciones saturantes de este agonista P2Y<sub>2</sub> R sobre las superficies de las vías respiratorias (26).

ETX001 es un nuevo potenciador de TME-M16A de bajo peso molecular, que en base a estudios se ha observado que mejora la secreción de aniones y fluidos en las células epiteliales de pacientes con FQ y además acelera el aclaramiento mucociliar “*in vivo*” (27).

### pH

En el caso de fármacos administrados en pulmón se debería considerar además el pH. Se sabe que el tratamiento de un epitelio afectado por FQ, al tratarse con una solución isoosmótica que contiene bicarbonato es capaz de reducir tanto la viscosidad del líquido superficial, como la reabsorción de agua desde el líquido periciliar (28).

### >>> CONCLUSIÓN

El Poder Legislativo de la Nación aprobó el 24 de julio 2020 la ley de cobertura integral de la fibrosis quística y su inclusión en el Programa Médico Obligatorio (PMO) a pesar de las objeciones planteadas por el Ministerio de Salud. La ley reconoce la posibilidad de acceder al certificado de discapacidad y le otorga a los enfermos prioridad en la lista de trasplantes (29). En 2020, se crea el Consejo Asesor para el Abordaje de la Fibrosis Quística (CAPAFIQ), el cual funciona bajo la órbita del programa de enfermedades poco frecuente ([www.apafiq.org](http://www.apafiq.org)) y que tiene como función principal definir protocolos y guías de tratamiento necesarios para los pacientes.

Los costos de estos tratamientos están en debate en nuestro sistema sanitario y existe un consejo asesor que trabaja para unificar los tratamientos. Según el registro nacional de FQ existen 1458 pacientes en seguimiento (CAPAFIQ, 2021)



# GLYMS®

Información en tiempo real

## Software para laboratorios

- Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
- Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
- Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
- Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
- Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
- Gestión de cambios
- Turnero por totem y pantalla
- Página web de resultados

Tel.: (11) 2153-4460

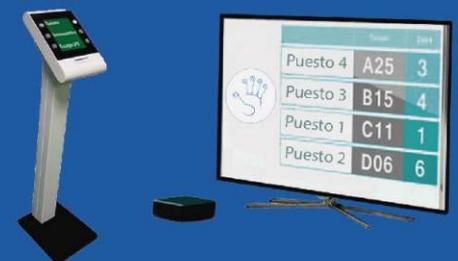
email: [administración@glyms.com](mailto:administración@glyms.com)

@glymsoftware

GLYM Software

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

### NUEVO SISTEMA TURNERO PARA LA ORGANIZACIÓN DE LOS PACIENTES DENTRO Y FUERA DEL LABORATORIO



¡Libere a los pacientes de las filas!

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



CONSÚLTENOS!

(30). Hasta el momento no existen protocolos unificados para su tratamiento. Finalmente, es necesario profundizar el estudio de todos los canales iónicos en pulmón y su regulación en la búsqueda de terapias para pacientes con Fibrosis Quística y otras patologías pulmonares.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el soporte de Ciencia y Técnica, Universidad Nacional de San Luis (UNSL) (PROICO 2-2318). MFA tiene una beca Estímulo en Investigación, PROICO 2-2318, UNSL, Resolución CS 88-21.

## >>> REFERENCIAS

1. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA*. 2017;30(5):23-27. doi:10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92
2. Pereyro S (coordinadora del RENAFAQ). Conferencia: Registro de Fibrosis quística. 8º Congreso Argentino de Neumonología. 2018 Available from: <https://es.slideshare.net/mogal/pereyro-fibrosis-quistica>
3. Rentería F, Castaños C, Pereyro S, et al. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):s17-s35. doi:10.5546/aap.2021.s17
4. Simmonds NJ. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2019; 31: 6-8. doi:10.1016/j.prrv.2019.02.004
5. Varas SM, Pérez Chaca MV, Gómez NN. Transportadores de iones en pulmón. Uso como dianas terapéuticas [Ion transporters in the lungs. Use as therapeutic targets]. *Medicina (BAires)*. 2019;79(4):303-314.
6. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):36-42. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.04.012.
7. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-1065. doi:10.1126/science.2772657
8. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245(4922):1073-1080. doi:10.1126/science.2570460.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
10. Teper A, Smithuis F, Rodríguez V, et al. Comparison between two newborn screening strategies for cystic fibrosis in Argentina: IRT/IRT versus IRT/PAP. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):113-119. doi:10.1002/ppul.25130
11. Alexander S, Alshafi K, Al-Yaghchi C, Anderson AK, BalfourLynn I, Bentley S, et al. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 8th edition. 2020. Available from: <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>
12. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation [published correction appears in *J Pediatr*. 2017 May;184:243]. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document C34-A3, 2009
14. Sarah Heap, Paul Griffiths, Stuart Elborn et al. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK, 2<sup>nd</sup> Version. 2014. Royal college of pediatrics and child health
15. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, et al. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. *Front. Pharmacol*. 2019; 10:121. doi: 10.3389/fphar.2019.00121
16. Fajac I, & De Boeck, K. New horizons for cystic fibrosis treatment, *Pharmacology & Therapeutics*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.009>
17. Alapati D. and Morrise E.E. Gene editing and genetic lung disease: basic research meets therapeutic application. *AJRCMB*. 2016 <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0301PS>
18. Michaels WE, Bridges RJ and Hastings ML. Antisense oligonucleotide-mediated correction of CFTR splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells. *Nucleic Acids Research*. 2020; 7454-7467 Vol. 48, No. 13 doi: 10.1093/nar/gkaa490
19. Drevineka P, Presslerb T, Cipollic M, et al. Antisense oligonucleotide eluforsen is safe and improves respiratory symptoms in F508DEL cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 19. 2020; 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.014>
20. Da Silva Sanchez A, Paunovska K, Cristian A, et al. Treating cystic fibrosis with mRNA and CRISPR. *Human Gene Therapy*. DOI: 10.1089/hum.2020.137
21. U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-una-nueva-terapia->

avanzada-para-la-fibrosis-quistica

22. Kerem E. ELX-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation related genetic disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. DOI: 10.1080/13543784.2020.1828862

23. Cystic Fibrosis News Today: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/2020/08/06/investigational-cf-therapy-elx-02-designated-orphan-drug-fda>

24. Shei R-J, Peabody JE, Kaza N, Rowe SM. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.09.007>

25- Hanrahan JW, Sato Y, Carlile GW, Jansen G, Young JC, Thomas DY. Cystic Fibrosis: Proteostatic correctors of CFTR trafficking and alternative therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(8):711-724. doi:10.1080/14728222.2019.1628948

26- Lazarowski ER, Boucher RC. Purinergic receptors in airway hydration. *Biochem Pharmacol*. 2021;187:114387. doi:10.1016/j.bcp.2020.114387

27. Danahay HL, Lilley S, Fox R et al. TMEM16A Potentiation: A Novel Therapeutic Approach for the Treatment of Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2020). DOI:10.1164/rccm.201908-1641oc

28-Ferrera L, Capurro V, Delpiano L, Gianotti A, Moran O. The Application of Bicarbonate Recovers the Chemical-Physical

Properties of Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis Epithelia Models. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):278. Published 2021 Mar 29. doi:10.3390/biology10040278

29. Kotsias BA. Datos y novedades: A propósito de la ley para el tratamiento integral de la fibrosis quística. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; 80: 578-579.

30- <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-puso-en-funciones-el-consejo-asesor-para-el-abordaje-de-la-fibrosis-quistica>

#### LINKS DE CONSULTA RECOMENDADOS:

Buscador de ensayos clínicos:

<https://www.cff.org/Trials/Finder>

Tratamientos aprobados:

<https://cysticfibrosisnewstoday.com/approved-treatments-for-cystic-fibrosis/>

Tratamientos experimentales:

<https://cysticfibrosisnewstoday.com/experimental-treatments-for-cystic-fibrosis/>

## El seguimiento de tus pacientes en una única plataforma

Resultados de calidad en tu laboratorio

Nuevo reactivo para **cuantificar anticuerpos IgG anti-RBD**



No reemplaza a los otros reactivos anti-SARS-COV-2 IgG/IgM, forman en conjunto una **solución integral**



Listo para usar con calibradores y QC incluidos



Presentación de 100 test



Sólo 10 µl de muestra suero/plasma



Alta sensibilidad y especificidad



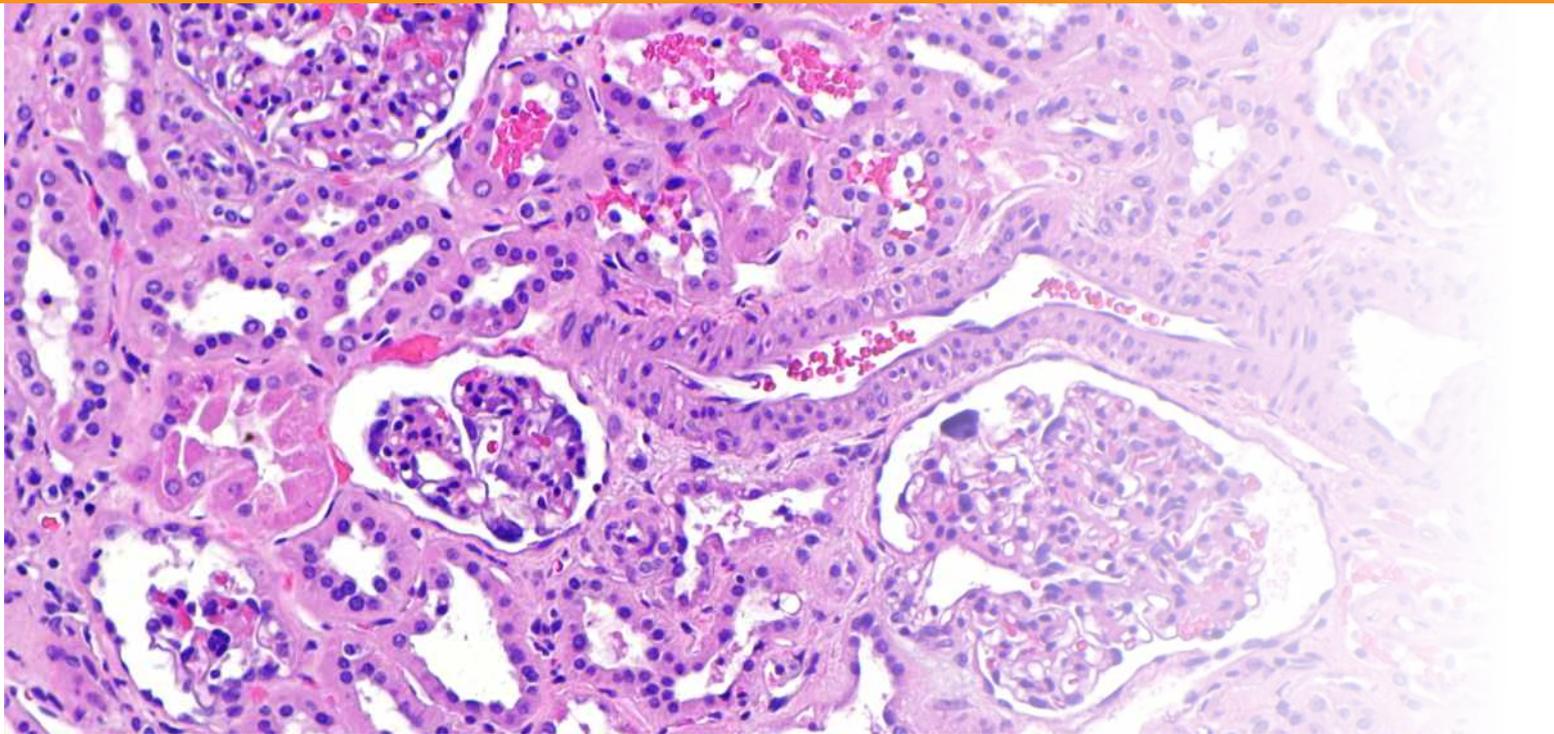
**Desempeño comprobado por instituciones de referencia en el mundo**



**GEMATEC**  
equipamiento para medicina

Int. Ávalos 3651 | (1605) | Munro, Buenos Aires, República Argentina  
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666 | [ventas@gematec.com.ar](mailto:ventas@gematec.com.ar) | [www.gematec.com.ar](http://www.gematec.com.ar)





## Implementación de un método para la cuantificación de cistina intraleucocitaria como apoyo diagnóstico para la cistinosis

>>> En esta nota técnica, hace referencia al uso de células polimorfonucleares sanguíneas para la cuantificación de cistina por HPLC, destacando el empleo de menor volumen sanguíneo en comparación a otros métodos.

### >>> AUTORES

Johana María Guevara Morales y Olga Yaneth Echeverri Pena

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Fuente: *nefrologia2020*;4 0(1):99–103 - <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.05.005>

### >>> CORRESPONDENCIA

oyecheve@javeriana.edu.co

### >>> RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** La cistinosis es un error innato del metabolismo cuyas características clínicas incluyen compromiso renal severo y formación

de cristales de cistina en la córnea, especialmente en la presentación adulta de la enfermedad. Es una enfermedad tratable, por lo cual establecer el diagnóstico de forma oportuna es fundamental para iniciarla terapia. Para la confirmación bioquímica de la enfermedad se requiere determinar las concentraciones intracelulares de cistina, para lo cual se han reportado diferentes métodos tanto para el aislamiento de las células como para la cuantificación del aminoácido. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico bioquímico confirmatorio en nuestro medio establecimos un protocolo de cuantificación intraleucocitaria de cistina.

**Métodos:** Se implementó un método de cuantificación de cistina en polimorfonucleares por cromatografía líquida de alta resolución, evaluando el mejor anticoagulante a utilizar, la estabilidad de la muestra a 4°C y estableciendo valores de

# bioars



## ESTRATEGIAS MODERNAS EN EL DIAGNÓSTICO

Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Argentina - Tel: +5411 4555 4601  
 Mail: [pl@bioars.com.ar](mailto:pl@bioars.com.ar)  
 Web: [www.bioars.com.ar](http://www.bioars.com.ar)



referencia para nuestra población.

**Resultados:** Se determinó que la muestra para cuantificación intraleucocitaria de cistina debe ser anticoagulada mediante la adición de ácido cítrico-dextrosa como anticoagulante. La muestra debe ser procesada inmediatamente, dada su baja estabilidad incluso en refrigeración. Con 50 individuos sanos se estableció como punto de corte para nuestra población  $0,34 \text{ nmol } 1/2 \text{ cistina/mg}$ .

**Conclusión:** La adaptación realizada del método de cuantificación de cistina utiliza el número más alto de muestras control hasta ahora reportado en la literatura. Nuestros resultados dan cuenta de la necesidad de implementar el método a nivel local y reafirman la conveniencia de que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia para proporcionar una mayor confiabilidad a la hora de interpretar los resultados.

**Palabras clave:** Cistinosis Aminoacidopatía - Error innato del metabolismo - Cistina intraleucocitaria Síndrome de Fanconi

## >>> INTRODUCCIÓN

La cistinosis es un error innato del metabolismo ocasionado por la deficiencia de la enzima lisosomal cistinosa, un transportador de cistina/H (+) encargado de transportar la cistina desde el interior de los lisosomas al citoplasma celular<sup>1</sup>; la enzima es codificada por el gen *CTNS*, localizado en 17p13.2<sup>2</sup>. Esta enfermedad es la causa más común de ocurrencia del síndrome de Fanconi en el primer año de vida. Clínicamente puede presentarse también de forma tardía en la niñez o en la adolescencia como Síndrome moderado de Fanconi o solamente con proteinuria aislada, e incluso en la edad adulta, cuya manifestación principal es el compromiso ocular representado por la formación de cristales de cistina que se depositan en la córnea<sup>2</sup>.

La gran heterogeneidad clínica de la enfermedad dificulta en muchos casos el diagnóstico y requiere de un alto nivel de experiencia y conocimiento por parte del personal de salud. Es, por esto que, aunque es posible realizar el diagnóstico

de forma temprana, en muchos casos este puede retrasarse incluso hasta el estadio final de la falla renal en las presentaciones infantiles y hasta el compromiso ocular severo en la forma adulta. En cualquiera de los casos, el diagnóstico bioquímico que acompaña a la impresión clínica debe ser la demostración del acúmulo de cistina dentro del lisosoma de las células polimorfonucleadas<sup>2</sup>. Realizar un diagnóstico rápido es indispensable, ya que se dispone de un tratamiento eficaz para lograr la depleción de cistina intralisosomal, lo que redundará en un impacto positivo en el progreso y el pronóstico de la enfermedad<sup>2,3</sup>. Una vez establecida la sospecha clínica, la cuantificación de cistina intraleucocitaria permite realizar el diagnóstico final confirmatorio de la cistinosis, tras lo cual puede iniciarse el tratamiento específico de la entidad mediante el uso del fármaco análogo de la proteína alterada<sup>3-5</sup>. Sin embargo, dicha técnica no es regularmente realizada, ni siquiera en laboratorios especializados en enfermedades metabólicas, debido principalmente a la dificultad de obtención de fracciones limpias de células polimorfonucleadas<sup>6,7</sup>. Con la disponibilidad de realizar terapia en esta enfermedad<sup>3,4,8,9</sup> aumentó la necesidad de disponer de un diagnóstico rápido y preciso de esta para lograr un impacto positivo en la calidad de vida, minimizando el compromiso renal.

La cromatografía de alta resolución ha sido el método tradicional para cuantificar aminoácidos en fluidos biológicos, aunque para el caso de la cistina intraleucocitaria, en la literatura se encuentran múltiples variaciones de los métodos empleados tanto para el aislamiento de las células como para la cuantificación del aminoácido<sup>5,10,11</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior y sabiendo que la implementación de un método específico puede mostrar variaciones entre laboratorios, es importante establecer las condiciones específicas de cada laboratorio que desee realizar la cuantificación de cistina, así como determinar los valores de referencia de cada población, para evitar sesgos en la interpretación. Por tanto, en este trabajo se presenta la estandarización de un método de cuantificación de cistina en polimorfonucleares utilizando HPLC y el establecimiento de valores de referencia para población colombiana.

## >>> METODOLOGÍA

### Muestra

La muestra utilizada fue sangre venosa, obteniéndose un mínimo de 6 ml (un tubo). Para la toma de la muestra no se requirió ayuno ni condiciones especiales. Teniendo en cuenta que los principales anticoagulantes utilizados en la literatura son heparina y ácido cítrico-dextrosa (ACD)<sup>7,12-14</sup>, se compararon estos 2 anticoagulantes utilizando tubos Vacutainer® conteniendo heparina de sodio o ACD solución B. Adicionalmente, se evaluó la estabilidad de la muestra de sangre total conservada a 4°C durante 8 y 24 h.

### Separación de polimorfonucleares

Se estandarizó un protocolo de aislamiento de polimorfonucleares a partir de sangre total basado en lo descrito por Levchenko *et al.* y las

recomendaciones del programa de la *European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism*<sup>7,15</sup>. Brevemente, el método consiste en un esquema de separación secuencial utilizando primero dextrano al 5% y posteriormente Ficoll 1119®, seguido de la eliminación de glóbulos rojos presentes en la muestra mediante lisis osmótica. El botón obtenido finalmente se resuspendió en una solución de N-etilmaleimida (Sigma 04259) 5,2 mM en agua destilada, la cual debe procesarse inmediatamente.

### Cuantificación de la cistina intraleucocitaria

Antes del análisis por cromatografía el botón celular obtenido se somete a rotura por ultrasonido aplicando 4 ciclos de 15 s, cada uno a intensidad baja (20%). Posteriormente, la muestra fue desproteinizada mediante adición de solución de ácido sulfosalicílico al 12%. La cuantificación de

# ¿Infección de COVID-19? TEST RÁPIDOS

Resultados confiables en sólo minutos

## Test de Antígeno MP / Origen: Alemania

- Diagnóstico de pacientes con sospecha de infección actual
- Testeos de gran escala mediante hisopado naso u orofaríngeo
- Excelente Performance:  
**Sensibilidad 96,5%**  
**Especificidad 99,1%**



## Test Combo IgG/IgM MP / Origen: Alemania

- Detección de anticuerpos presentes en sangre, suero o plasma.
- Seguimiento durante y post infección
- Excelente Performance:  
**Sensibilidad 94,7%**  
**Especificidad 97,1%**

LABORATORIOS BACON

Tel +54(11) 4709-0171 | Fax +54(11) 4709-2636 | [www.bacon.com.ar](http://www.bacon.com.ar) | [ventas@bacon.com.ar](mailto:ventas@bacon.com.ar)

Laboratorios Bacon

@laboratoriosbacon

Laboratorios Bacon



cistina se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución utilizando un analizador de aminoácidos Biochrom 30. La cuantificación se realiza utilizando como estándar una solución comercial de aminoácidos que contiene cisteína en una concentración de 125 M (Sigma A6282). El control de corrida se realiza utilizando como estándar interno N-leucina (Sigma N6877). El equipo realiza la separación por intercambio aniónico y derivatización pos-columna con ninhidrina realizando lecturas a 537 nm. Teniendo en cuenta que se cuantifican las moléculas de cisteína liberadas de los leucocitos, el informe se realiza en nmol/2 cistina y se normaliza por la concentración de proteína de la muestra.

#### Cuantificación de proteína

El pellet obtenido después de la desproteización de la muestra se resuspende en NaOH 0.1N y se cuantifica la proteína total utilizando el método de Folin-Lowry frente a la curva de calibración de albúmina sérica bovina (Sigma A2153) entre 0,125 y 3 mg/ml<sup>16</sup>.

#### Establecimiento de valores de referencia para población local

Con el fin de establecer valores de referencia en nuestra población, se seleccionaron mediante convocatoria abierta 50 voluntarios sanos adultos sin perjuicio de edad o género, a quienes antes del consentimiento informado se les tomó una muestra de sangre para cuantificar la cistina intraleucocitaria empleando el método establecido. Adicionalmente se validaron los resultados utilizando muestras de 4 pacientes con diagnóstico confirmado de cistinosis.

### >>> RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### Selección del anticoagulante

En los análisis realizados se observó que utilizando como anticoagulante ACD se obtiene una mejor recuperación de los picos cromatográficos y una mejor resolución de fases en la etapa del gradiente de dextrano. Con base en estos resultados, se seleccionó ACD como anticoagulante

para el desarrollo del proceso de cuantificación.

#### Estabilidad de la muestra

Se evaluó la estabilidad de la conservación de la muestra de sangre en 2 condiciones de almacenamiento: 8 y 24 h a 4°C. Los resultados muestran que el almacenamiento de las muestras lleva a falsas disminuciones de la cisteína, la cual se torna indetectable en la mayoría de los casos (tabla 1). Solo la muestra 1, que es la que presenta una concentración más alta de cisteína, mostró valores detectables después de 30 h de almacenamiento. Adicionalmente, en algunas muestras se observó una pérdida en la calidad de la misma, evidenciada por una disminución de la cantidad de proteína total (tabla 1). Los resultados obtenidos permiten concluir que la muestra de sangre total no es estable, por lo cual debe ser tomada en el lugar donde se realizará el proceso.

>> **Tabla 1.** Resultados de los ensayos de estabilidad.

Tiempo de almacenamiento	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
	PT (mg/vial)	Cis (μMol/vial)	PT (mg/vial)	Cis (μMol/vial)	PT (mg/vial)	Cis (μMol/vial)	PT (mg/vial)	Cis (μMol/vial)
0	0,45	5,51	0,97	1,232	0,61	ND	0,56	1,072
8 h	NR	NR	0,68	ND	0,47	ND	0,4	ND
24 h	0,05 <sup>a</sup>	1,52 <sup>a</sup>	0,67	ND	0,87	ND	0,59	ND

Cis: cisteína; ND: no detectable; NR: no realizado; PT: proteína total.  
Almacenamiento de 30 h en refrigeración.

#### Separación de polimorfonucleares

Para confirmar la obtención de células polimorfonucleares vs. monomorfonucleares en el paso del Ficoll se llevó a cabo la cuantificación de fracciones celulares mediante citometría con un equipo DxH800 de Beckman Coulter, evidenciándose que en la fracción de trabajo para cuantificación la población de células polimorfonucleadas supera el 90% del total celular (91,35-99,44; n = 4).

#### Cuantificación de cistina

Utilizando el método estándar de cuantificación por HPLC se procesaron estándares de cisteína comercial con concentraciones entre 0 y 0,5 mM, rango que cubre incluso las

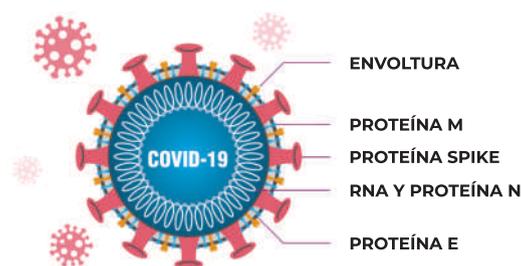


- ✓ **Test más rápido y menos doloroso para el paciente**
- ✓ **Tiempo de ensayo: 15-30 minutos**
- ✓ **Muestra: Saliva**
- ✓ **Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional**
- ✓ **Altamente sensible: 100 % para CTs<30**
- ✓ **No requiere equipamiento extra**

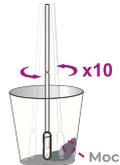
STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva) es un rápido inmunoensayo cromatográfico para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2 presentes en el fluido salival de humanos. Este test detecta fragmentos de proteínas del virus SARS CoV-2 a partir de una muestra de saliva de pacientes. STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva) puede proporcionar un test mas conveniente tanto para el profesional como para el paciente.

### STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva) detecta nuevas variantes (mutadas en gen Spike)

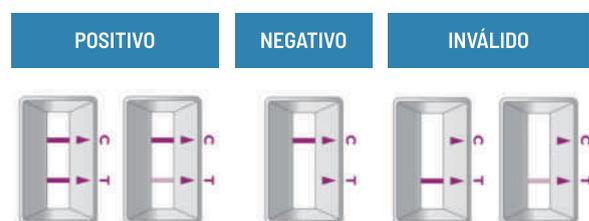
La proteína objetivo del Test Saliva STANDARD Q COVID-19 Ag es la proteína N.



### PROCEDIMIENTO DEL TEST

- 
**1 Toma de muestra**  
 El paciente debe drenar moco, toser y escupir saliva en la copa de recolección.
- 
**2 Mezcla de las 3 muestras con un hisopo.**
- 
**3 Mezcla de muestra con el buffer de extracción**
- 
**4 Aplicación de la muestra**  
 Resultado en 15-30 minutos

### INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS



### CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

#### STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva).

Tipo de muestra		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
<b>STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva)</b>	<b>Positivo</b>	18	0	18
	<b>Negativo</b>	1	73	74
	<b>Total</b>	19	73	92
<b>Sensibilidad (N, 95% CI)</b>		94.74% (18/19, 73.97% - 99.87%)		
<b>Especificidad (N, 95% CI)</b>		100% (73/73, 95.07% - 100%)		

### INFORMACIÓN PARA PEDIDOS

#### STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)

Cat. No.	Producto	Temperatura de almacenamiento	Test / Kit
09COV90D	STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva)	2-30°C	25

concentraciones de individuos afectados (nivel nmol). La curva final de calibración obtenida muestra una correlación de 99,84% entre concentración de cistina real (preparada) y cistina calculada por HPLC, lo que valida la capacidad de HPLC para detectar con exactitud la concentración de cistina presente en una muestra.

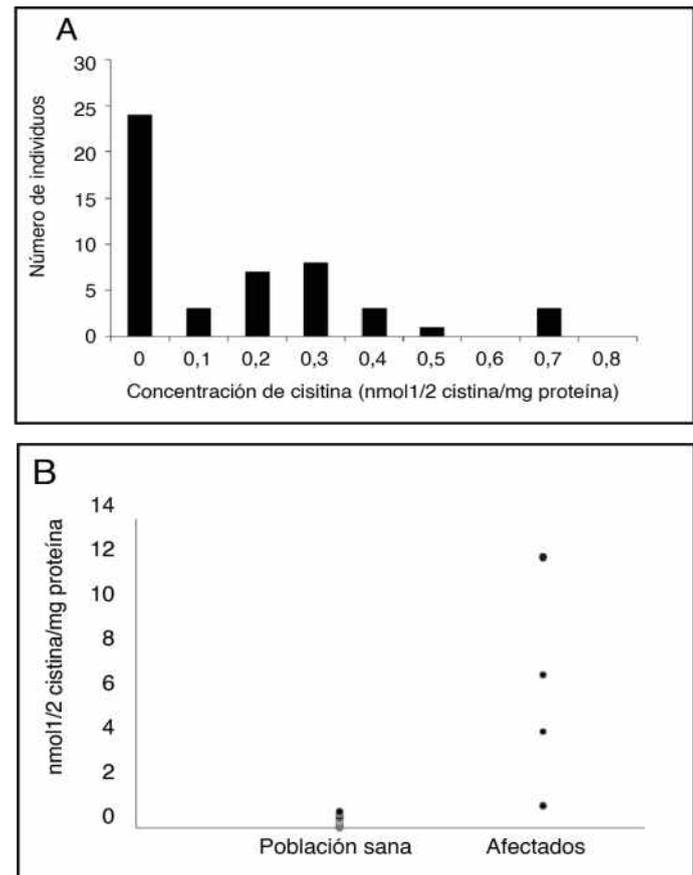
#### Establecimiento de valores de referencia para población local

Una vez determinada la concentración de cistina de los voluntarios sanos, se estableció el histograma de frecuencia y se consideró el percentil 90 para establecer como punto de corte 0,34 nmol 1/2 cistina/mg. La dispersión observada es comparable con lo reportado previamente por Gertsman *et al.*, quienes trabajaron con una muestra de 10 pacientes<sup>14</sup> (figura 1A). Adicionalmente, los valores reportados en diferentes estudios oscilan entre 0 y 0,2 nmol 1/2 cistina/mg prot aproximadamente, lo que coincide con los resultados de alrededor del 70% de nuestra población<sup>2,3,6,15</sup>.

Es de importancia resaltar que los reportes en literatura en general utilizan poblaciones con muy bajo número de individuos (entre 2 y 30, aproximadamente), lo cual disminuye la probabilidad de encontrar los valores altos vistos en este estudio y que corresponden a solo el 10% de nuestra población. Una vez establecido el protocolo de cuantificación, se determinó la concentración de cistina intraleucocitaria en 4 individuos afectados, un individuo con sospecha de estar afectado y otro individuo heterocigoto (uno de los padres de uno de los pacientes incluidos en el estudio). Como se muestra en la figura 1B, mientras los niveles de la población sana llegan hasta 0,7 nmol 1/2 cistina/mg prot, los valores de los pacientes están por encima, encontrándose niveles entre 1 y 12 nmol 1/2 cistina/mg prot. Estos resultados son comparables con lo observado en otros estudios<sup>6,7,14,17</sup>. Vale la pena aclarar que el paciente cuyo valor fue 1 se encuentra en tratamiento, es más, estos valores son similares a lo reportado por otros autores en pacientes tratados<sup>7,17</sup>.

**>> Figura 1.** Valores de referencia para la población estudiada. A. Histograma de distri-

bución de la concentración de cistina en individuos normales (n=50). B. Concentración de cistina intra-leucocitaria en población sana y población afectada.



Por su parte, la muestra del individuo heterocigoto procesado mostró valores intermedios (1,06 nmol 1/2 cistina/mg prot), los cuales caen en la zona gris establecida según los valores de referencia previamente establecidos.

Esto concuerda con lo reportado en la literatura, donde los heterocigotos pueden presentar valores que oscilan entre la normalidad y valores que superan hasta 5 veces los puntos de corte, siendo aun así valores más bajos que los observados en pacientes (usualmente más de 10 veces por encima del punto de corte). Finalmente, el individuo en estudio de cistinosis arrojó resultados considerados como normales. De forma adicional se comprobó la validez de la metodología propuesta, realizando de forma simultánea la determinación de cistina en muestras procesadas por nosotros (laboratorio 1) y por un laboratorio de referencia comúnmente usado para la remisión de muestras desde nuestro país (laboratorio 2). Los resultados que se presentan en la tabla 2 muestran una buena

concordancia entre laboratorios, lo que valida el método empleado.

**>>> Tabla 2.** Reproducibilidad de la cuantificación de cistina intraleucocitaria interlaboratorios

	Valor 1	Valor 2
Paciente 1	8,02	8,15
Paciente 2	1,02	1,00
Paciente 3	3,72	3,20
Paciente 4	0,14	0,00

Valor 1: cuantificación laboratorio 1; Valor 2: cuantificación laboratorio 2.  
Todas las concentraciones se expresan como nmol/2 cist/mg prot.

### >>> CONCLUSIONES

La cistinosis es un error innato del metabolismo y una de las causas de enfermedad renal en la infancia que puede comprometer la vida del paciente si no se diagnostica y se trata tiempo. Es por esto que es esencial realizar un diagnóstico rápido y eficiente, para lo que es necesario contar con el método diagnóstico, la cuantificación de cistina intraleucocitaria a nivel local. La adaptación realizada del método de cuantificación, por HPLC, de cistina en células sanguíneas polimorfonucleares utiliza el número más alto de muestras control hasta ahora reportado en la literatura. El protocolo establecido emplea un volumen de sangre considerado adecuado para individuos desde temprana edad; es importante tener en cuenta que otros análisis de laboratorio general, como los estudios de inmunología y citometría, así como la determinación de ácido láctico, suelen emplear volúmenes de sangre incluso superiores al empleado por nosotros. Aun así, sería conveniente en futuros trabajos adaptar el método a volúmenes reducidos de sangre, para hacerlo más aplicable a lactantes a lactantes implementación de esta técnica es de gran importancia para el diagnóstico de la cistinosis en Colombia y da cuenta de la necesidad de implementar el método a nivel local, dada la inestabilidad de la muestra. Adicionalmente, se observan algunas diferencias con respecto a otros valores reportados, reafirmando la conveniencia de que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia para proporcionar reportados, reafirmando a la hora de inter-

pretar los resultados.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo económico de la compañía Recordati Rare Diseases, mediante financiamiento del proyecto ID # 7350, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá (Colombia).

### >>> REFERENCIAS

- 1-Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosis, the protein defective in cystinosis, is a H<sup>+</sup>-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J.* 2001;20:5940-9.
- 2-Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: An international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl4:iv87-94.3.
- 3-Bäumner S, Weber LT. Nephropathic cystinosis: Symptoms, treatment, and perspectives of a systemic disease. *Front Pediatr.* 2018;6:58.4.
- 4-Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levchenko EN. Cystinosis: Practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:205-15.5.
- 5-Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47.6.
- 6-De Graaf-Hess A, Trijbels F, Blom H. New method for determining cystine in leukocytes and fibroblasts. *Clin Chem.* 1999;45:2224-8.7.
- 7-Levchenko E, de Graaf-Hess A, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L, Blom H. Comparison of cystine determination in mixed leukocytes vs polymorphonuclear leukocytes for diagnosis of cystinosis and monitoring of cysteamine therapy. *Clin Chem.* 2004;50:1686-8.8.
- 8-Makuloluwa AK, Shams F. Cysteamine in hydrochloride eye drop solution for the treatment of corneal cystine crystal deposits in patients with cystinosis: A evidence-based review. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:227-36.9.
- 9-Armas D, Holt RJ, Confer NF, Checeni GC, Obaidi M, Xie Y, et al. A phase 1 pharmacokinetic study of cysteamine bitartrate delayed-release capsules following oral administration with orange juice, water, oromeprazole in cystinosis. *Adv Ther.* 2018;35:199-209.10.
- 10-Gahl WA, Thoene JG. Cystinosis: A disorder of lysosomal membrane transport. En: Valle D, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet A, Mitchell GA, editores. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2014.11.
- 11-Cherqui S, Sevin C, Hamard G, Kalatzis V, Sich M, Pequignot MO, et al. Intralysosomal cystine accumulation in micela cking cystinosis, the protein defective in cystinosis. *Mol Cell Biol.* 2002;22:7622-32.12.
- 12-García-Villoria J, Hernández-Pérez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2013;46:271-4.13.
- 13-Chabli A, Aupetit J, Raehm M, Ricquier D, Chadeaux-Vekemans B. Measurement of cystine in granulocytes using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2007;40:692-8.14.
- 14-Gertsman I, Johnson WS, Nishikawa C, Gangoiti JA, Holmes B, Barshop BA. Diagnosis and monitoring of cystinosis using immunomagnetical purified granulocytes. *Clin Chem.* 2016;62:766-72.15.
- 15-Chadeaux-Vekemans B. Polymorphonuclear leukocyte preparation. *Orphan Europe;* 2001. Disponible en: <http://www.erndim.org/store/docs/Polymorphonuclearleucopr-KAFCEKA582722-10-4-2011.pdf>.16.
- 16-Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-75.17.
- 17-Smolín LA, Clark KF, Schneider JA. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet.* 1987;41:266-75.



## Hiperparatiroidismo inducido por litio

>>> El siguiente caso clínico, nos recuerda la importancia del abordaje multidisciplinario que debe tenerse en cuenta en pacientes bajo tratamiento con litio, debido a su efecto sobre la homeostasis del calcio.

### >>> AUTORES

Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>,  
Eduardo Reyna-Villasmil<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Fuente: *Rev Venez Endocrinol Metab* 2020;19(1): 61-66

### >>> CORRESPONDENCIA

sippenbauch@gmail.com

### >>> RESUMEN

**Objetivo:** Describir un caso de hiperparatiroidismo inducido por litio.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 62 años de edad referida para evaluación de hipercalcemia persistente. Refería diagnóstico de trastorno bipolar tratado con litio durante 10 años. Negaba síntomas de hiperparatiroidismo. El examen físico estuvo dentro de los límites normales. Las pruebas de laboratorio demostraron concentraciones séricas elevadas de calcio y parathormona. La densitometría ósea estaba disminuida. La tomografía computarizada mostró lesión paratiroidea izquierda de aproximadamente 5 milímetros. La gammagrafía con sestamibi con tecnecio-99m mostró retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroides. Todos estos hallazgos

llevarona la posibilidad diagnóstica de hiperparatiroidismo inducido por litio. Se suspendió el tratamiento y se inició el uso de calcimiméticos, pero después de 2 meses, debido a una recaída del trastorno psiquiátrico fue sometida a paratiroidectomía. Durante el postoperatorio, las concentraciones séricas de calcio y parathormona volvieron a la normalidad. Se reanudó el tratamiento con litio para controlar los síntomas psiquiátricos.

**Conclusión:** El litio es un tratamiento efectivo para algunas condiciones psiquiátricas. Uno de los efectos secundarios es sobre las glándulas paratiroides y puede causar exacerbación del hiperparatiroidismo preexistente o causar función alterada de la parathormona, lo que lleva a la hiperplasia paratiroidea. La prevalencia de la enfermedad multiglandular es alta y no existe consenso sobre el tratamiento específico y la reanudación del litio. En casos de hipercalcemia no controlada o fracaso del tratamiento médico, se debe realizar la paratiroidectomía.

**Palabras Clave:** Hiperparatiroidismo; Litio; hipercalcemia; parathormona; tratamiento.

## >>> INTRODUCCIÓN

El litio es altamente efectivo e importante en la estabilización del estado de ánimo en pacientes con trastornos afectivos unipolares, bipolares, depresión recurrente y comportamiento agresivo o automutilante. Su mecanismo de acción sigue siendo controvertido, pero algunas investigaciones sugieren que atraviesa la barrera hematoencefálica e inhibe la síntesis de noradrenalina y serotonina<sup>1</sup>. El litio, como un catión monovalente elemental, tiene cierta similitud estructural con el calcio y puede interactuar con receptores proteicos<sup>2</sup>.

El hiperparatiroidismo inducido por litio (HIL) es una complicación relativamente poco frecuente que ocurre en aproximadamente 4,3 a 6,3% de los pacientes tratados, la mayoría durante más de 10 años<sup>2</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado que

**AVAN**  
Tecnologías IVD



### H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

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

### GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

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



## Analizadores de GASES EN SANGRE

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

el litio puede estimular en forma directa la secreción de parathormona (PTH) y aumentarla masa celular de las glándulas paratiroides, llevando a hiperplasia o adenomas solitarios o múltiples; sin embargo, no está claro si el tratamiento inicia la condición o desvela un estado de hiperparatiroidismo subyacente<sup>3</sup>. Aunque la asociación es ampliamente reconocida, existe escasa información sobre el correcto manejo clínico y terapéutico. Se presenta un caso de hiperparatiroidismo inducido por litio.

### >>> CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 62 años de edad quien fue remitida a la consulta de endocrinología para evaluación por hipercalcemia persistente. La paciente refería diagnóstico de trastorno bipolar a la edad de 37 años tratado con litio, más recientemente a dosis de 900 mg/día y concentraciones en rango terapéutico, durante 10 años. Negaba dolor óseo difuso, cefalea, fatiga excesiva, letargo o cualquier otro signo /síntoma sugestivo de hiperparatiroidismo. Refería menopausia natural a los 47 años. También negaba episodios de nefrolitiasis, así como consumo de alcohol, tabaco, fármacos o drogas recreativas y antecedentes personales o familiares de neoplasias.

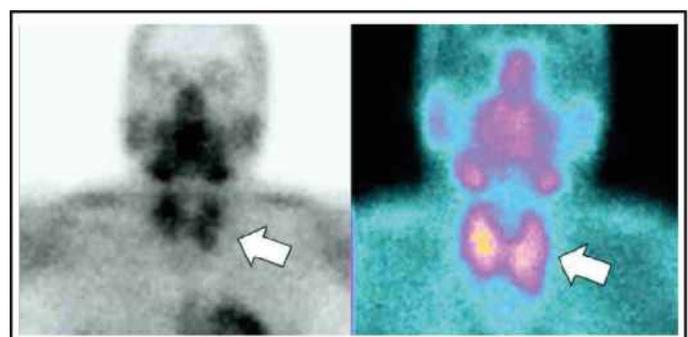
El examen físico estaba dentro de límites normales con un índice de masa corporal de 29,3 Kg/m<sup>2</sup>. No se encontraron tumoraciones ni linfadenopatías en el cuello. La presión arterial fue de 150/90 mm/Hg y frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto. Los análisis de hematología, orina, fosfatasa alcalina, hormonas tiroideas, funcionalismo hepático y renal, velocidad de sedimentación globular y nitrógeno ureico fueron normales. Las pruebas de laboratorio demostraron concentraciones séricas de calcio de 13 mg/dL (valor normal de 8,4–10,2 mg/dL), fósforo 2,1 mg/dL (valor normal de 2,0–4,0 mg/dL), albúmina sérica: 4,0 g/dL (valor normal 3,2–5,5 g/dL), creatinina 0,8 mg/dL (valor normal de 0–1,0 mg/dL) y PTH de 256 pg/dL (valor normal de 15–60 pg/dL). Los valores de calciuria en 24 horas fueron de 310 mg/día (valor normal 100–320 mg/día) y microalbuminuria de 7,6 mg/24h (valor normal menor de 30 mg/día). Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y 1,25-

dihidroxi-vitaminaD estaban también normales.

Las concentraciones séricas de electrolitos fueron: sodio 139 mmol/L (valor normal 135–146 mmol/L) y potasio 4,8 mmol/L (3,5–5,1 mmol/L). Las concentraciones séricas de litio estaban dentro de límites normales. La densitometría ósea mostró valores de T-score disminuidos en antebrazo (-2,0), cuello del fémur (-2,0) y columna vertebral (-1,3). Con estos datos, se realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Aunque el diagnóstico era evidente desde el punto de vista bioquímico, el antecedente del uso de litio indicaba la necesidad de realizar estudios de localización de posibles alteraciones paratiroides.

La tomografía computarizada de la región cervical mostró lesión paratiroidea izquierda de aproximadamente 5 milímetros sin evidencia de glándulas del lado derecho. Para intentar delimitar en forma precisa la lesión, fue realizada la exploración por gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi, la cual mostró retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroidea (figura 1). La ecografía renal no reveló alteraciones anatómicas. Todos estos hallazgos llevaron a la posibilidad diagnóstica de HIL.

>>> **Figura 1.** Imagen de gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi que muestra retención de isótopos en el polo inferior izquierdo de la glándula tiroidea.



Después de consultar con el servicio de psiquiatría, el tratamiento con litio fue suspendido e inició el uso de cinacalcet (30 mg dos veces al día) en un intento de revertir los efectos del tratamiento psiquiátrico sobre las glándulas paratiroides. No obstante, el tratamiento con calcimiméticos fue suspendido luego de 2 meses debido a que el control no fue óptimo y el trastorno psiquiá-

trichohabía recaído en ese período. Las opciones terapéuticas fueron discutidas con la paciente y familiares decidiendo el tratamiento quirúrgico. Durante la cirugía se observó la tumoración paratiroidea izquierda, realizándose paratiroidectomía subtotal con resección de las glándulas paratiroides superior e inferior izquierda, inferior derecha y 2/3 de la glándula paratiroidea superior derecha, la cual estaba normal dejándola en su lugar. Las concentraciones de PTH fueron 206 pg/dL y 85 pg/dl antes y después de la resección quirúrgica de la lesión, respectivamente. La cirugía concluyó sin complicaciones. La evaluación histopatológica del tumor paratiroideo demostraba proliferación de células uniformes con núcleos ovalados, cromatinuclear abundante, citoplasma claro y ligeramente eosinofílico sin signos de malignidad. El resto del material extirpado correspondía a las glándula sextirpadas y reportó solo hiperplasia. Los hallazgos confirmaron el diagnóstico de adenoma paratiroideo.

Durante el postoperatorio mediato, las concentraciones séricas de calcio (8,6 mg/dL) y PTH (23 mg/dl) regresaron a la normalidad. No obstante, debido a que la condición psiquiátrica presentó deterioro y no pudo ser controlada con otros esquemas terapéuticos, el tratamiento con litio tuvo que reanudarse luego de 3 meses de la cirugía, a dosis de 600 mg/día. Durante los 12 meses siguientes las concentraciones de calcio y PTH han permanecido dentro de límites normales. La condición psiquiátrica ha permanecido estable y la paciente acude a seguimiento regular por consulta externa.

### >>> DISCUSIÓN

El HIL es la principal causa de hipercalcemia en estos pacientes<sup>4</sup>. Diferentes estudios han señalado que la prevalencia oscila entre 4,3 y 6,3% de los pacientes tratados, siendo superior a la prevalencia de hiperparatiroidismo en la población general. La proporción estimada de mujeres a

## DENGUE

### Dengue Ag NS1

OnSite® Dengue Ag Rapid Test kit x 30 det.

### Controles Ag NS1

Positiva Dengue Ag External Control Negativo y Positivo x 5 ml

### Dengue IgG

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

### Dengue IgG/IgM

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

### Dengue Ag NS1-IgG/IgM

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



**CROMOION**  
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO  
División Diagnóstico - Biología Molecular

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires  
mail: [reporte@cromoion.com](mailto:reporte@cromoion.com)  
[www.cromoion.com](http://www.cromoion.com)

hombres es de 4:1<sup>5</sup>. La distribución sistémica del fármaco afecta a las cuatro glándulas paratiroides por igual, sin embargo, la tasa de enfermedad paratiroidea multiglandular varía entre 27 y 75%<sup>2</sup>. El aumento de las concentraciones de PTH asociado a normocalcemia puede persistir meses incluso después de la conclusión del tratamiento<sup>3</sup>. La etiología del HIL parece deberse a menor sensibilidad de las células paratiroides al calcio, ya que el litio actuaría como antagonista del receptor sensor de calcio alterando la respuesta de la parathormona<sup>6</sup>. Esto lleva a cambios en el ajuste inhibitorio de PTH y a concentraciones mayores de calcio sérico, aumentando el umbral necesario para suprimir la secreción de la hormona. También es capaz de inducir la fosforilación de la proteína quinasa C, un factor clave en las reacciones intracelulares, interfiriendo la producción intracelular de inositoltrifosfato, a través de una inhibición específica de la enzima inositol monofosfatasa. El efecto final podría ser el resultado de un desequilibrio entre activación débil a nivel del receptor e inhibición fuerte de las vías de señalización intracelular. Este hecho puede apoyar la hipótesis de que el litio aumenta las vulnerabilidades preexistentes de enfermedad paratiroidea en lugar de actuar de forma independiente<sup>7,8</sup>.

En pacientes asintomáticos, el HIL es diagnosticado con frecuencia después del descubrimiento incidental de hipercalcemia. La mayor incidencia lineal acumulativa puede estar asociada con la duración del tratamiento con litio y las manifestaciones pueden ocurrir hasta 5 meses después de suspender el tratamiento<sup>9</sup>. En casos sintomáticos, el esqueleto y los riñones son los principales órganos afectados. Los efectos renales del tratamiento pueden durar meses o años. Algunos pacientes pueden desarrollar debilidad muscular proximal asociada con atrofia neuropática de fibras musculares tipo 2 que afecta principalmente a las extremidades inferiores. Otro grupo de pacientes puede presentar síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos, que van desde disminución de la atención y de la capacidad de concentración hasta depresión severa<sup>10</sup>.

Las características más comunes del HIL incluyen: baja excreción urinaria de calcio y ausen-

cia de nefrolitiasis, excreción normal de monofosfato de adenosina cíclica urinaria y concentraciones plasmáticas normales de fosfato inorgánico. La paciente de este caso presentaba hipercalcemia con concentraciones normales de fosfatos séricos y calcio urinario, lo cual es acorde con el tratamiento a largo plazo con litio. Es importante estar alerta ante la posibilidad de HIL si aparece un cuadro de delirio en pacientes tratados con litio<sup>9</sup>.

Dada la alta tasa de enfermedad paratiroidea multiglandular, es importante considerar que la alta sensibilidad de la gammagrafía para la detección de adenomas paratiroides disminuye en estos pacientes (97% comparado con 61%)<sup>16</sup>. La ecografía paratiroidea como modalidad diagnóstica también tiene baja sensibilidad (40%) incluso en pacientes con adenomas tiroideos<sup>6</sup>. Una herramienta útil para el diagnóstico en estos pacientes es la tomografía computarizada 4D, que analiza los cambios de las estructuras anatómicas para localizar el cuadrante correcto de la lesión paratiroidea con sensibilidad del 76 a 80% y especificidad del 80 a 90%<sup>11</sup>. Otras técnicas de imágenes de medicina nuclear, aunque están disponibles, no han sido probadas en pacientes con esta condición<sup>12</sup>. La exploración quirúrgica puede ser necesaria en muchos casos en los que los estudios radiológicos son imprecisos<sup>3,6</sup>.

Los pacientes asintomáticos o levemente hipercalcémicos son más adecuados para la terapia médica y en los casos donde la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo son más graves, es necesaria la cirugía. Además, la sintomatología de HIL es variable y disminuye o mejora por sí sola, aunque en algunos casos este periodo de mejoría es variable<sup>9</sup>. Los casos asintomáticos sin criterios quirúrgicos pueden ser tratados de manera conservadora. Las recomendaciones incluyen determinación de calcio sérico cada 6 meses, calcio y creatinina urinaria cada 12 meses y monitoreo de la densidad mineral ósea (incluido radio distal, un sitio importante del hueso cortical) cada 1-3 años<sup>8</sup>.

El tratamiento médico es útil en casos de pacientes sintomáticos no aptos o que rechazan la cirugía. Este manejo incluye el uso de calcimiméticos y evitar los diuréticos, particularmente las



# COYALAB

## Su LIS en la nube.

TU LABORATORIO,  
DONDE VOS ESTÁS.



## COYALAB.NET

- 01** En un sistema web, que permite realizar todos los procesos informáticos de un laboratorio.
- 02** Funciona desde tu navegador web, en tu PC, tablet o celular.
- 03** Si ya usás COYA, no perdés ningún dato, se migra la información.



**OBTÉN ACCESO SEGURO EN  
DÓNDE SEA, CUANDO SEA Y  
EN CUALQUIER DISPOSITIVO.**

- Ágil ingreso de pacientes y prestaciones.
- Informes y planillas parametrizables.
- Interfaces con equipos analizadores.
- Validación de resultados.
- Integración con otros laboratorios.
- Envío por correo electrónico de informes.
- Documentación y soporte online.



**COYA**  
sistemas

Creado por

Iturraspe 2246 (S3002BJF)  
Santa Fe, Argentina  
Tel: (54) 0342-455-1286 / Líneas Rotativas  
info@coyasistemas.com.ar

tiazidas, consumo de mayor cantidad de líquidos, de ambulación, moderación del consumo de calcio dietético y evitar el uso de suplementos de calcio o vitamina D<sup>10</sup>. Los calcimiméticos están indicados en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, pero, aunque parece ser una alternativa prometedora a la cirugía, su papel en el tratamiento del HIL no está claramente definido. La activación del receptor sensor de calcio por los calcimiméticos reduce tanto la secreción de PTH como la hiperplasia de las glándulas, antagonizando los efectos del litio. Sin embargo, no funciona en todos los casos<sup>13</sup>.

En los pacientes con HIL que no puedan abandonar el tratamiento con litio, así como aquellos casos en que la condición persiste luego de discontinuar el fármaco, las indicaciones quirúrgicas son similares a las del hiperparatiroidismo primario, aunque no están estrictamente definidas. La recomendación general es que todos los pacientes con indicaciones deben ser sometidos a paratiroidectomía<sup>2</sup>. Puede reservarse como tratamiento de segunda línea en casos de HIL resistente o después del resurgimiento del hiperparatiroidismo luego de la interrupción del tratamiento con calcimiméticos. La resección de la mayoría de las glándulas es curativa en cerca del 90% de los casos<sup>14</sup>. La principal complicación es el hipoparatiroidismo permanente. La mayoría de los pacientes experimentan hipocalcemiapostoperatoria leve y transitoria, pero solo aquellos con enfermedad esquelética extensa pueden desarrollar hipocalcemia prolongada secundaria a la desmineralización<sup>10</sup>. Aún no está claro si el HIL causa hiperplasia de cuatro glándulas o promueve el crecimiento de adenomas paratiroides preexistentes<sup>9</sup>.

Es necesario tener cuidado al seleccionar el tratamiento quirúrgico, debido a la heterogeneidad de las lesiones observadas en el HIL<sup>1</sup>. Los resultados de la cirugía a largo plazo son pobres, con un porcentaje de recidivas alrededor de 42%, lo que sugiere que algunos casos de adenoma paratiroideo son en realidad enfermedad paratiroidea multiglandular no diagnosticada. Esto también puede estar asociado con la duración del tratamiento<sup>15</sup>.

Algunos pacientes pueden presentar adenomas, que parecen corresponder a tumores paratiroides que aparecen de forma independiente, por lo tanto, la mayoría de estos casos son glándulas hiperfuncionantes. Además, continuar el tratamiento con litio puede ser un factor de riesgo para la aparición de adenomas al estimularla multiplicación de las células paratiroides<sup>7</sup>. Para aquellos casos que presentan hiperplasia generalizada, el tratamiento quirúrgico suele ser la resección de la mayoría de tejidos paratiroides, como ocurrió en esta paciente.

La evidencia indica que detener el tratamiento con litio en cualquier caso con hipercalcemia o aumento de las concentraciones de PTH puede controlar la afección paratiroidea, en especial en aquellos pacientes tratados por largo tiempo<sup>9</sup>. La interrupción puede mejorar la sintomatología endocrina, pero el riesgo de recaída de la patología psiquiátrica aumenta hasta 28 veces<sup>6</sup>. Se debe tener en cuenta el riesgo de recaída de los síntomas psiquiátricos después de suspender el tratamiento y es necesario aconsejar de forma adecuada a los pacientes. Las decisiones de diagnóstico y tratamiento deben ser individualizadas según la situación particular de cada caso<sup>3,6</sup>.

## >>> CONCLUSIÓN

El HIL es relativamente común en pacientes con trastorno bipolar y tratados durante más de 10 años. El tratamiento puede favorecer el desarrollo de hiperplasia y adenomas de las glándulas paratiroides. La fisiopatología de esta condición es incierta, pero parece estar asociada tanto a exacerbación de hiperparatiroidismo preexistente como a enfermedad multiglandular. El manejo es un desafío. La interrupción del tratamiento es difícil y no lleva a normalización de las concentraciones séricas de calcio y PTH en algunos casos. La paratiroidectomía puede ser curativa, pero en algunos casos puede ser útil el tratamiento con calcimiméticos.

## >>> REFERENCIAS

1. Ibrahim Y, Mohamed SE, Deniwar A, Al-Qurayshi ZH, Kandil E. Lithium-associated hyperparathyroidism: apooledanalysis. *ORL J OtorhinolaryngolRelatSpec*2015;77:273-280.
2. Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary

hyperparathyroidism. *EndocrPract* 2011;17 Suppl 1:31-35.

3. Kandil E, Dackiw AP, Alabbas H, Abdullah O, Tufaro AP, Tufano RP. A profile of patients with hyperparathyroidism under going lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck* 2011;33:925-927.

4. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and mid región parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:654-660.

5. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES).

*Langenbecks Arch Surg* 2015;400:887-905.

6. Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: a evidence-based assessment. *World J Surg* 2009;33:2314-2323.

7. Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcemia and "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy. *Am J Psychiatry* 2015;172:12-15.

8. Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS, Kavukçu G, Ünal Kocabaş G. The Effects of lithium on calcium and parathormon elevels: A cross-sectiona l study with healthy controls.

*Turk Psikiyatri Derg* 2019;30:163-171.

9. Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34:101514. doi:

10.1016/j.berh.2020.101514.

10. Siyam FF, Deshmukh S, Garcia-Touza M. Lithium associated hyperthyroidism. *Hosp Pract (1995)* 2013;41:101-104.

11. Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical value of Tc99m-MIBI SPECT/CT versus 4D-CT or US in management of patients with hyperparathyroidism.

*Ear Nose Throat J* 2019;98:149-157.

12. Bossert I, Chytiris S, Hodolic M, Croce L, Mansi L, Chiovato L, Mariani G, Trifirò G. PETC/CT with 18F-Choline localizes hyperfunction in gparathyroid adenomas equally well in normocalcemic hyperparathyroidism as in overhyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2019;42:419-426.

13. Sloan JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and

hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis* 2006;48:832-837.

14. Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q, Chen Q, Cen XX, Jiang Y, Luo Q, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017;44:353-362.

15. Norlén O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2014;101:1252-1256.



## CENTRO DE DERIVACIÓN

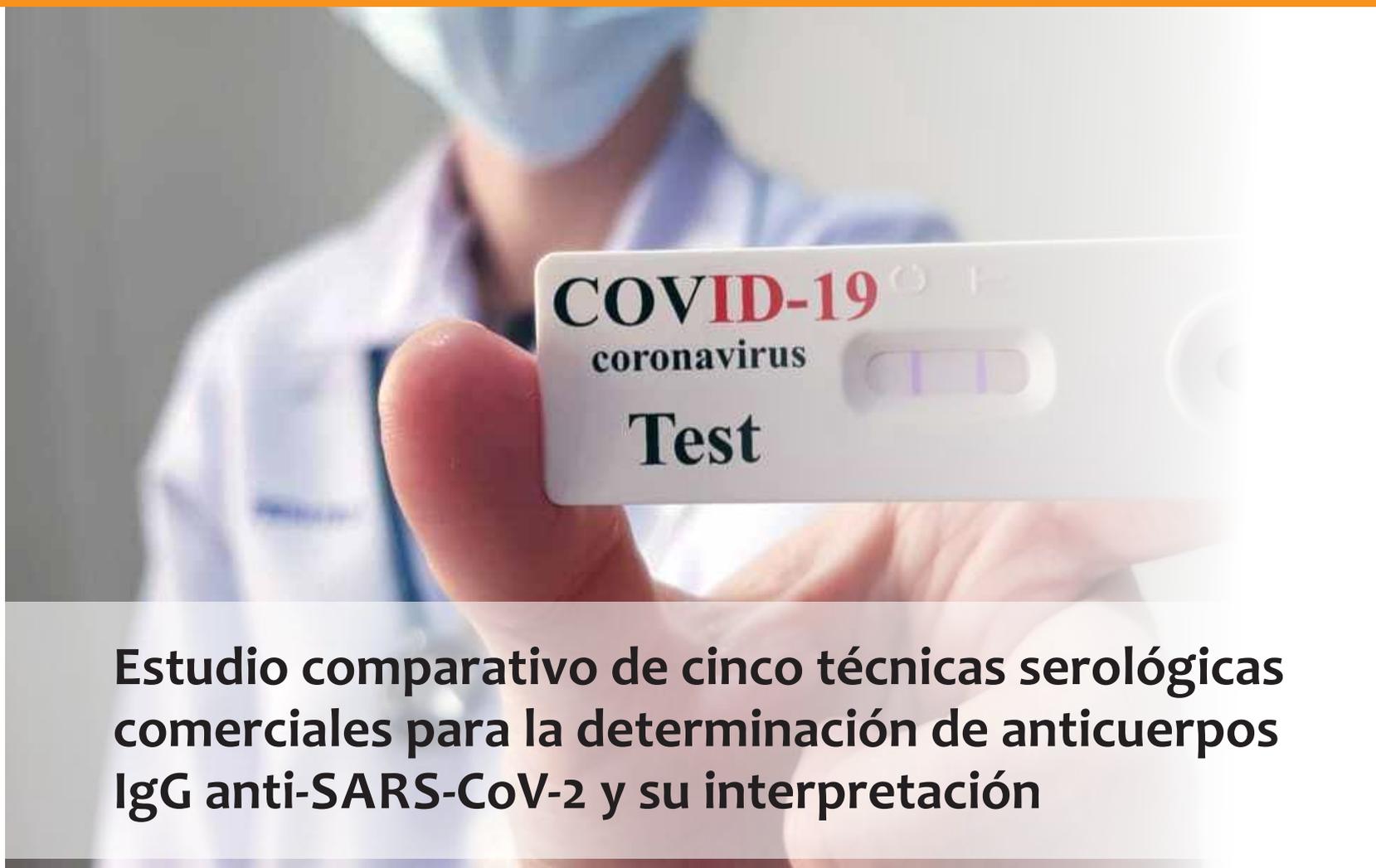
- Asesoramiento y consulta permanente.
- Trazabilidad de las muestras.
- Política de seguridad de envíos.
- Adecuado abastecimiento de materiales de apoyo necesarios para la correcta derivación.
- Confiabilidad en los resultados.
- Directorio de Análisis.

CLIENTES: Aseguradoras de Riesgo de Trabajo - Centros de Diálisis  
Clínicas Veterinarias - Hospitales Públicos - Hospitales Privados  
Laboratorios Clínicos Humanos - Laboratorios Clínico Veterinarios  
Policlínicos - Sanatorios - Logística

### LABORATORIO CENTRAL

San Lorenzo 164 - Tel/Fax: 54 - 2983 - 420867 (central rotativo)  
Urgencia: (02983) 15 406395 - (B7500IGD) Tres Arroyos - Bs As.  
E-mail: cismalab@cismalab.com.ar - www.cismalab.com.ar





## Estudio comparativo de cinco técnicas serológicas comerciales para la determinación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y su interpretación

**>>>** En este estudio comparativo de diferentes métodos comerciales de detección de anticuerpos IgG para anti-SARS-CoV-2 podemos comprender la importancia de la confiabilidad en el método como también su relación con la epidemiología y la respuesta de inmunización de una población en estudio.

### **>>>** AUTORES

Natalia González Pereira, Javier Garralda Fernández, Adela Castañeda de la Mata, María Pacheco Delgado, Santiago Prieto Menchero

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Fuente: *Rev Med Lab* 2021;2(2):50-58

### **>>>** CORRESPONDENCIA:

Natalia González Pereira. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada, Madrid  
e-mail: [ngpereira@salud.madrid.org](mailto:ngpereira@salud.madrid.org).  
DOI: 10.20960/revmedlab.00075

### **>>>** RESUMEN

**Introducción:** la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha dado lugar a una rápida proliferación de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. El objetivo de este trabajo fue la realización de un estudio comparativo de cinco técnicas serológicas comerciales para la detección de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2.

**Material y métodos:** la variedad de test serológicos disponibles que utilizan diferentes tipos de ensayos, distintos tipos de anticuerpos y dianas antigénicas y la falta de estandarización internacional, hace necesario una evaluación de los diferentes test actualmente disponibles con el fin de determinar, si existen diferencias significativas entre ellos y, por lo tanto, si son intercambiables.

Se realizó una selección de 176 muestras para comparar los resultados cuantitativos y cualitativos de los anticuerpos obteniéndose unos resultados intercambiables únicamente a nivel cualitativo.

**Resultados:** se encontraron muestras con resultados discrepantes entre las diferentes técnicas evaluadas, pero aplicando los conocimientos de los últimos estudios publicados y tras realizar un diagnóstico de laboratorio personalizado y evaluar los diferentes métodos serológicos se obtuvo una correcta evaluación para la mayoría de los pacientes incorporados en el estudio.

**Conclusiones:** el diagnóstico serológico es una herramienta muy útil para conocer el estado epidemiológico de la población en cualquier situación y evaluar la respuesta a la inmunización. Además, la realización de informes interpretativos del estudio serológico por parte del Servicio del Laboratorio Clínico proporciona ayuda en el manejo de los

resultados de los pacientes.

**Palabras Clave:** SARS-CoV-2. Anticuerpos IgG anti-SARSCoV-2. Métodos serológicos.

## >>> INTRODUCCIÓN

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la pandemia actual, ha supuesto un gran impacto sanitario y socioeconómico a nivel mundial. A diciembre del 2020, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el responsable de más de 82 millones de personas infectadas en todo el mundo, con más de 1,8 millones fallecidos. En España, se han detectado más de 1,6 millones casos (1). Las partículas virales del SARS-CoV-2 se componen de una nucleocápside proteica (N), dentro de la cual se encuentra una molécula de ARN de polaridad positiva que constituye el genoma viral, la cual está rodeada de una envoltura lipídica donde se inserta la proteína spike (S), que interacciona con el receptor de la

 **BD Vacutainer®**

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:  
Su interés y nuestro compromiso



Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)  
o escribanos a: [vacutainer@bd.com](mailto:vacutainer@bd.com)



enzima convertidora de angiotensina tipo 2, a través del dominio de unión al receptor (RBP). La proteína S presenta dos dominios diferenciados, S1 y S2. La región S1 contiene la región RBP, mientras que S2 es necesaria para la fusión de la bicapa lipídica viral con la membrana celular (2).

Actualmente son objeto de estudio los mecanismos de respuesta humoral ante el SARS-CoV-2 (3) y, aunque no se conocen en detalle, existe evidencia de que la infección COVID-19 produce una respuesta inmunogénica distinta según factores dependientes del paciente y de la enfermedad (estado clínico del paciente, gravedad, duración de la enfermedad, edad, etc.) (4). Los anticuerpos dirigidos contra la proteína S tienen capacidad neutralizante y son la diana habitual de las vacunas. La proteína N es altamente inmunogénica y los anticuerpos dirigidos contra ella, aunque no se conoce en detalle su función, suelen tener un pico alrededor de los 14 días tras el inicio de los síntomas (5). La duración de la inmunidad frente al SARS-CoV-2 continúa en investigación, aunque existen estudios que demuestran la disminución de la cantidad de anticuerpos a lo largo del tiempo, también existen evidencias de su permanencia (6,7).

La realización de pruebas serológicas permite identificar a personas que hayan estado en contacto con el virus y hayan respondido frente a este, o estén en proceso. Los datos disponibles indican que hasta el 94 % de los pacientes son capaces de responder produciendo inmunoglobulinas hacia el día 14 tras el inicio de los síntomas (8).

Hemos asistido a una rápida proliferación de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 (9), pero la ausencia de unos requerimientos establecidos por las distintas entidades internacionales ha dado lugar a una alta variedad de test, con distintos formatos, detección de diferentes tipos de anticuerpos, diversas dianas antigénicas y la utilización de diferentes especímenes (10).

La Food Drug Administration publicó una política de control de estos test para la obtención de una autorización rápida a partir de estudios de

las empresas de diagnóstico *in vitro* (10). En revisión *a posteriori*, se han retirado un total de 252 (11).

Existen recomendaciones sobre la utilización de estudios serológicos, pero no existe un consenso global. La Diseases Society of America establece cuatro escenarios posibles donde pueden ser de utilidad (12):

1. Pacientes con sintomatología sugerente de SARS-CoV-2 con detección de ARN viral negativa.
2. Selección de posibles donantes de plasma.
3. Evaluación de respuesta tras vacunación.
4. Estudios epidemiológicos.

Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico, en el que 51 laboratorios comparando 125 métodos, han establecido un estándar internacional para facilitar la estandarización de los métodos serológicos (13).

## >>> OBJETIVO

Realización de un estudio comparativo entre cinco técnicas serológicas comerciales para la detección de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2, con el fin de determinar si existen diferencias significativas entre ellos, y, por lo tanto, si son intercambiables.

## >>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una selección de 176 muestras de suero que habían sido procesadas durante los meses de abril y mayo de 2020 en el Servicio del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Las muestras correspondían a 176 pacientes, 69 hombres y 107 mujeres, con una edad comprendida entre 20 y 95 años con una mediana de 51 años, 119 con resultado de la detección de RNA viral SARS-CoV-2 negativo y 57 positivo.

El estudio fue revisado y aceptado por el Comité de Ética de nuestro hospital. Todas las muestras fueron congeladas a -80 °C, realizándose únicamente un proceso de descongelación y un análisis único simultáneamente para los cinco inmunoensayos.

**AHORA  
IgG CUANTITATIVO**

**LABORATORIO  
LE MOS**

**COVIDAR**  
Test de ELISA IgG



## COVIDAR IgG

Enzimoimmunoensayo (ELISA) para la detección cualitativa, semicuantitativa y cuantitativa de anticuerpos IgG específicos contra el virus SARS-CoV-2 en suero, plasma o sangre entera humana conservada en Serokit.

- \* *Cuantificación de anticuerpos específicos.*
- \* *Identificación de potenciales dadores de plasma para transfusión terapéutica.*
- \* *Monitoreo post vacunación.*
- \* *Excelente concordancia de resultados con pruebas de neutralización*
- \* *Calibrado con el Primer Estándar Internacional de la OMS para Ig humana anti SARS-CoV-2*

**Desarrollado por científicos del Conicet y del Instituto Leloir,  
producido en Argentina por Laboratorio Lemos**

Uso profesional. Venta exclusiva a laboratorios de análisis clínicos e instituciones sanitarias  
La detección de anticuerpos no debe utilizarse como único criterio para el diagnóstico de COVID-19



**CROMOION**  
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO  
División Diagnóstico - Biología Molecular

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires  
mail: [reporte@cromoion.com](mailto:reporte@cromoion.com)  
[www.cromoion.com](http://www.cromoion.com)  
Tel: +54 11 4644-3205/06

La técnica utilizada de manera rutinaria en nuestro laboratorio durante el tiempo en que se realizó el estudio es el test 2019-nCoV IgG de MAGLUMIR (test A), los resultados de este ensayo fueron comparados con el test TGS COVID-19 IgG MenariniR (test B), el test Access SARS-CoV-2 IgG de BeckmanR (test C), el test SARSCoV-2 S1/S2 IgG de LIASONR (test D) y el test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (anticuerpos totales IgG, IgM e IgA) de ROCHER (test E). Las características detalladas de cada uno de los ensayos se muestran en la tabla I. Se dispone de más información en los insertos facilitados por los fabricantes (14-18).

**>>> Tabla I.** Información comercial de los métodos utilizados para la comparación de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2

Test	Ensayo	Antígeno SARS-CoV-2 (recombinante)	Empresa diagnóstica	Analizador	Interpretación de resultados
A	2019-nCoV IgG Automatizado CLIA	Proteína N y S	Vitro Master Diagnostica Snibe Diagnostics	MAGLUMI 800	> 1 UA positivo < 1 UA negativo
B	TGS COVID-19 IgG Automatizado CLIA	Proteína N y S1	Menarini Diagnostics	Zenit RA	> 10 UA positivo < 10 UA negativo
C	Access SARS-CoV-2 IgG Automatizado CLIA	Proteína S1	Beckman Coulter	UniCel DxI 800 Access	> 1 UA positivo 0,8-1,0 UA indeterminado < 1 UA negativo
D	SARS-CoV-2 S1/S2 IgG Automatizado CLIA	Proteína S1 y S2	DiaSorin	Liaison XL	> 15 UA positivo 12-15 UA indeterminado < 15 UA negativo
E	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Automatizado ECLIA	Proteína N	Roche Diagnostics	Cobas e411	> 1 UA positivo < 1 UA negativo

CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia, ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

Los resultados de los anticuerpos se obtienen en unidades arbitrarias (UA), debido a la falta de un estándar internacional que permita cuantificar la concentración de los mismos. Además, a partir del estudio presentado por Giuseppe Lippi y cols. (19) que asumía como valor positivo resultados superiores a 1,1 UA, en nuestro laboratorio se decidió establecer una zona gris que comprendiera un 10 % de variación con respecto al punto de corte 1,0 UA (desde 0,9 a 1,1 UA) como valores indeterminados.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico MedCalcR 19.8 (MedCalc Software, Ostende, Bélgica). Se abordó el estudio analizando por un lado los resultados cuantitativos obtenidos por los distintos ensayos utilizados y, por otro lado, de modo cualitativo, con la interpre-

tación de los resultados de los anticuerpos como positivo y negativo.

El estudio de los resultados cuantitativos se realizó según la Guía de Consenso EP09-03 (Clinical and Laboratory Standards Institute) dirigida al estudio de comparación de métodos utilizando muestras de pacientes (20). Se realizó el análisis de *outliers* y tras esto, la regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok y el gráfico de Bland-Altman excluyendo el método E debido a que mide la cantidad de anticuerpos totales (IgG, IgM e IgA). Por otro lado, el análisis de los cualitativos se realizó de los cinco ensayos mediante el índice de concordancia kappa y el test de chi-cuadrado, todos ellos estableciendo un nivel de significación del 95%.

## >>> RESULTADOS

Para el estudio de los resultados de manera cuantitativa se realizó el estudio de regresión de Passing-Bablok y los métodos gráficos de Bland-Altman. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla II y en las figuras 1 y 2.

Por otro lado, se realizó el estudio de los resultados cualitativos, utilizando la interpretación de positivo, negativo o indeterminado.

**>>> Tabla II.** Ecuaciones de regresión Passing-Bablok con un intervalo de confianza del 95%

Test	B	C	D
A	Pendiente	15,333 (12,484-19,961)	0,661 (0,539-0,914)
	Ordenada origen	0,593 (0,302-1,051)	7,000 (5,239-78,251)
B	Pendiente	0,075 (0,058-0,089)	0,799 (0,684-0,862)
	Ordenada origen	-0,055 (-0,103- -0,028)	2,810 (2,602-3,226)
C	Pendiente		7,958 (6,846 -9,128)
	Ordenada origen		3,641 (3,617-3,663)

Los porcentajes de las muestras que obtuvieron un resultado positivo, negativo o indeterminado para cada uno de los test evaluados se puede observar en la tabla III.

**>>> Tabla III.** Resultados de los anticuerpos

## anti-SARS-CoV-2 para los diferentes test

Test	Resultados negativos	Resultados positivos	Resultados indeterminados
A	100 (56,80 %)	75 (42,60 %)	1 (0,57 %)
B	95 (54,00 %)	75 (46,00 %)	
C	101 (57,40 %)	73 (41,50 %)	2 (1,10 %)
D	102 (58,00 %)	73 (41,50 %)	1 (0,57 %)
E	97 (55,10 %)	79 (44,90 %)	

Se realizó el índice de concordancia kappa y el test estadístico chi-cuadrado con un intervalo de confianza del 95 % entre todos los test evaluados. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla IV.

**>> Tabla IV.** Resultados de los índices de concordancia kappa ( $\kappa$ ) y los resultados del test Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con un intervalo de confianza del 95%

Test		B	C	D	E
A	$\kappa$	0,91 (0,85-0,97)	0,88 (0,81-0,95)	0,87 (0,80-0,94)	0,88 (0,81-0,94)
	$\chi^2$	144,97 p < 0,0001	136,70 p < 0,0001	133,08 p < 0,0001	137,24 p < 0,0001
B	$\kappa$		0,93 (0,88-0,98)	0,92 (0,86-0,98)	0,98 (0,85-0,97)
	$\chi^2$		152,41 p < 0,0001	148,91 p < 0,0001	167,16 p < 0,0001
C	$\kappa$			0,94 (0,89-0,99)	0,95 (0,91-0,99)
	$\chi^2$			155,25 p < 0,0001	159,26 p < 0,0001
D	$\kappa$				0,94 (0,89-0,99)
	$\chi^2$				155,89 p < 0,0001

Por último, se hizo una revisión de las muestras que presentaban resultados discrepantes entre los test evaluados. De las 176 muestras analizadas, 14 muestras presentan interpretaciones discrepantes entre los diferentes test, los valores obtenidos para cada una de las muestras se recogen en la tabla V.

**>> Tabla V.** Resultados de las muestras con resultados discrepantes para los test estudiados.

Test	A (UA)	B (UA)	C (UA)	D (UA)	E (UA)
Antígeno SARS-CoV-2 (recombinante)	S/N	S1/N	S1	S1/S2	N
1	0,94 (Ind)	26,68 (Pos)	2,75 (Pos)	50 (Pos)	25,01 (Pos)
2	11,21 (Pos)	20,59 (Pos)	0,06 (Neg)	3,80 (Neg)	0,985 (Neg)
3	3,44 (Pos)	22,07 (Pos)	0,94 (Ind)	19,10 (Pos)	16,36 (Pos)
4	2,63 (Pos)	9,57 (Neg)	0,16 (Neg)	3,80 (Neg)	0,097 (Neg)
5	47,95 (Pos)	17,22 (Pos)	0,03 (Neg)	3,80 (Neg)	0,14 (Neg)
6	0,53 (Neg)	30,06 (Pos)	1,38 (Pos)	26,50 (Pos)	33,08 (Pos)
7	0,76 (Neg)	20,26 (Pos)	2,17 (Pos)	45,60 (Pos)	26,26 (Pos)

8	0,31 (Neg)	12,16 (Pos)	2,33 (Pos)	6,32 (Neg)	3,89 (Pos)
9	0,27 (Neg)	22,5 (Pos)	0,83 (Ind)	21,8 (Pos)	3,80 (Pos)
10	0,11 (Neg)	17,31 (Pos)	4,73 (Pos)	22,20 (Pos)	8,13 (Pos)
11	62,21 (Pos)	57,49 (Pos)	3,96 (Pos)	14,70 (Ind)	2,62 (Pos)
12	28,66 (Pos)	40,15 (Pos)	5,94 (Pos)	9,97 (Neg)	2,08 (Pos)
13	2,00 (Pos)	58,20 (Pos)	0,73 (Neg)	9,70 (Neg)	18,57 (Pos)
14	0,76 (Neg)	20,8 (Pos)	0,32 (Neg)	3,80 (Neg)	18,82 (Pos)

Ante los resultados obtenidos en el test E, se decide realizar la medición de los anticuerpos IgM anti-SARSCoV-2, en aquellas muestras que presentan resultados positivos no atribuible a los anticuerpos IgG anti-SARS CoV-2 frente al dominio de unión de receptor de la proteína N, para comprobar si los diferentes resultados obtenidos se pueden atribuir a la presencia de dichos anticuerpos. Los resultados se muestran en la tabla VI.

**>> Tabla VI.** Resultados de los anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2 y los anticuerpos para test E

Muestra	2019-nCoV IgM de MAGLUMI * (UA)	Test E (UA)
2	0,35 UA	0,98 UA
5	0,76 UA	0,14 UA
8	4,55 UA	3,98 UA
9	1,51 UA	3,80 UA
10	2,40 UA	8,13 UA
13	1,27 UA	18,57 UA
14	0,92 UA	18,82 UA

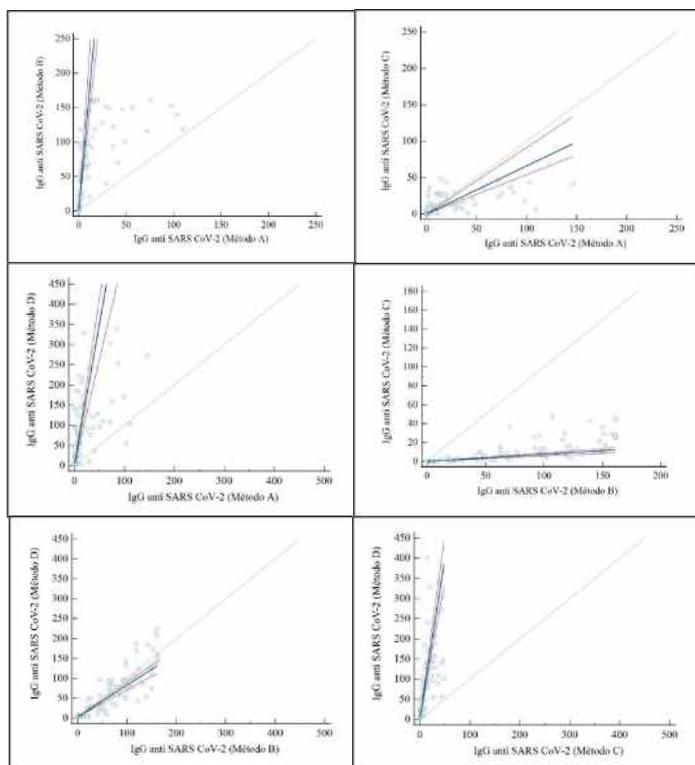
La técnica utilizada para la medición de los anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2 fue el inmunoensayo quimioluminiscente de captura 2019-nCoV IgM de MAGLUMIR que establece el punto de corte de la técnica en 1 UA.

## >>> DISCUSIÓN

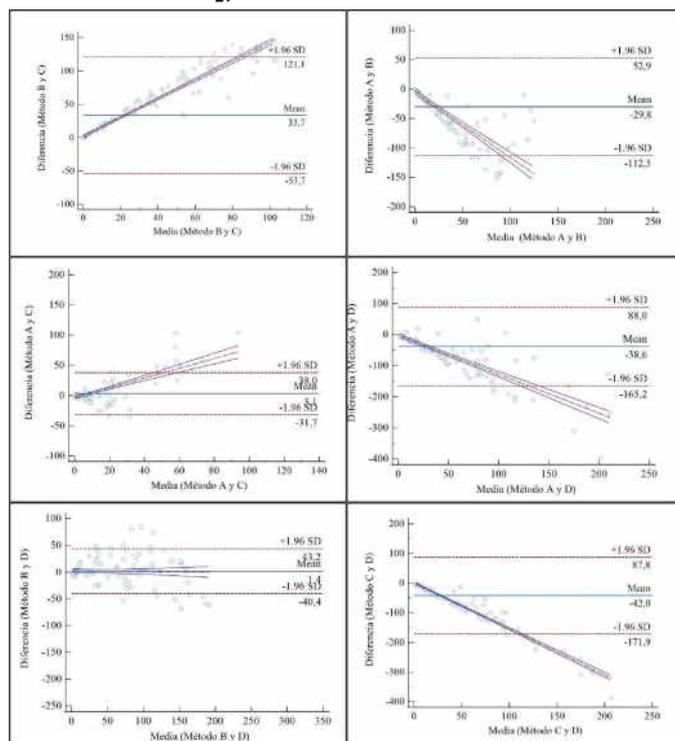
El estudio de los resultados cuantitativos de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 para los diferentes test, reveló la existencia de diferencias sustanciales y que los resultados cuantitativos no son intercambiables entre ningunos de los test estudiados (Tabla I y Figuras 1 y 2).

**>> Figura 1.** Regresión de Passing-Bablok con la recta de regresión, el intervalo de confianza al

95% y en la línea discontinua la recta de igualdad  $x = y$



**>> Figura 2.** Método Bland-Altman. Gráficos de Bland-Altman de la diferencia entre la medición de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 frente a la media (mean; SD: standard deviation [desviación estándar])



Estos resultados eran esperables ya que los puntos de corte establecidos para cada una de las técnicas son diferentes y no existe una estandarización para la medición de estos anticuerpos

que permita la interpretación de los niveles cuantitativos. Con el estándar internacional realizado recientemente por la OMS (13), los test para la detección de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 deberán modificar las unidades establecidas y las concentraciones serán trazables para todos los métodos, lo que facilitara su interpretación.

En el estudio de los resultados cualitativos de las muestras, todos los test evaluados muestran resultados *a priori* muy similares; únicamente resaltar que la prueba con más resultados positivos es el test E con un total de 79 muestras (44,9%). Este aumento podría explicarse debido a que se realiza la medición de anticuerpos totales (IgG, IgM e IgA).

El test estadístico chi-cuadrado muestra una fuerte asociación de los resultados obteniendo una  $p < 0,0001$  en el estudio pareado de todos los métodos comparados (Tabla IV).

Por otro lado, se observa un grado de concordancia elevado con índices kappa superiores a 0,8 (0,87-0,98), que es la especificación de calidad deseada en nuestro laboratorio al reflejar una fuerza de concordancia muy buena. Los resultados con el test E son de difícil interpretación al realizar la medición de anticuerpos totales.

De las demás pruebas evaluadas se obtiene un índice de concordancia mayor entre los test que miden anticuerpos frente a las mismas dianas antigénicas (véase  $K = 0,94$  para los test C y D, ambos realizan la medición de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 S1 y  $K = 0,93$  para los test B y C por la misma situación).

A pesar de ello se encontraron resultados discrepantes en un 7,95 % (14/176) de muestras. Ante los resultados obtenidos en el test E se realizó la medición de los anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2 para comprobar si estos resultados se pueden atribuir a la presencia de dichos anticuerpos. Los resultados positivos del test E, se obtienen en las muestras que presentan concentraciones superiores de anticuerpos IgM anti-SARS-CoV-2, pero es difícil sacar conclusiones con un número tan reducido de muestras (Tabla VI).

En algunas muestras se obtienen valores indeterminados en alguno de los ensayos evaluados. Podrían existir dudas ante estos resultados, pero valores indeterminados sugieren presencia de anticuerpos en concentración baja, por lo que los pacientes deben ser considerados seropositivos (p. ej. muestra/test, 1 A, 3 C, 9 C, 11 D). También debe considerarse que, aunque existan resultados de anticuerpos estimados como negativos con el punto de corte establecido, los resultados son significativamente distintos de cero y que, por lo tanto, también sugieren la presencia de anticuerpos en concentración baja (véanse muestras 6, 7, 8 y 14 para el test A).

Los resultados obtenidos en las muestras 6 a 10 para el test A (test 2019-nCoV IgG de MAGLUMIR), junto con que el test A presenta los índices de concordancia kappa más bajos con los demás test evaluados y la mayor correlación la presenta con el test B (único test evaluado que mide la presencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 frente al dominio de unión al receptor de la proteína N), parece sugerir una pérdida de sensibilidad del test para la medición de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 frente al dominio de unión al receptor de la proteína S y que los puntos de corte deben reevaluarse.

Por lo tanto, al igual que se concluye en otras publicaciones (21-23) parece necesario implantar en todas las técnicas utilizadas un rango de concentración indeterminado que asegure la máxima sensibilidad posible y reevaluar los puntos de corte que aseguren la presencia de anticuerpos, aunque en sea en concentración baja, que parece que dista mucho de los establecidos actualmente.

Por otro lado, se observan muestras que solo son positivas a anticuerpos frente a una de las dianas antigénicas del SARS-CoV-2, por lo que en las técnicas que presenten antígenos SARS-CoV-2 (recombinantes) afines serán positivos mientras que otras no; otros autores han observado este mismo fenómeno en estudios similares (22,24).

*Ejemplo.* En las muestras 2, 5, 13 y 14 solo se obtienen resultados positivos en aquellas técnicas que detectan anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 contra el dominio de unión al receptor de la

proteína N, mientras que las muestras 9 y 10 presentan resultados positivos en aquellas que detectan anticuerpos IgG anti-SARSCoV-2 contra el dominio de unión al receptor de la proteína S1.

A la vista de estos resultados se constata que es importante tener disponible en los laboratorios técnicas que realicen la medición de anticuerpos frente a diferentes dianas antigénicas y es recomendable que la medición de los diferentes anticuerpos se realice por separado, ya que puede permitir una evaluación más completa de los pacientes.

Cuando se realizó el estudio sin tener en cuenta las consideraciones expuestas previamente, el porcentaje de muestras con resultados discrepantes era de un 7,95 % (14/176), mientras que tras su reevaluación (incorporación de valores indeterminados y consideración de pacientes seropositivos, aunque fueran únicamente frente a una diana antigénica), se logró clasificar la mayor parte de ellas, presentado únicamente un 1,14 % (2/176) resultados incongruentes.

Los últimos estudios publicados ponen en evidencia que la producción de anticuerpos frente a distintas dianas antigénicas está influenciada por factores clínicos (4), viendo que existe una mayor producción de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 contra el dominio de unión al receptor de la proteína N en pacientes con criterios de mayor gravedad y de edad avanzada.

En nuestro estudio los pacientes presentan una mediana de edad de 51 años (rango de edad comprendido entre 20 y 95 años) y la gravedad de los mismos debe ser considerada como moderada/grave, ya que, durante el periodo de abril y mayo por la situación de la pandemia en ese momento, solo se atendía a pacientes con criterios de gravedad y los pacientes con enfermedad leve tenían seguimiento domiciliario.

Tal como se describe en la publicación de Caroline Atyeo y cols. (4), parece que la producción de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 contra el dominio de la unión N predomina cuando existe un transcurso más grave de la enfermedad. Esto puede explicar que la producción de anticuerpos

IgG anti-SARS-CoV-2 contra el dominio de unión al receptor de la proteína N y la proteína S1 sean semejantes en los pacientes incluidos en este estudio y no observemos diferencias significativas en la interpretación de los resultados por los diferentes métodos estudiados.

Parece probable que si se realizara de nuevo el estudio de los anticuerpos podríamos encontrar mayores diferencias actualmente ya que existe una mayor variabilidad de pacientes atendidos.

Por otro lado, la reciente vacunación contra el SARSCoV-2 con vacunas que producen la síntesis *in vivo* de anticuerpos IgG anti-S1 SARS-CoV-2, nos presenta un nuevo escenario donde aparecerán diferentes patrones de anticuerpos entre los pacientes vacunados y pacientes que hayan pasado de forma natural la enfermedad.

Debe tenerse en cuenta a la hora de la medición y la interpretación de los anticuerpos, que la detección de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 frente a otras dianas antigénicas que no sean la S1, solo se presentara en pacientes que hayan pasado la -enfermedad. Además, es importante conocer que existe un aclaramiento de los anticuerpos a lo largo del tiempo, pero que su duración es difícil de determinar, aproximadamente se ha establecido una duración de 6 meses existiendo una disminución de la concentración de los mismos a partir de los 90 días (3,6,7).

Debe tenerse en cuenta que este estudio presenta limitaciones, ya que la selección de pacientes se realizó en un periodo de tiempo con características epidemiológicas concretas que seguramente hayan condicionado la generación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y que, además, existía un sesgo en la selección de pacientes a los que se les realizaban las pruebas serológicas que no se conoce al detalle pero que, *a priori*, todos los pacientes presentaban sospecha clínica de COVID-19.

Por lo tanto, a pesar de que existen muestras con resultados de diferente interpretación a nivel técnico, tras realizar un diagnóstico de laboratorio personalizado, revisando la situación clíni-

ca del paciente y teniendo la disponibilidad de diferentes métodos serológicos se obtiene una correcta evaluación para la mayoría de los pacientes incorporados en el estudio, demostrando que el diagnóstico serológico es una herramienta muy útil para conocer el estado epidemiológico de la población en cualquier situación, que permitirá evaluar la repuesta a la inmunización y que la realización de informes interpretativos por parte del servicio del laboratorio clínico ayuda en el manejo de los resultados de los pacientes.

## >>> BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social – Professionals - Situación actual Coronavirus [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
2. L, Yang J, Luo C, Zhang Y, Li J, et al. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-RBD Structure and Receptor Binding Comparison and Potential Implications on Neutralizing Antibody and Vaccine Development 2020;(December 2019):1-18. DOI: 10.1101/2020.02.16.951723
3. Hope JL, Bradley LM. Lessons in antiviral immunity. *Science* 2021;371(6528):464-5. DOI: 10.1126/science.abf6446
4. Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, Slein MD, Burke J, Loos C, et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. *Immunity* [Internet]. 2020;53(3):524-532.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020> DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.020
5. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: Recent advances and emerging trends. *Diagnostics* 2020;10(4):202. DOI: 10.3390/diagnostics10040202
6. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020;5(52):1-13. DOI: 10.1126/sciim-munol.abe0367
7. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529). DOI: 10.1126/science.abf4063
8. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARSCoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):565-74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1). DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
9. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370. DOI: 10.1136/bmj.m2516
10. FAQs on Testing for SARS-CoV-2 | FDA [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from:

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/faqs-testing-sars-cov-2#nolonger>

11. Pollan M, Perez-Gomez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernan MA, Perez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396(10250):535-44. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31483-5

12. IDSA COVID-19 Antibody Testing Primer.

13. Mattiuzzo G, Bentley EM, Hassall M, Routley S. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARSCoV-2 antibody. 2020;(December):9-10. Available from:

<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>

14. Beckman Coulter. Access SARS-CoV-2 IgG [Package insert]. Kraemer Blvd. Brea, CA; 2020.

15. Snibe. MAGLUMI 2019-nCoV IgG [Package insert]. Eiffestrasse, Hamburg, GE.; 2020.

16. Menarini Diagnostics. TGS COVID-19 IgG [Package insert]. Corso Vittorio Emanuele II, Milano, IT; 2020.

17. Roche Diagnostics. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 [Package insert]. Sandhofer Strasse, Mannheim, GE; 2020.

18. DiaSorin. LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG [Package insert]. Via Crecentino, Saluggia, IT; 2020.

19. Lippi G, Salvagno GL, Pegoraro M, Militello V, Caloi C, Peretti A, et al. Assessment of immune response to SARS-

CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1156-9. DOI:10.1515/cclm-2020-0473

20. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. 3rd ed. Wayne, PA, USA; 2013.

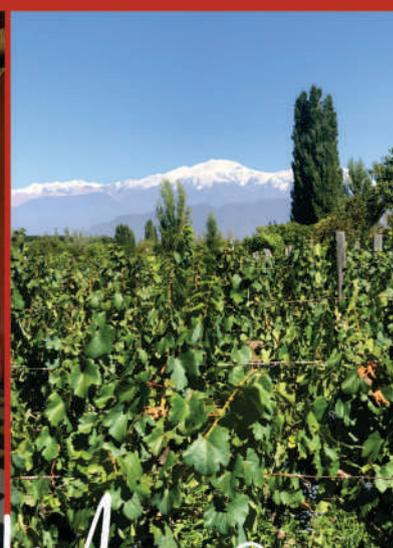
21. Horber S, Soldo J, Relker L, Jurgens S, Guther J, Peter S, et al. Evaluation of three fully-automated SARS-CoV-2 antibody assays. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(12):2113-20. DOI: 10.1515/cclm-2020-0975

22. Huyghe E, Jansens H, Matheussen V, Hoffbauer I, Goossens H, Peeters B. Performance of three automated SARS-CoV-2 antibody assays and relevance of orthogonal testing algorithms. *Clin Chem Lab Med* 2021;59(2):411-9. DOI: 10.1515/cclm-2020-1378

23. Tre-Hardy M, Wilmet A, Beukinga I, Dogne JM, Douxfils J, Blairon L. Validation of a chemiluminescent assay for specific SARSCoV-2 antibody. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(8):1357-64. DOI:10.1515/cclm-2020-0594

24. Kohmer N, Westhaus S, Ruhl C, Ciesek S, Rabenau HF. Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *J Clin Virol* 2020;129. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104480

fincarossa  
CASA DE VINOS



Instagram icon fincarossa

Descubri Mendoza

# FORMACIÓN DE POSGRADO

## >>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

### **Actualización en Hemostasia y Coagulación**

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail: [formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar](mailto:formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar)

Web: [www.fbc.unl.edu.ar](http://www.fbc.unl.edu.ar)

### **Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos**

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail: [formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar](mailto:formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar)

Web: [www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos](http://www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos)

### **Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología**

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

Email: [posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar](mailto:posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar)

### **Curso Online – El Laboratorio en el Servicio de Urgencias.**

Fecha: Mayo a Diciembre 2021

Modalidad: ONLINE

Organiza: Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba

Info:

<https://cobico.com.ar/curso-online-el-laboratorio-en-el-servicio-de-urgencias/>

### **Curso: Toxicología Legal y Forense**

Fecha: Mayo a Octubre 2021

Organiza: ABA

Modalidad: Online

Web: [aba-online.org.ar](http://aba-online.org.ar)

### **Curso: Infecciones Bacterianas, de la Clínica al Laboratorio**

Fecha: Mayo a Octubre 2021

Organiza: ABA

Modalidad: Online

### **Curso Online – Diagnóstico Bacteriológico y su aplicación a casos clínicos 2021: resistencia antimicrobiana, infecciones en pacientes inmunocomprometidos y errores del laboratorio.**

Fecha: Abril a Noviembre 2021

Modalidad: Online

Organiza: Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba

Info:

<https://cobico.com.ar/curso-online-diagnostico-bacteriologico-y-su-aplicacion-a-casos-clinicos-2021-resistencia-antimicrobiana-infecciones-en-pacientes-inmunocomprometidos-y-errores-del-laboratorio/>

### **EL LABORATORIO CLÍNICO EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN. BASES FARMA-GENÓMICAS DE LA TERAPÉUTICA (74-2). Curso virtual**

Fecha: mayo a septiembre de 2021.

Organiza: Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad de Buenos Aires

Web: <http://www.ffyb.uba.ar/>

### **INVITACIÓN: XVII CONGRESO ARGENTINO DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL (SAFYBI)**

Fecha: 19 de Junio al 22 de Octubre

Modalidad: Online

Info: info@safybi.org.

### **GESTIÓN DE RIESGOS EN EL LABORATORIO**

Inicia: 6 de septiembre

Modalidad: Online

Organiza: ABA

Info: aba-online.org.ar

### **FUNDAMENTO Y CONTROL DE LAS DISTINTAS TERAPIAS ANTICOAGULANTES**

Fecha: 6 de Septiembre

Modalidad: Online

Organiza: ABA

Info: aba-online.org.ar

### **EL ROL DEL LABORATORIO EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE**

Fecha: 27 de Septiembre

Organiza: ABA

Modalidad: Online

Info: aba-online.org.ar

### **VIRTUAL LAB 2021: 4TO CONGRESO VIRTUAL DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

Fecha: del 1 al 13 de Noviembre

Info: virtualab.org.ar

Mail: virtualab@fba.org.ar

### **>>> PRESENCIALES NACIONALES**

#### **ExpoMedical 2020**

Fecha: 2021

Lugar: El predio de exposiciones Centro Costa Salguero está ubicado en el barrio de Palermo de la Ciudad de Buenos Aires

Modalidad: **REPROGRAMADO 2021**

Email: info@expomedical.com.ar

Tel: 4791-8001

Web: expomedical.com.ar

#### **XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA**

Fecha: 2021

Lugar: La Rioja

Modalidad: **REPROGRAMADO 2021**

Web: www.jornadasbioquimicasnoa.org

E-mail: jornadasbioqNOA2020@gmail.com

#### **CALILAB 2020**

Fecha: 2021

Lugar: Mar del Plata - Bs As

Modalidad: **REPROGRAMADA 2021**

Web: www.calilab.fba.org.ar

### **>>> INTERNACIONALES**

#### **XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021**

Fecha: Junio 2021

Lugar: Munich Alemania

Email: info@rwgroup.com.ar

AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC CONFERENCE

Fecha: Septiembre 2021

Lugar: Brisbane Australia

Email: conference@aacb.asn.au

#### **XXV CONGRESO COLABIOCLI**

Fecha: Marzo 30 al 2 de abril 2022

Lugar: León México

Mail: info@rwgroup.com.ar

#### **XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome**

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

# BIOAGENDA // EMPRESAS

## >>> AADEE S.A.

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

## >>> Avan

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

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

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

## >>> BIOARS S.A.

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

## >>> Biocientífica S.A.

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

## >>> Biodiagnostico S.A.

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

## >>> Cromoion SRL

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires -  
Argentina

Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos  
Aires

mail: reporte@cromoion.com  
website: www.cromoion.com  
Tel: +54 11 4644-3205/06  
WhatsApp +54 9 11 4141-4365  
Instagram @cromoion

## >>> Cisma Laboratorios S.A

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

## >>> Coya Sistemas SRL

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

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

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

## >>> ETC Internacional S.A.

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

## >>> Gematec S.R.L.

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

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

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

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

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

**>>> JS Medicina Electrónica SRL**

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

**>>> IACA LABORATORIOS**

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

**>>> Laboratorio de Medicina**

Olaya 1644 (1414)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54 11 ) 4514 9370 al 76  
[info@labmedicina.com](mailto:info@labmedicina.com)  
[www.labmedicina.com](http://www.labmedicina.com)

**>>> Laboratorio Bacon**

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

**>>> MANLAB**

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

**>>> Meganalizar**

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

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

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

**>>> Productos Roche S.A.Q.e I.**

Rawson 3150  
B1610BAL Ricardo Rojas  
Buenos Aires, Argentina  
[argentina.diagnostics@roche.com](mailto:argentina.diagnostics@roche.com)  
[www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)

**>>> Siemens Healthineers**

Julián Segundo Agüero N° 2830 (1605)  
Munro, Buenos Aires  
Tel.: +54 11 5432 6000  
[siemenshealthineers.ar.team@siemens-healthineers.com](mailto:siemenshealthineers.ar.team@siemens-healthineers.com)  
Web: [siemens-healthineers.com/ar/](http://siemens-healthineers.com/ar/)  
Twitter: @SiemensHealthES

**>>> Stamboulían Laboratorio**

Av. Scalabrini Ortiz 676 (1414)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4858-7000  
[laboratorio@stamboulían.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulían.com.ar)  
[www.stamboulían.com.ar](http://www.stamboulían.com.ar)

**>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas**

#### Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.

#### Bacteriología

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

#### Biología Celular

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

#### Biología Molecular

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

#### Birología

B.G Analizadores S.A

#### Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

Biocientífica S.A

#### Clínica General

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
Biodiagnostico S.A.  
JS Medicina Electrónica SRL  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Cromoion SRL  
Biocientífica S.A

#### Cultivo Celular

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

#### Endocrinología

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biodiagnóstico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
Laboratorios Bacon S.A.I.C.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Cromoion SRL

#### Genética

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

#### Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

#### Hematología

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

#### Histocompatibilidad

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

#### Inmunología

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

#### Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL  
Micológia  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
Biodiagnostico S.A.

#### Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Montebio S.R.L.  
Tecnolab s.a.

#### Pediatría y Neonatología

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

#### Toxicología y Forense

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

#### Virología

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

Cromoion SRL

#### >>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

#### Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

#### Agitadores

BIOARS S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Instrumental Bioquímico S.A.

#### Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Laboratorios Bacon  
Roche Diagnostics Argentina  
Autoanalizadores  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
B.G Analizadores S.A  
JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare

#### Balanzas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
ETC Internacional S.A.

#### Centrífugas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
ETC Internacional S.A.

#### Citómetros

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

#### Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

#### Coagulómetro

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

ECLIA

#### Roche Diagnostics Argentina Espectrofotómetros

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

#### Gases en sangre y electrolitos

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

#### Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.  
Gematec S.R.L.  
Montebio S.R.L.  
Avan Tecnologías IVD

#### Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Meganalizar

#### Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB  
(Acreditado en Biología Molecular)

en Fundación Bioquímica Argentina)

#### **Stamboulia Laboratorio**

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

#### **Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología**

**MANLAB**

**Meganalizar**

#### **Stamboulia Laboratorio**

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

#### **Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología**

**IACA LABORATORIOS**

#### **Laboratorio de Medicina**

(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

**MANLAB**

**Meganalizar**

#### **Stamboulia Laboratorio**

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

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

**MANLAB**

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

#### **Stamboulia Laboratorio**

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

#### **Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica**

**MANLAB**

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

#### **Stamboulia Laboratorio**

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

#### **Luminiscencia**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**Biodiagnostico S.A.**

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

**Siemens Healthcare**

#### **Material Descartable**

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

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

#### **Material de Vidrio**

**Montebio S.R.L.**

#### **Material para Electroforesis**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Tecnolab s.a.**

**Biocientífica S.A**

#### **MEIA**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

#### **Micropipetas**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**B.G Analizadores S.A**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

#### **Genómica - Microarrays**

**Biocientífica S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

#### **Quimioluminiscencia**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**Biodiagnostico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

#### **Reactivos**

**AADEE S.A.**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**B.G Analizadores S.A**

**BIOARS S.A.**

**Biocientífica S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

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

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Roche Diagnostics Argentina**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

**Cromoion SRL**

#### **RIA - IRMA**

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

**Montebio S.R.L.**

#### **Servicio Técnico**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**Instrumental Bioquímico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

#### **Software**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

**BIOARS S.A.**

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

**Genetrics S.A. - NextLAB**

**Termocicladores**

**Biodiagnostico S.A.**

**Roche Diagnostics Argentina**

**GLYM SOFTWARE S.R.L**

**Avan Tecnologías IVD**

**Coya Sistemas S.R.L**

#### **Test Rápidos**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**Bernardo Lew e hijos S.R.L.**

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

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

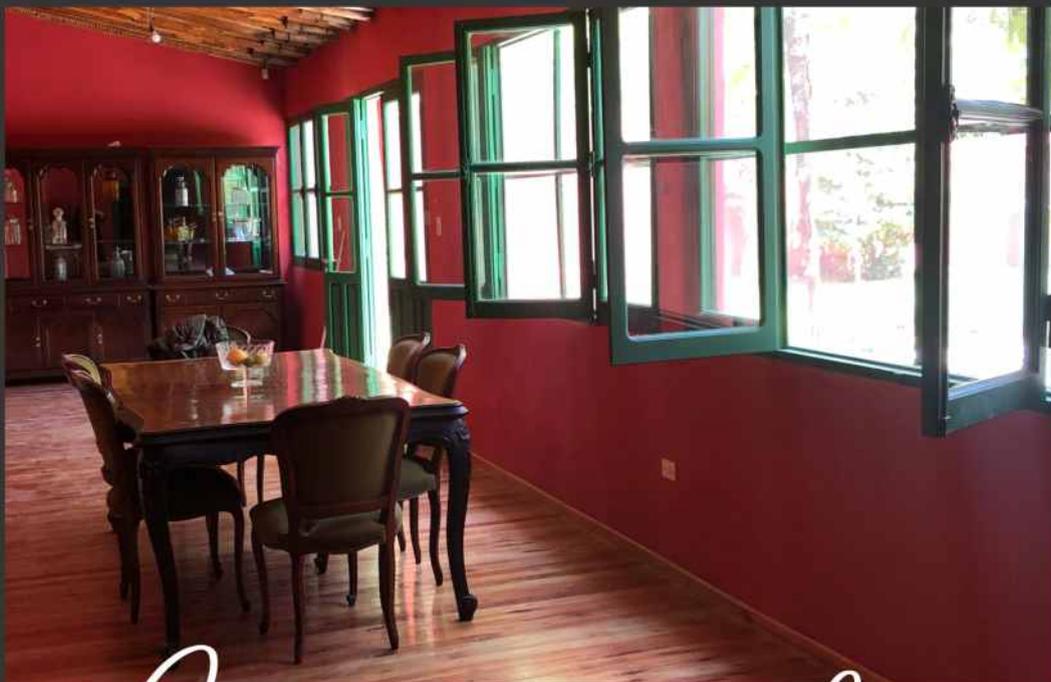
**Siemens Healthcare**

**Cromoion SRL**

**Biocientífica S.A**

# fincarossa

CASA DE VINOS



@fincarossa [www.fincarossa.com.ar](http://www.fincarossa.com.ar)

Conocé nuestra finca

# BUSCA NUEVOS CLIENTES POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

## PARA MÁS INFO



261 681-6777



ventas@revistabioanalysis.com



www.revistabioanalysis.com

Revista

**bio**análisis

www.revistabioanalysis.com