

Revista

bioanálisis

www.revistabioanálisis.com

Año 17 - N° 119

Noviembre 2021

La metabolómica como herramienta hacia la medicina personalizada en diabetes mellitus tipo 2

Dra. Emilce Mendez,
referente a nivel nacional
en el área de Microbiología
por COYA Interviews

Prevalencia de eosinofilia
en sangre en adultos con EPOC
según el punto de corte

Neisseria gonorrhoeae:
un patógeno díscolo. Conceptos
microbiológicos, resistencia a
antimicrobianos y su vigilancia
epidemiológica en Chile



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
roche.com.ar
LinkedIn Roche Argentina



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

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software
para la gestión integral
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

Staff Revista Bioanálisis <<

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

>>> Editorial

¡Un cálido saludo a nuestros lectores!

En esta edición, conmemorando el Día Internacional de la Diabetes y en el marco de la Semana de la Prevención de la Diabetes mellitus, les brindamos un interesante estudio metabolómico de esta enfermedad crónica que afecta actualmente a 171 millones de personas en el mundo (OMS). La metabolómica, como otras “ómicas” están permitiendo el desarrollo de nuevas estrategias analíticas enfocadas en mejorar la salud humana.

Por otra parte, compartimos una investigación sobre el potencial diagnóstico y de seguimiento terapéutico de la prevalencia de eosinofilia presente en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica tomando como referencia varios puntos de corte.

COYA sistemas inicia en esta edición una serie de entrevistas a profesionales destacados donde la primera invitada es la Dra. Emilce Mendez, una importante referente de la microbiología.

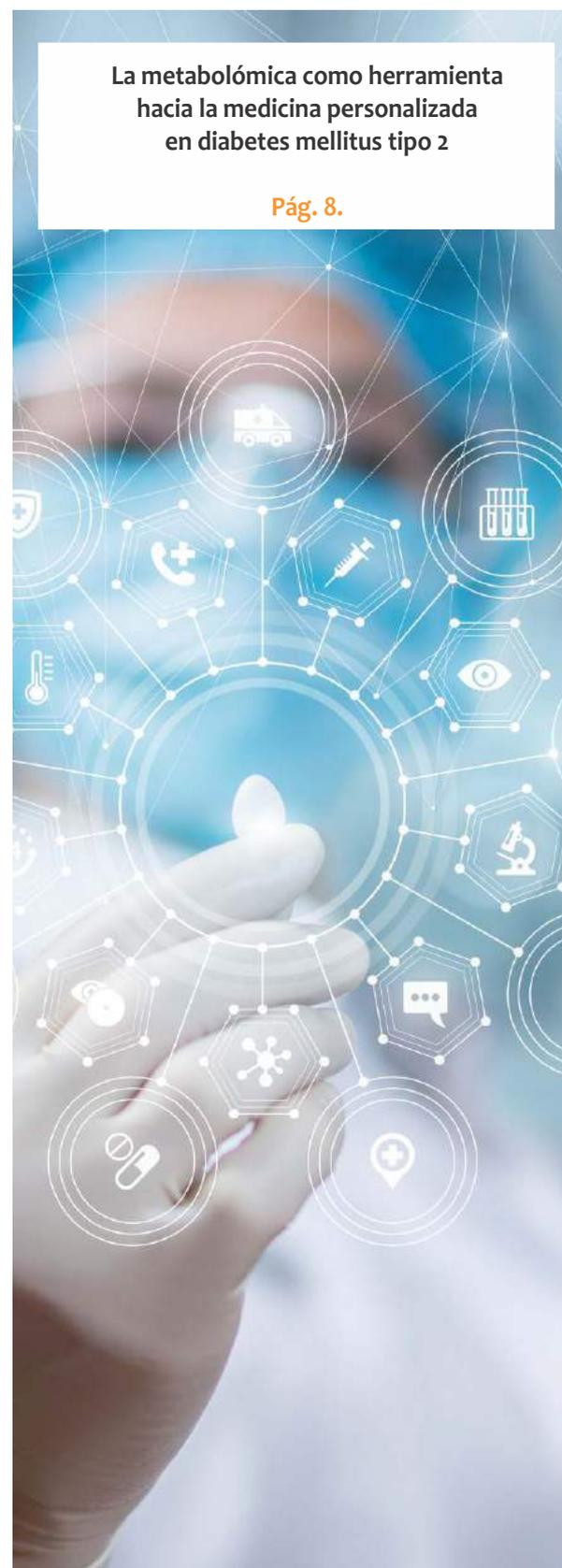
Y, por último, pero no por esto menos importante, recordando que la resistencia a los antimicrobianos constituye una amenaza en crecimiento para la salud pública y necesita de nuestra atención, compartimos una investigación de nuestros colegas de la República de Chile sobre la resistencia microbiana a *Neisseria gonorrhoeae* y los esfuerzos en la búsqueda de vacunas efectivas. Sin más, a todos, un sincero abrazo.

“Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que podamos temer menos” (Marie Curie)

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

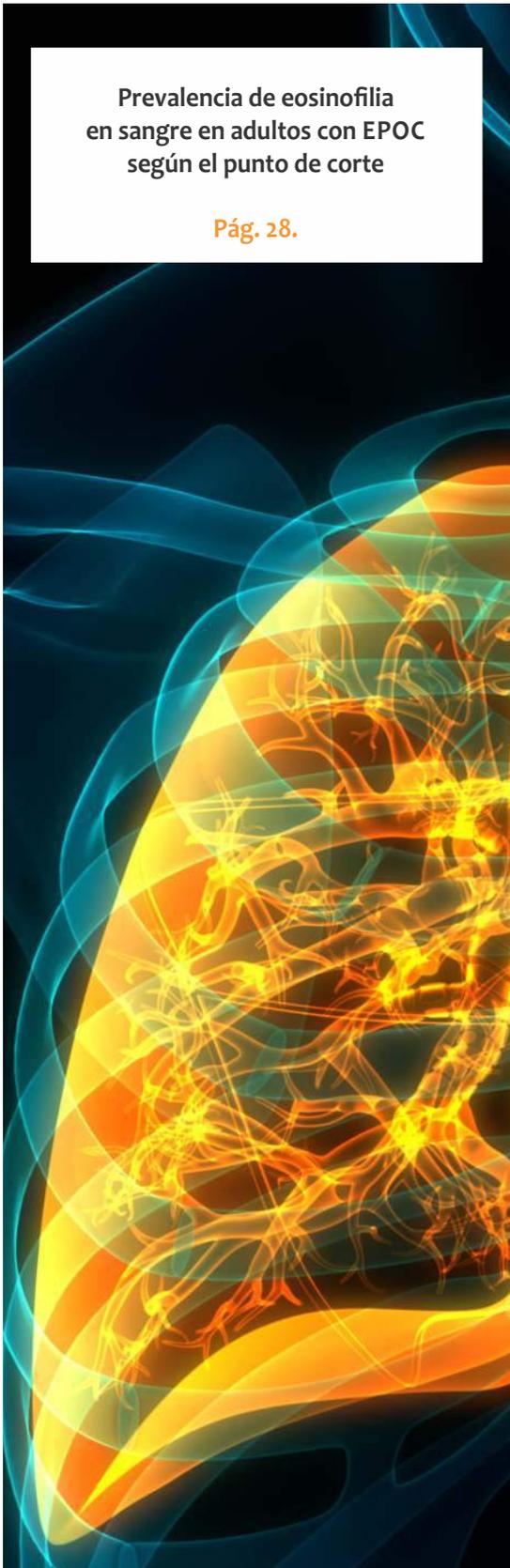
**La metabolómica como herramienta
hacia la medicina personalizada
en diabetes mellitus tipo 2**

Pág. 8.



Formación de Posgrado. Pág 66 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 68 <<



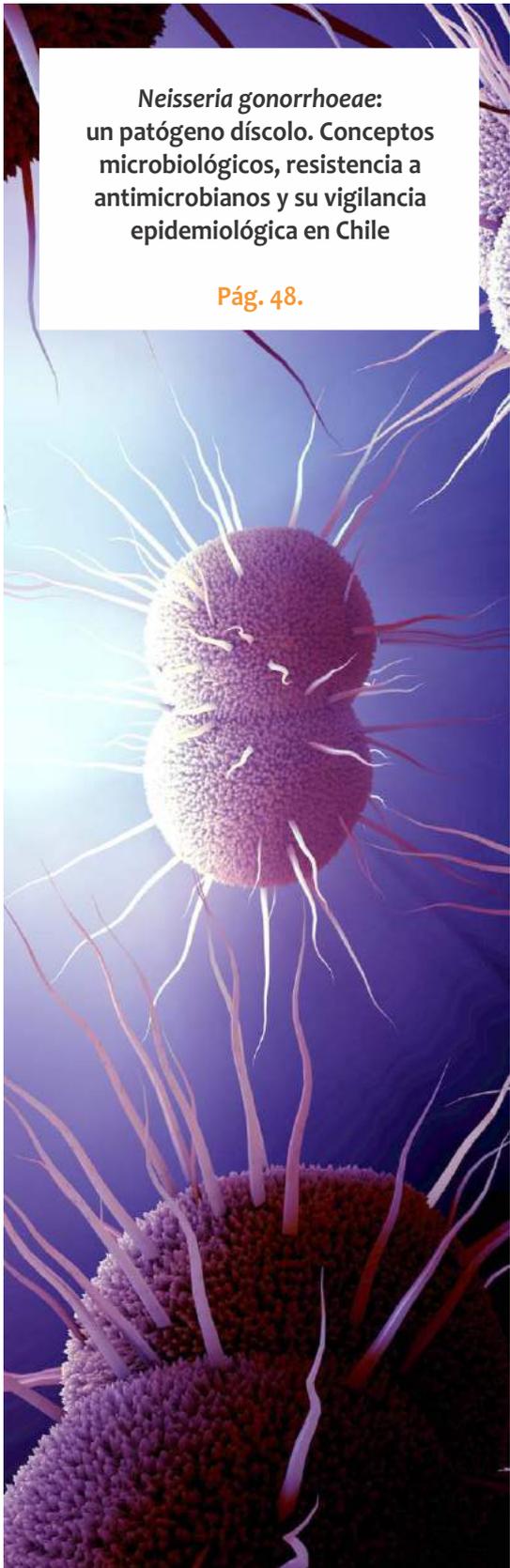
Prevalencia de eosinofilia
en sangre en adultos con EPOC
según el punto de corte

Pág. 28.



Dra. Emilce Mendez,
referente a nivel nacional
en el área de Microbiología
por COYA Interviews

Pág. 40.



Neisseria gonorrhoeae:
un patógeno díscolo. Conceptos
microbiológicos, resistencia a
antimicrobianos y su vigilancia
epidemiológica en Chile

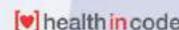
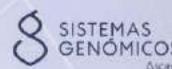
Pág. 48.

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





La metabolómica como herramienta hacia la medicina personalizada en diabetes mellitus tipo 2

>>> La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con una compleja interacción entre factores ambientales y genética que conduce a cambios en los perfiles bioquímicos, y donde la metabolómica permitiría encontrar potenciales marcadores para el diagnóstico y el seguimiento terapéutico de cada paciente.

>>> AUTORES

Mariam Cortés Tormo¹, José Vicente Marcos Tomás²,
Vicente Giner Galvañ³ y Josep Redón i Mas⁴

1. Departamento de Análisis Clínicos. Hospital General de Almansa. Almansa, Albacete.

2. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Departamento de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

3. Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiometabólico. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Juan de Alicante. San Juan de Alicante, Alicante. Departamento de Medicina Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante.

4. Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiometabólico. Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico de Valencia. Departamento de Medi-

cina Clínica. Universidad de Valencia. Valencia.

>>> CORRESPONDENCIA

Mariam Cortés Tormo. Departamento de Análisis Clínicos. Hospital General de Almansa. Avda. Circunvalación, s/n. 02640 Almansa, Albacete. e-mail: desampact@hotmail.com.

Fuente: *Rev Med Lab* 2021;2(1):30-40 ©Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

>>> RESUMEN

La metabolómica es una de las nuevas “disciplinómicas” incorporadas para el estudio fisiopatológico de distintas enfermedades. En esta

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

revisión se resaltan las características principales que la definen, las metodologías e instrumentación empleadas para su desarrollo y las principales utilidades que proceden de los resultados obtenidos.

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que se caracteriza por presentar un continuo disglucémico que en fases tempranas se caracteriza por ser asintomático. Además, se engloba dentro de la definición de enfermedad multifactorial, junto con la patología cardiovascular y la enfermedad renal crónica. La medicina personalizada en este tipo de patologías es el futuro para poder abordar el manejo de los pacientes de manera individualizada.

Los resultados obtenidos en distintos estudios nos muestran la metabolómica como la herramienta que nos va a permitir abarcar todas las etapas que se producen en las distintas patologías: desde la predicción del riesgo, hasta, una vez diagnosticadas, la elección de terapias y el seguimiento de las mismas, permitiendo además personalizar estrategias de prevención y tratamiento de los pacientes afectados, según sus características individuales.

El aumento de publicaciones basadas en la metabolómica hace interesante difundir las bases, los planteamientos y los recursos que ofrece para obtener una alternativa a la hora de plantear enfoques de investigación, incluso, en ambientes alternativos a los grandes centros de producción científica.

Palabras clave: Metabolómica. Diabetes tipo 2. Enfermedad cardiovascular. Enfermedad renal.

>>> INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se puede considerar como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, entre otras razones por su elevada prevalencia, su alto coste económico y el número de complicaciones y muertes prematuras que provoca^{1,2}. Según la Federa-

ción Internacional de Diabetes (IDF) a finales de la década pasada aproximadamente el 6 % de la población mundial (425 millones de personas entre 20-79 años) eran diabéticos, estimando que el número de personas con esta enfermedad llegará a 629 millones, un incremento del 48 %, en el año 2045³.

Sorprende que, a pesar de tratarse de un proceso muy complejo desde el punto de vista de su patofisiología, su definición fenotípica sea tan pobre. De la necesidad de mejores definiciones nosológicas da cuenta la enorme variabilidad interindividual en la evolución y respuesta terapéutica.

Es esperable que un abordaje más individualizado basado en mecanismos patofisiológicos y no meramente clínicos, redunde en mejores resultados consecuencia de un diagnóstico precoz y medidas farmacológicas ajustadas al perfil de cada caso. Para lo cual, la metabolómica se postula como nueva metodología facilitadora de dicho enfoque.

PATOFISIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El continuo disglucémico

Patofisiológicamente, el fenómeno inicial que conduce a la DM2 es la resistencia a la insulina (RI) consecuencia de defectos en la señalización celular de dicha hormona en ciertos tejidos periféricos (hepático, muscular esquelético y adiposo), pudiendo manifestarse con distintos grados. El aumento progresivo de la RI promueve la producción pancreática de insulina como mecanismo compensatorio de la tendencia a la hiperglucemia. Esta hipersecreción insulínica termina provocando el fallo generalizado y apoptosis de la célula β -pancreática⁴ así como hiperinsulinismo. Todo ello es consecuencia de la combinación de una serie de factores genéticos predisponentes^{2,5} sobre los que impactan distintos factores ambientales (estilo de vida occidental, dietas ricas en grasas y sedentarismo) como desencadenantes del proceso^{2,6} en un

continuo progresivo de deterioro del control del metabolismo glucídico que podemos denominar “continuo disglucémico” cuya fase final es la hiperglucemia franca como expresión principal, aunque no única, de la diabetes mellitus.

Desde un punto de vista clínico, partiendo de la RI, el espectro fenotípico del continuo disglucémico comprende formas previas a la diabetes como son la glucemia alterada en ayunas (GAA) y la tolerancia alterada a glucosa (TAG), que se engloban en la denominada prediabetes. Estas entidades reflejan la incapacidad creciente de la célula β pancreática en responder a los estímulos glucémicos a lo largo de la historia natural de la progresión desde la normoglucemia a la DM2 (6), y se caracterizan por la ausencia de manifestaciones que adviertan de su existencia.

La DM2 se caracteriza por un largo perio-

do temporal asintomático de RI, hiperinsulinemia compensadora y grados variables de elevación moderada de la glucosa plasmática, asociados a un aumento del riesgo cardiovascular y a la aparición de enfermedad vascular, antes del diagnóstico, consecuencia del impacto negativo de la hormona sobre el endotelio de distintos órganos diana, tanto a nivel macro como microvascular⁶. Por el papel central de la insulina a nivel de distintas vías metabólicas, el hiperinsulinismo induce, en sujetos predispuestos genéticamente, el desarrollo de obesidad, dislipemia e hipertensión arterial, reconocidos factores de riesgo cardiovascular. A la asociación observada entre riesgo vascular y RI se le denomina síndrome metabólico (SM)⁶. La expresión paucisintomática de la DM2 expone al paciente a un riesgo cardiometabólico incrementado que provoca daño a nivel del corazón, los vasos sanguíneos, los riñones, los ojos y el sistema nervioso periférico tras décadas de esta exposición^{7,8}.

Análisis multidisciplinares de alta complejidad.

Clinico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

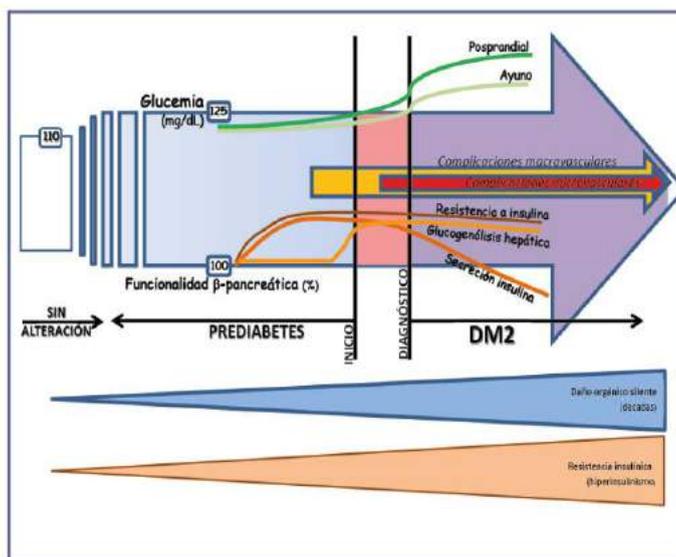
De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS
www.iaca.com.ar



Como se observa en la figura 1, son varios los mecanismos fisiopatológicos en los que se apoya el concepto de “continuo disglucémico” a través del espectro glucemia alterada y enfermedad cardiovascular (ECV)⁶.

>> **Figura 1** Continuo disglucémico y ECV. La flecha indica la evolución desde el estado de normoglucemia al estado de DM2, en paralelo con alteraciones en la glucemia y las distintas implicaciones que conlleva dicho proceso⁶.



La aparición de ECV en sujetos con RI no tratada y aquellos con DM2, es un proceso progresivo cuyos cambios ocurren en un periodo de 20-30 años y se producen en paralelo a una serie de anomalías moleculares en las que el incremento progresivo de la RI y el hiperinsulinismo compensatorio asociado son cruciales⁶.

FACTORES GENÉTICOS Y METABÓLICOS IMPLICADOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Aunque existen marcadores genéticos que se han asociado al desarrollo de DM2, en la mayoría de casos la herencia es poligénica, lo que dificulta la obtención de marcadores genéticos de riesgo². La *Genome Wide Association* (GWAS) ha realizado un catálogo con los loci genéticos relacionados con el desarrollo de DM2 en el que se incluyen más de 100 variantes, sin embargo, estas variantes genéticas solo explican una fracción inesperadamente pequeña (< 15 %) de la herencia

estimada⁹. Como otros marcadores genéticos de riesgo se han identificado alrededor de 60 SNPs (*single nucleotide polymorphism*)¹⁰⁻¹², muchos de ellos relacionados con la biología de las células β-pancreáticas y patologías asociadas como la obesidad¹³, lo que refrenda la estrecha relación fisiológica entre los distintos componentes constitutivos del síndrome metabólico¹⁴.

Estudios realizados con sistemas de integración de datos moleculares específicos de tejido han revelado algunos procesos y mecanismos que relacionan tejido y enfermedad, como la fosforilación oxidativa en hígado y tejido adiposo, la oxidación de ácidos grasos, la señalización de los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) y la diferenciación de células adiposas en RI, DM2 y obesidad, y el ciclo de regulación celular específico de islote pancreático en DM2¹⁵. Las rutas metabólicas que se encuentran afectadas por la insulina coinciden con algunas de las descritas anteriormente, siendo las más conocidas el metabolismo de la glucosa, el de los aminoácidos, el de los lípidos y el ciclo de Krebs¹⁶. En esta línea, se han identificado varios sistemas claves en el control de las enzimas que modulan la homeostasis energética celular, cuya alteración podría verse implicada en la génesis de la DM2: la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), los PPAR, la leptina y la adiponectina. Sistemas cuyo comportamiento responde a factores ambientales, además de genéticos¹⁷.

La AMPK es un sensor del estado nutricional y metabólico de la célula relacionado con la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos al fosforilar a la acetil-CoA carboxilasa (ACC), lo cual intensifica la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria^{17,18}. Las hormonas secretadas por el tejido adiposo, leptina y adiponectina activan la AMPK tanto en el tejido adiposo como en los tejidos periféricos, incluyendo el músculo esquelético e hígado, aumentando el consumo de energía. A su vez, la activación de la AMPK inicia la activación de los PPAR-γ, que promueven la expresión de enzimas que participan en la oxidación de ácidos grasos¹⁷ (Figura 2).

ELITE InGenius

PCR Real Time

Totalmente Automatizado

♥ Patógenos de trasplante

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

💧 Onco-Hematológicas

- BCR-ABL p190 **New!**
- BCR-ABL p210 **New!**
- Coagulation factors panel
- Factor V
- Factor II
- MTHFR

🏠 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

🌀 Gastro-Intestinal Infection

- Norovirus
- Genotypes I & II
- Viral Panel
 - Rotavirus
 - Adenovirus
 - Astrovirus

💬 Meningitis

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

🦠 Enfermedades de transmisión sexual

- Panel ELITE HR-HPV **New!**
- MG + Resistance
 - M. genitalium
 - Macrolide resistance
- STI PLUS Panel
 - C. trachomatis
 - N. gonorrhoeae
 - M. genitalium
 - T. vaginalis
- C. trachomatis

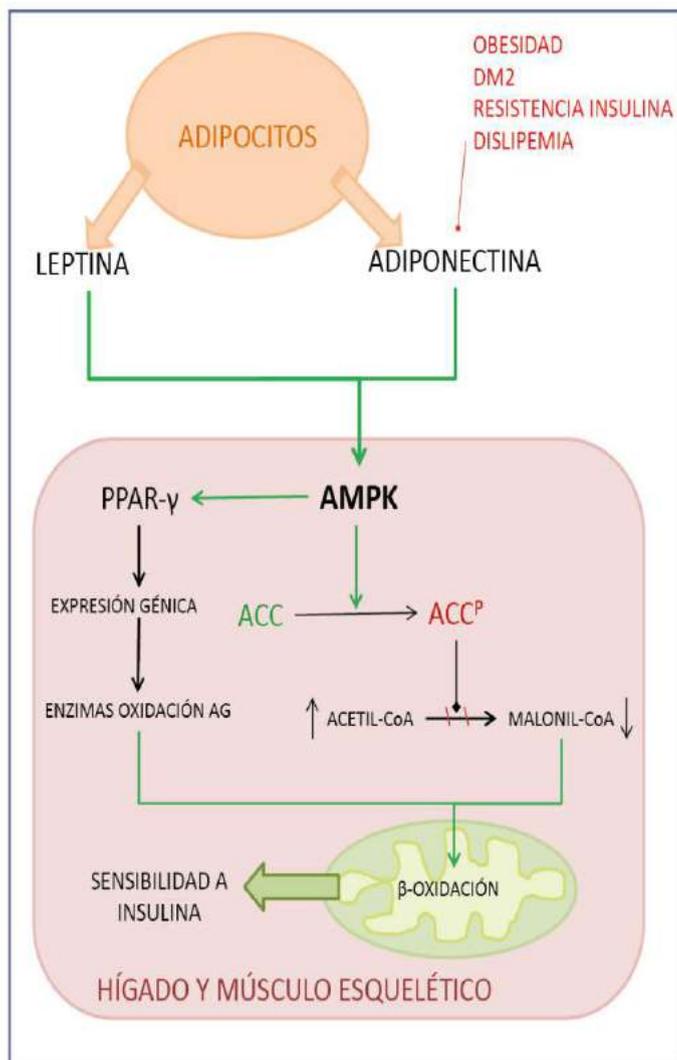
🌿 Infecciones Respiratorias

- SARS-CoV-2-PLUS **New!**
 - SARS-CoV-2
 - Flu A
 - Flu B
 - RSV
- Covid-19 **New!**
 - SARS-CoV-Variants
 - SARS-CoV-2 Extended.
- Bordetella **New!**
 - B. Pertusis
 - B. Parapertusis
 - B. Holmesii
- Viral PLUS **New!**
 - Flu A
 - Flu B
 - RSV
 - hMPV
- Bacterial panel
 - C. pneumoniae
 - M. pneumoniae
 - Legionella pn.
- MTB + Resistance
 - MTB complex
 - Rifampicin resistance
 - Isoniazid resistance


BIODIAGNOSTICO

+54 11 4300 9090 | info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

>> **Figura 2** Estimulación de AMPK a través de adiponectina y leptina. Tras la activación de AMPK se activa PPAR y se fosforila ACC (ACCP) quedando inactiva. Esto provoca un aumento de la β -oxidación de ácidos grasos y una serie de reacciones en hígado y músculo que favorecen la sensibilidad a la insulina, evitando el desarrollo de DM2 (PPAR: receptor de activación de factores de proliferación peroxisomal; AMPK: proteína cinasa dependiente de AMP; ACC: acetil-CoA carboxilasa).



Los PPAR- γ pertenecen a una amplia familia de receptores nucleares que actúan como activadores de la transcripción y se expresan principalmente en el tejido adiposo, habiéndose descrito un polimorfismo del gen de PPAR- γ que confiere resistencia a desarrollar DM2. De forma coherente, los portadores de este polimorfismo presentan niveles elevados de adiponectina, mientras que los no portadores, presentan niveles

bajos¹⁷, objetivándose niveles bajos en sujetos obesos, con RI, DM2 o dislipemia. La expresión de la adiponectina se incrementa por los agonistas de los PPAR, mientras que el TNF- α y la interleucina 6 la inhiben¹⁷ (Figura 2).

Asimismo, se ha relacionado el gen de la leptina con el desarrollo posterior de obesidad y DM2. La leptina es sintetizada principalmente por el tejido adiposo y su sobreexpresión reduce la expresión de ACC, enzima clave en la síntesis de ácidos grasos. La leptina también puede inhibir la lipogénesis en hígado, islotes pancreáticos y en tejido adiposo y estimular la oxidación de ácidos grasos. Este mecanismo involucra la estimulación directa de la AMPK, la cual, al fosforilarse, inhibe a la ACC¹⁷ (Figura 2).

En el complejo esquema de relaciones que ilustra la figura 2, es evidente que el punto de regulación de la síntesis y la oxidación de ácidos grasos en los adipocitos representa un punto estratégico en la patofisiología de desórdenes metabólicos relacionados a través de distintas vías como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico (SM)¹⁷.

Por otro lado, la hiperglucemia y la DM2 están directamente relacionadas con la producción elevada de especies reactivas de oxígeno (ROS) y bajos niveles de ATP, lo que genera un cambio en el estado redox y la homeostasis celular, desencadenando disfunción mitocondrial¹⁸ que a su vez contribuye al desarrollo de RI dependiente de la edad⁶. La biogénesis de las mitocondrias contribuye a regular el balance energético, y se cree que una mayor producción de ROS por la cadena de transporte de electrones, en condiciones de hiperglucemia, exagera la alteración de las vías metabólicas, lo que conduce a complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y complicaciones macrovasculares (ictus e isquemia de miocardio), incluso después de que se normalice la concentración de glucosa^{6,18}. Según el grupo de You y cols., la hormesis mitocondrial en la DM2 implica una reducción de la producción de ROS y una reducción de

la síntesis de ATP en diferentes tejidos en respuesta a niveles altos de glucosa¹⁹. Este efecto puede activar sirtuína 1/3 (SIRT1/3), AMPK y PGC-1 α (co-activador 1 α de PPAR- γ), restaurando así la función mitocondrial y aumentando la sensibilidad a la insulina en las células β , el hígado y el músculo, lo que, a su vez, evita complicaciones vasculares¹⁸. En situaciones de estrés metabólico y oxidativo, debido a que las células β carecen de ciertas enzimas antioxidantes que eliminan las ROS, el aumento de su producción promueve su disfunción y apoptosis¹³.

HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA Y NECESIDAD DE MEJORES MARCADORES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Existe una gran variabilidad genotípica y fenotípica en los individuos que desarrollan DM2. La heterogeneidad interindividual y variabilidad

entre genoma y fenotipo es consecuencia de complejas variantes de interacción entre los múltiples sistemas biológicos implicados en la génesis de la disglucemia. Contrasta con esta heterogeneidad molecular interindividual la pobreza definitoria del fenotipo que actualmente denominamos DM2, basada en un solo rasgo fenotípico como es la glucemia y una absoluta ausencia de marcadores individuales de evolución o de respuesta terapéutica, por lo que las medidas terapéuticas suelen ser generalizadas a todos los diabéticos, siendo la respuesta a las mismas muy diversa y poco predecible.

El conocimiento de vías moleculares implicadas en la génesis de la DM2 abre un gran abanico de actuación, dirigida en función de la situación en la que se encuentre el paciente a lo largo del continuo disglucémico e incluso según el mecanismo patofisiológico predominante en cada

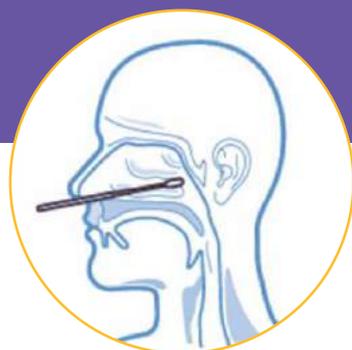


iCHROMA™ II

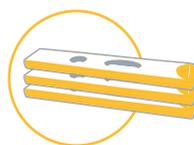


Resultados del antígeno viral de SARS-CoV-2 en solo 12 minutos

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



Muestra:
hisopado nasofaríngeo



Kits de
25 determinaciones.



Lectura automatizada
de la reacción.



Rendimiento:
30 test/hora.

individuo, contemplando potenciales respuestas individuales a cambios en el estilo de vida²⁰ hasta el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en los distintos mecanismos involucrados en la DM2 y en las patologías subyacentes, como podría ser la inhibición de enzimas clave involucradas en el daño vascular inducido por hiperglucemia o la activación de vías de señalización que mejoren la sensibilidad a la insulina⁶.

En este conjunto de patologías multifactoriales nos encontramos con la necesidad de nuevos marcadores moleculares que mejoren nuestra capacidad de manejar de una forma realmente individualizada patologías tan heterogéneas en su expresión fenotípica como es la DM2. Ello permitiría para cada individuo en riesgo un diagnóstico precoz basado en el momento evolutivo patofisiológico de cada uno, facilitando al mismo tiempo establecer dianas terapéuticas individualizadas. Es lo que en la actualidad se viene llamando “medicina personalizada”, y donde el desarrollo de las disciplinas “-ómicas” tiene un gran potencial como indicadores para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en los mecanismos involucrados en el desarrollo de la disglucemia de un individuo concreto. Dentro de estas nuevas estrategias se enmarca la metabolómica.

METABOLÓMICA

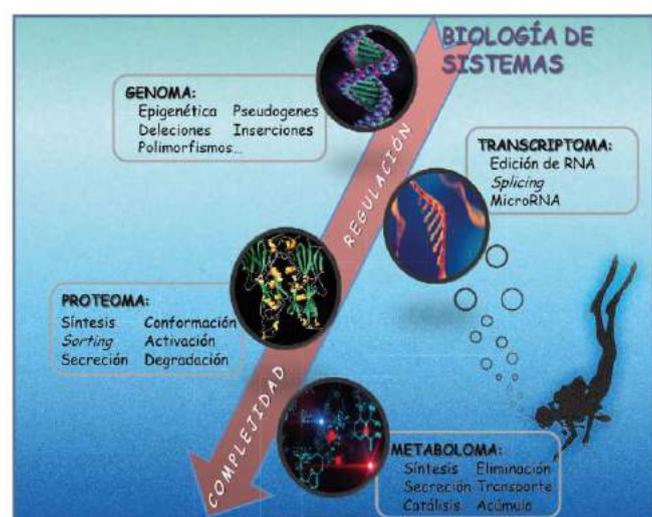
Fundamentos de la metabolómica

La metabolómica es la disciplina científica, dentro de las “ómicas”, encargada de estudiar los metabolitos, pequeñas moléculas orgánicas (<1500 Da) que intervienen en los diferentes procesos celulares y que nos revelan cómo está funcionando el metabolismo, desde una célula hasta un ser vivo. El conjunto de estos metabolitos es denominado metaboloma^{21,22}. Se estima que hay más de 2.000 metabolitos diferentes que son sintetizados de forma endógena además de los metabolitos exógenos, incorporados en la dieta junto con los producidos por la flora intestinal²³. *The Serum Metabolome* es una base de datos gratuita que contiene información detallada sobre los 4.651 metabolitos descritos en el suero huma-

no hasta la fecha, integrada en la plataforma *Human Metabolome Database* (HMDB), donde también podemos encontrar los metabolitos presentes en otras muestras biológicas como pueden ser la orina, la saliva el líquido cefalorraquídeo (LCR), el sudor y las heces²².

La metabolómica permite estudiar los perfiles metabólicos en muestras biológicas con la finalidad de descubrir en poblaciones con enfermedades o factores de riesgo, biomarcadores más sensibles y específicos que los actualmente disponibles^{21,24}. Los procesos reguladores en el ADN afectan a la expresión de moléculas de procesos posteriores, como los ARN, las proteínas y los metabolitos. Los efectos de los diferentes elementos reguladores son aditivos. La biología de sistemas intenta analizar las interacciones entre las diferentes entidades moleculares para ofrecer una visión holística de los procesos biológicos y las alteraciones patológicas que se producen en la enfermedad²³. Por esto, a diferencia del genoma, el proteoma y el metaboloma son dinámicos y están mucho más próximos a la expresión fenotípica final de la enfermedad, lo que conceptualmente los dotaría de mayor especificidad²³ (Figura 3).

>> Figura 3 Biología de sistemas.



El metaboloma integra la información biológica del genoma, el transcriptoma, el proteoma y las reacciones enzimáticas generales de un individuo, lo que permite la detección de cambios fisiológicos o patológicos a corto y largo plazo que



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



RIQAS



PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL
4858-7061 al 63
laboratorio@stambouliau.com.ar

2206-6000

WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

conducen a la enfermedad²⁵.

Aspectos metodológicos

Las técnicas metabolómicas nos permiten medir simultáneamente un gran número de metabolitos en un único proceso, lo que permite acceder a la detección de un número elevado de biomoléculas simultáneamente, de manera cualitativa o cuantitativa, y, además, poder conjugar la información que ofrecen todas ellas paralelamente en un mismo entorno, ya sea fisiológico o patológico. El manejo de esa información facilita la elaboración de algoritmos multiparamétricos que ayudan a evaluar riesgos o establecer pronósticos, permitiendo individualizar la actuación sobre cada proceso al situar a cada paciente dentro de grupos clínicos más precisos que los meramente basados en fenotipos clínicos²³. Estas herramientas también permiten un análisis de datos que proporciona correlaciones a través del metabolismo, demostrando la alta interconectividad y complejidad de las vías metabólicas²⁶.

Respecto de otras metodologías “clásicas”, la ventaja de la metabolómica es que puede utilizarse para comparaciones de muestras clínicas no sujetas a ninguna hipótesis, lo cual ha sido posible gracias a las mejoras alcanzadas en la sensibilidad y la exactitud de los espectrómetros de masas, al desarrollo de mejores técnicas de separación, junto con nuevos métodos de marcado y la disponibilidad de bases de datos para comparar y analizar series de datos de creciente complejidad²³.

Contamos con tres técnicas para obtener los patrones metabolómicos a partir de muestras como: biofluidos, biopsias y tejidos²⁷. La espectroscopía basada en la resonancia magnética de protón (H-NMR), que puede detectar, en principio, cualquier sustancia orgánica por la característica de poseer protones. La cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS), mediante la cual metabolitos que previamente han sido vaporizados y separados a través de una columna dependiendo del tiempo de vaporización (CG), posteriormente son ionizados, ace-

lerados y, finalmente, identificados espectrométricamente según su relación masa/carga (m/q). Finalmente, la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS), que difiere de la anterior en que los metabolitos se separan de acuerdo a su solubilidad con respecto a la fase móvil líquida y en contra de la fase estacionaria, de distinta polaridad que la fase líquida, que se encuentra en el interior de la columna cromatográfica^{24,26,28}. Estas técnicas son particularmente apropiadas en patologías como DM2, obesidad y desórdenes relacionados con las mismas, ya que son en su conjunto trastornos poligénicos²⁶.

En cuanto a las principales diferencias que podemos encontrar entre las distintas técnicas, las más significativas son las encontradas entre H-NMR y MS, ya que sendos métodos son de detección. En la tabla I se muestran las principales diferencias entre ambas metodologías²⁷.

>> Tabla I Tabla comparativa de la resonancia magnética nuclear de protón (H-NMR) y la espectroscopía de masas (MS)²⁷

Tabla I. Tabla comparativa de la resonancia magnética nuclear de protón (H-NMR) y la espectroscopía de masas (MS) (27)		
	H-RMN	MS
Sensibilidad	Menor (nanomolar)	Mayor (picomolar)
Reproducibilidad	Elevada	Moderada
Degradación de la muestra	No	Sí
Accesibilidad a la tecnología	Muy difícil	Difícil
Identificación de metabolitos	Bien categorizada	Compleja

Modificación de la original.

METABOLÓMICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Marcadores metabolómicos de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

Se han relacionado distintas rutas metabólicas que pronostican el desarrollo de DM2, como son las rutas implicadas en el estrés oxidativo, regulación de lípidos o inflamación. Se ha demostrado que existe una reducción de la actividad de los sistemas antioxidantes en suero de sujetos con DM2, como glutatión, vitamina C o vitamina E, entre otros. En cuanto a los marcadores lipídicos se ha demostrado que el aumento de la adiponectina, proteína reguladora del metabolismo de glucosa y lípidos y potenciadora de la acción de la insulina a nivel hepático, se relaciona con una disminución de la incidencia de DM2, mientras que su disminución se asocia con aumento de obesidad. Por último, en cuanto a marcadores inflamatorios, niveles elevados de IL-18 en suero, están relacionados con un aumento en el riesgo de padecer DM2, independientemente del estado inflamatorio general²⁹.

En un estudio realizado por Gall y cols.³⁰, se utilizó un enfoque metabolómico no dirigido para identificar los metabolitos plasmáticos asociados con el desarrollo de RI y/o intolerancia a la glucosa. Los dos metabolitos mejor asociados fueron un ácido orgánico, el α -hidroxibutirato (α -HB) y un fosfolípido, el 1-linoleoil-glicerofosfolina (L-GPC)³⁰. También el grupo de Ferrannini y cols.³¹ propuso los niveles de α -HB y L-GPC en ayunas como nuevos biomarcadores para ayudar a predecir la disglucemia y la DM2³¹. Estos perfiles metabólicos no dirigidos representan una nueva herramienta que permite el estudio exhaustivo del metabolismo y de las redes metabólicas para obtener información sobre el fenotipo e identificar nuevos biomarcadores³².

En dos estudios acerca de la predicción de desarrollar DM2 realizados por los grupos de Wang y cols.³³ y Mc-Killop y cols.²⁹, se demuestra la relevancia que tiene el metabolismo de los amino-



¡NUEVO!

Ensayo de neutralización SARS-CoV-2 en formato de ELISA

CARACTERÍSTICAS

- ✓ Apoya la evaluación de la respuesta inmune individual después de la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación con vacunas basadas en SI/RBD
- ✓ Muy alta concordancia de resultados en comparación con una prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT50)
- ✓ Método ELISA establecido: adecuado para diagnósticos de laboratorio de rutina.
- ✓ Automatizable incluso para análisis de alto rendimiento, resultados disponibles en 2 horas
- ✓ Formato: 96 pozos de ruptura. El kit incluye todos los reactivos necesarios y dos controles.

Prueba de neutralización del virus sustituto (sVNT) para la determinación de anticuerpos neutralizantes que inhiben la unión del SARS-CoV-2 SI/RBD a los receptores ACE2, evitando así que el virus ingrese a la célula huésped.

ALTA ESPECIFICIDAD (99,7%)
SENSIBILIDAD (95,9%)

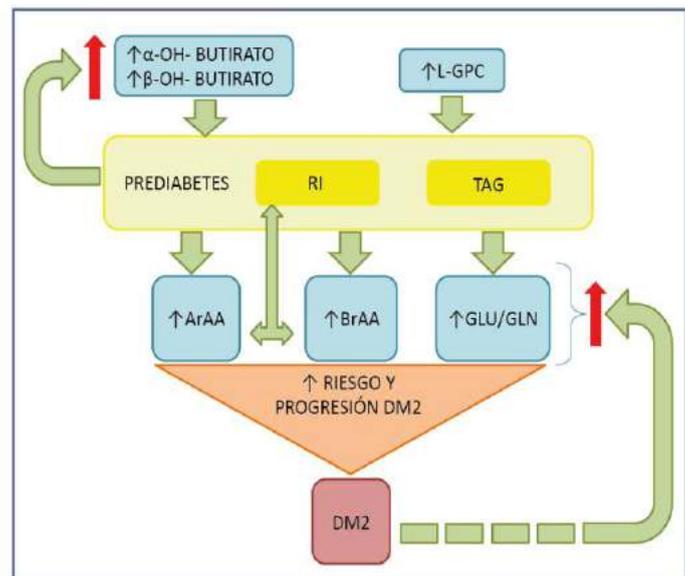
ácidos al principio de la patogénesis de la DM2 y sugiere que ciertos perfiles de aminoácidos, como es el caso de isoleucina, leucina, valina, tirosina y fenilalanina, se relacionan con el riesgo de desarrollar la enfermedad^{29,33}. Hallazgo confirmado por múltiples estudios posteriores que relacionan niveles elevados de aminoácidos ramificados (BrAA) y aromáticos (ArAA) con individuos que presentan resistencia a la insulina (RI), obesidad y DM2, además de estar relacionados con la predicción de la progresión de la DM2³².

Otros dos grupos de investigación realizaron una revisión sistemática para identificar los posibles metabolitos que permitan relacionar DM1 y/o DM2³⁴, como es el caso del grupo de Borros y cols. y para identificar los posibles metabolitos que permitan predecir el estado de prediabetes y la DM2³⁵, como es el caso del grupo de Guash-Ferré y cols. En sendos estudios se describen distintos compuestos bioquímicos agrupados dentro de aminoácidos, ácidos orgánicos y acil-carnitinas, ácidos grasos, lípidos, hidratos de carbono y cuerpos cetónicos, los cuales ofrecen una visión de cómo se comportan los distintos metabolitos dentro de la patología diabética^{34,35}. En la tabla II se agrupan los distintos metabolitos, a los que hacen referencia las revisiones y los estudios mencionados, dentro de cada uno de los posibles estados de la DM y cómo se ven implicados en cada uno de ellos.

>> **Tabla II** Metabolitos relacionados con DM2, prediabetes y DM1

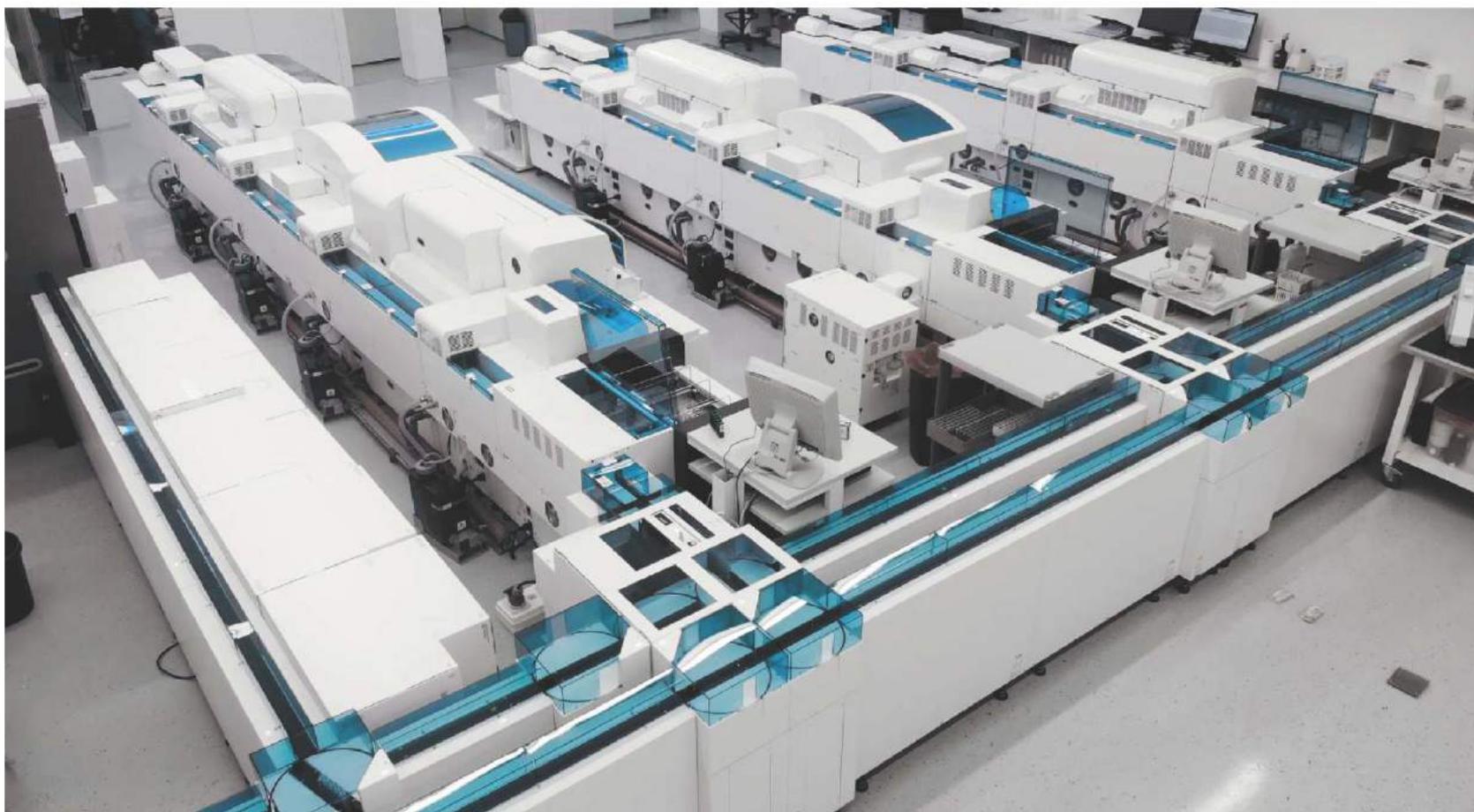
Tabla II. Metabolitos relacionados con DM2, prediabetes y DM1			
Metabolitos	DM1	DM2	Prediabetes
	↑ Aa aromáticos (tirosina y fenilalanina) (34)	↑ Aa aromáticos (tirosina y fenilalanina) (29,33,35)	↑ Aa aromáticos (tirosina y fenilalanina) (29,33,35)
	↑ Aa de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) (34)	↑ Aa de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) (29,33-35)	↑ Aa de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) (29,33,35)
Aminoácidos		↑ Ratio glutamato/ glutamina (34,35)	↑ Arginina, citrulina y ornitina (35)
		↓ Glicina (35)	↑ Ác. palmítico, ác. esteárico
		↑ Arginina, citrulina y ornitina (34,35)	↑ Ác. mirístico (35)
Ácidos grasos	↑ Ác. palmítico, ác. esteárico y ác. mirístico (34)	↑ Ác. dodecanoico (34), ác. palmítico, ác. esteárico, ác. mirístico (35)	(Continúa en la página siguiente)

>> **Figura 4** Metabolitos implicados en el desarrollo, la progresión y el riesgo de la DM2. Los metabolitos α -hidroxibutirato, β -hidroxibutirato y 1-linoleoil-glicerofosfocolina (L-GPC) son predictores de la prediabetes, apareciendo antes de que se dé la resistencia a la insulina (RI) y la tolerancia alterada a la glucosa (TAG)^{30,31}. El estado de prediabetes ya presenta niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BrAA), aminoácidos aromáticos (ArAA)^{29,33} y la relación glutamato / glutamina (Glu/ Gln) y antes del inicio de la DM2, también aumentan los niveles de BrAA, ArAA y β -hidroxibutirato y la relación Glu/Gln. En la DM2 instaurada, se produce un mayor aumento de los metabolitos descritos^{29,33-35}.



En la figura 4 se puede observar las relaciones de los metabolitos plasmáticos citados en los estudios y revisiones anteriores con respecto al desarrollo, la progresión y el riesgo de desarrollar prediabetes y DM2. Se pueden englobar a los metabolitos α -hidroxibutirato, β -hidroxibutirato y 1-linoleoil-glicerofosfocolina (L-GPC) como posibles predictores de prediabetes, apareciendo antes de que se dé la resistencia a la insulina (RI) y la tolerancia alterada a la glucosa (TAG)^{30,31}. El estado disglucémico de prediabetes ya presenta niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BrAA), aminoácidos aromáticos (ArAA)^{29,33} y de la relación glutamato/glutamina (Glu/Gln)^{34,35}. Previa a la instauración del estado disglucémico de DM2, también aumentan los niveles de BrAA, ArAA y β -hidroxibutirato y la relación Glu/Gln^{29,33-35}, donde además se ha observado una relación entre el au-

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

☎ (+011) 154 092 2001 ☎ (+011) 5263 9911 ✉ info@labmedicina.com labmedicina.com

mento de BrAA, ArAA y la RI³². Una vez instaurada la DM2, se produce un mayor aumento de los metabolitos descritos.

Marcadores metabolómicos de respuesta farmacológica

El manejo de la DM2 es complejo y sus complicaciones siguen siendo una gran carga para los pacientes y para la sociedad en general. Las tasas de respuesta incompleta a la terapia y la disminución de la duración de la respuesta con el tiempo, en la mayoría de los fármacos antidiabéticos, enfatizan la necesidad de intervenciones personalizadas para mantener un control glucémico adecuado y mantenido en el tiempo³⁶. Fenómeno significativo en la DM2 es además la pérdida generalizada de respuesta terapéutica a los fármacos en el tiempo, que exhibe perfil dependiente de la familia terapéutica considerada y de cada paciente. Se piensa que la respuesta variable e incompleta al tratamiento es debida, entre otros, a variaciones genéticas que afectan el metabolismo del medicamento. En algunos casos estas variaciones pueden implicar una mayor eficacia al tratamiento, como los pacientes que tienen variantes en el gen que codifica el citocromo P450 2C9 y que tienen un aclaramiento de sulfonilureas disminuido, o como los portadores de ciertas variantes en PPAR- γ , que regula el almacenamiento de ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa, que muestran mayores disminuciones en los niveles de glucosa en sangre y HbA1c, en respuesta a rosiglitazona y pioglitazona, que los no portadores¹².

En el estudio realizado por el grupo de den Ouden y cols. se observaron los cambios producidos en los metabolitos plasmáticos de pacientes con DM2, con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6,5 %, durante 5 años de tratamiento con metformina y/o sulfonilureas. Son varios los metabolitos detectados en este estudio, pero los más significativos para definir a la metformina como mejor tratamiento en base a la disminución de la HbA1c en estos pacientes fueron la elevación del ácido 3-OH-butanoico y la disminución de la 2-OH-piperidina y la 4-oxoprolina. Estos metabolitos

también se vieron afectados de la misma manera en el tratamiento combinado con metformina y sulfonilureas, mientras que el 1,5-anhidroglucitol se vio significativamente elevado en el tratamiento combinado³⁶. Estudios con distintos hipoglucemiantes orales nos llevan a pensar que la metabolómica puede ser utilizada como herramienta para identificar potenciales biomarcadores predictores de la respuesta a tratamientos antidiabéticos^{36,37}.

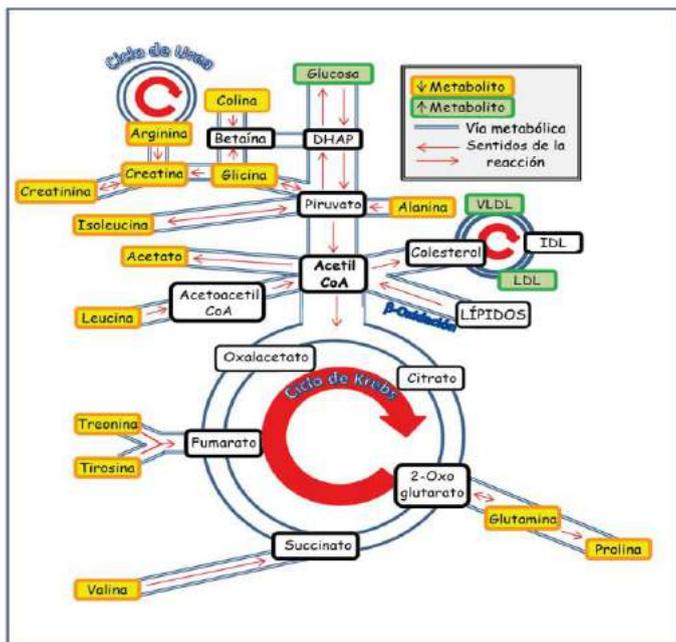
Predictores metabolómicos de complicaciones crónicas

Según la *American Diabetes Association* (ADA), la DM2 se considera una ECV de origen metabólico ya que más del 80 % de la morbimortalidad de los diabéticos es de tipo cardiovascular, mientras que menos del 1 % de la mortalidad es atribuible a trastornos derivados del descontrol metabólico³⁸, de ahí la especial relevancia de contar con marcadores de riesgo de desarrollo de complicaciones individualizables, siendo de marcado interés la detección de predictores de enfermedad renal y su evolución.

En esta línea, Liu y cols.³⁹ compararon muestras de plasma de 15 controles sanos, 13 pacientes con enfermedad coronaria (EC), 15 pacientes con DM2 y 28 pacientes con DM2 y EC. Se identificaron 11 y 12 metabolitos representativos de EC y DM2 respectivamente, que incluyeron principalmente alanina, arginina, prolina, glutamina, creatinina y acetato. Los resultados demostraron que con el enfoque metabolómico basado en la H-NMR se obtenía un buen rendimiento para identificar biomarcadores diagnósticos en plasma y que la mayoría de los metabolitos identificados relacionados con la DM2 y la EC podrían considerarse factores predictivos de EC, así como dianas terapéuticas para la prevención³⁹ (Figura 5).

>> Figura 5 Rutas metabólicas alteradas y detectadas por el análisis de H-NMR donde se muestra la relación existente entre los metabolitos de las rutas metabólicas identificadas y riesgo de desarrollo de EC en la DM2. Los meta-

bolitos en amarillo corresponden a los que se ven disminuidos mientras que los metabolitos en verde corresponden a los que se ven aumentados. Las flechas en rojo representan la dirección de la reacción³⁹.



En otro estudio se recurrió a la investigación del metaboloma para evaluar la progresión de enfermedad renal crónica (ERC). Rhee y cols.⁴⁰ elaboraron perfiles metabolómicos en plasma de 400 pacientes con disfunción renal en un estudio de casos (n = 200) y controles (n = 200). Los casos correspondían a sujetos con una rápida progresión de su enfermedad renal, elegidos al azar entre individuos con deterioro de la función renal progresivo definido como pérdida de TFGe de 3 mL/min/1,73 m²/año o mayor. Los controles correspondían a población con disfunción renal estable en el tiempo definida como aquella con descenso de TFGe inferior a 3 mL/min/1,73 m²/año. Aproximadamente el 50 % de los casos y controles eran diabéticos. Nuevamente se vio que los aminoácidos arginina, metionina y treonina eran indicadores de mal pronóstico de la función renal, encontrándose disminuidos en los pacientes control⁴⁰. Son varios los estudios sobre pacientes con distin-



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

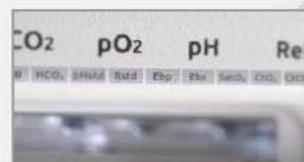
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10"



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.ar info@aadee.com.ar company/aadee-s.a.

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



tas patologías renales donde se llega a la conclusión de que la metabolómica es una ciencia prometedora para su diagnóstico temprano, aumentando las posibilidades de la elección de una terapia adecuada, además de permitir la identificación de nuevas rutas metabólicas las cuales pueden estar dirigidas específicamente a la patología renal⁴¹.

>>> CONCLUSIONES

En patologías como la DM2, la enfermedad renal crónica o la enfermedad cardiovascular, con un complejo conjunto de interacciones entre factores ambientales y genética, y en las que se observan múltiples cambios en los perfiles bioquímicos del organismo, la metabolómica nos da la posibilidad de encontrar potenciales marcadores para el diagnóstico y la elección de sus terapias de forma individualizada^{29,42}. También, a nivel epidemiológico podría servir para la detección de grupos de población normoglucémica pero con riesgo de desarrollar DM2.

Una de las principales carencias de evidencia en el manejo de la DM consiste en la estratificación del riesgo cardiovascular. Los cálculos de riesgo disponibles siguen siendo deficientes en varios niveles, mientras que faltan biomarcadores fiables y rentables. Por lo tanto, el descubrimiento de nuevos biomarcadores es un desafío importante en esta área⁴³. Por este motivo, el desarrollo de la medicina personalizada va a permitir evaluar los riesgos médicos, monitorizar, diagnosticar y tratar a los pacientes de acuerdo con su composición genética específica y su fenotipo molecular⁴⁴.

La metabolómica, a nivel clínico y epidemiológico, proporciona una oportunidad única para poder observar de una forma más global las relaciones entre el genotipo y el fenotipo, así como las respuestas de un organismo en relación con los factores ambientales. Fundamentalmente, proporciona información sobre los factores que influyen en las enfermedades, permitiendo entender su patogénesis, obtener un diagnóstico temprano, una terapia adecuada y la monitorización de la misma²⁹. Además, permite acceder a la

elaboración y perfeccionamiento de estos perfiles y, aunque hasta ahora su uso no ha conseguido una mejora sustancial en la evaluación del riesgo de padecer DM2, ya que se necesita un elevado número de datos multiparamétricos para una correcta evaluación del riesgo en el caso de una patología multifactorial, sí nos permite progresar en el conocimiento de la patología y realizar nuevos enfoques que puedan llevarnos hasta nuevos y efectivos biomarcadores de riesgo en un futuro intermedio⁴⁵. Seguramente, este análisis de datos multivariantes es la principal limitación que tienen los estudios metabolómicos.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Cases MM. Coste actual de la diabetes mellitus en España: el estudio eCostes DM2. Suplemento extraordinario Diabetes Práctica 2013;6.
2. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gaceta Sanitaria 2006;20:15-24.
3. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas. 8th edition. 2017; Available from: www.diabetesatlas.org; 2017.
4. Berlanga E, Casamitjana R. Estudio de la función pancreática endocrina en el laboratorio clínico. SEQC; 2004.
5. DiStefano JK, Watanabe RM. Pharmacogenetics of anti-diabetes drugs. *Pharmaceuticals* 2010;3(8):2610-46.
6. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2).
7. Jakab Z. Data and statistics DM. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and>

Transforme su laboratorio de hemostasia

Apoyando el diagnóstico clínico de las coagulopatías en pacientes

Conozca más aquí



statistics.

8. Giner V, Coca A, de La Sierra A. Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15(7):481-5.
9. Yengo L, Arredouani A, Marre M, Roussel R, Vaxillaire M, Falchi M, et al. Impact of statistical models on the prediction of type 2 diabetes using non-targeted metabolomics profiling. *Molecular Metabolism* 2016;5(10):918-25.
10. Watanabe RM. Drugs, diabetes and pharmacogenomics: the road to personalized therapy. *Pharmacogenomics* 2011;12(5):699-701.
11. Mihaescu R, Meigs J, Sijbrands E, Janssens AC. Genetic risk profiling for prediction of type 2 diabetes. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1208.
12. Johansen Taber KA, Dickinson BD. Genomic-based tools for the risk assessment, management, and prevention of type 2 diabetes. *Appl Clin Genet* 2015;8:1-8.
13. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1983-92.
14. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(8):215-25.
15. Meng Q, Mäkinen V, Luk H, Yang X. Systems biology approaches and applications in obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. *Current Cardiovascular Risk Reports* 2013;7(1):73-83.
16. Dutta T, Chai HS, Ward LE, Ghosh A, Persson XM, Ford GC, et al. Concordance of changes in metabolic pathways based on plasma metabolomics and skeletal muscle transcriptomics in type 1 diabetes. *Diabetes* 2012;61(5):1004-16.
17. Aguilera KGC, Sánchez SC. Señales Moleculares que modulan el metabolismo energético: implicaciones en el desarrollo de obesidad, diabetes y cardiopatías. Facultad de medicina UNAM: Mensaje Bioquímico Edit; 2009.
18. Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications. *Redox biology* 2017;11:637-45.
19. You YH, Quach T, Saito R, Pham J, Sharma K. Metabolomics Reveals a Key Role for Fumarate in Mediating the Effects of NADPH Oxidase 4 in Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(2):466-81.
20. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, et al. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. *PLoS Medicine* 2014;11(5):e1001647.
21. Sirolli V, Rossi C, Di Castelnuovo A, Felaco P, Amoroso L, Zucchelli M, et al. Toward personalized hemodialysis by low molecular weight amino-containing compounds: future perspective of patient metabolic fingerprint. *Blood Transfus* 2012;10(Suppl 2):s78-88.
22. Psychogios N, Hau DD, Peng J, Guo AC, Mandal R, Bouatra S, et al. The human serum metabolome. *PLoS one* 2011;6(2):e16957.
23. Barallobre-Barreiro J, Chung Y, Mayr M. La proteómica y la metabolómica: los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de biomarcadores. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(8):657-61.
24. DeHaven CD, Evans AM, Dai H, Lawton KA. Organization of GC/MS and LC/MS metabolomics data into chemical libraries. *J Cheminform* 2010;2(1):9.
25. Pena MJ, Heinzl A, Rossing P, Parving H, Dallmann G, Rossing K, et al. Serum metabolites predict response to angiotensin II receptor blockers in patients with diabetes mellitus. *J Transl Med* 2016;14(1):203.
26. Griffin JL, Vidal-Puig A. Current challenges in metabolomics for diabetes research: a vital functional genomic tool or just a ploy for gaining funding? *Physiol Genomics* 2008;34(1):1-5.
27. Tognarelli JM, Dawood M, Shariff MI, Grover VP, Crossey MM, Cox IJ, et al. Magnetic resonance spectroscopy: principles and techniques: lessons for clinicians. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(4):320-8.
28. Kelly AD, Breitkopf SB, Yuan M, Goldsmith J, Spentzos D, Asara JM. Metabolomic profiling from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue using targeted LC/MS/MS: application in sarcoma. *PLoS one* 2011;6(10):e25357.
29. McKillop AM, Flatt PR. Emerging applications of metabolomic and genomic profiling in diabetic clinical medicine. *Diabetes Care* 2011;34(12):2624-30.
30. Gall WE, Beebe K, Lawton KA, Adam K, Mitchell MW, Nakhle PJ, et al. α -Hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One* 2010;5(5):e10883.
31. Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Mari A, Adam KP, et al. Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes* 2013;62(5):1730-7.
32. Sarosiek K, Pappan KL, Gandhi AV, Saxena S, Kang

CY, McMahon H, et al. Conserved metabolic changes in nondiabetic and type 2 diabetic bariatric surgery patients: global metabolomic pilot study. *Journal of diabetes research* 2016;2016.

33. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* 2011;17(4):448.

34. Arneith B, Arneith R, Shams M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(10):2467.

35. Guasch-Ferre M, Hruby A, Toledo E, Clish CB, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, et al. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39(5):833-46.

36. den Ouden H, Pellis L, Rutten GEHM, Geerars-van Vonderen IK, Rubingh CM, van Ommen B, et al. Metabolomic biomarkers for personalized glucose lowering drugs treatment in type 2 diabetes. *Metabolomics* 2016;12(2):1-9.

37. Dong Y, Chen Y, Yang Y, Shou D, Li C. Urinary Metabolomic Profiling in Zucker Diabetic Fatty Rats with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Glimepiride, Metformin, and Their Combination. *Molecules* 2016;21(11):1446.

38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13-61.

39. Liu X, Gao J, Chen J, Wang Z, Shi Q, Man H, et al. Identification of metabolic biomarkers in patients with type 2 diabetic coronary heart diseases based on metabolomic approach. *Sci Rep* 2016;6: 30785.

40. Rhee EP, Clish CB, Wenger J, Roy J, Elmariah S, Pierce KA, et al. Metabolomics of Chronic Kidney Disease Progression: A Case-Control Analysis in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Am J Nephrol* 2016;43(5):366-74.

41. Weiss RH, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(1):22-33.

42. Rasmussen LG, Winning H, Savorani F, Toft H, Larsen TM, Dragsted LO, et al. Assessment of the effect of high or low protein diet on the human urine metabolome as measured by NMR. *Nutrients* 2012;4(2):112-31.

43. Paneni F, Costantino S. Diabetes and cardiovascular disease: let's push forward with translational research. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5(5):407-11.

44. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HY, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012;148(6):1293-307.

45. Friedrich N. Metabolomics in diabetes research. *J Endocrinol* 2012;215(1): 29-42.

DIAGNOS MED S.R.L. 

EUROIMMUN
a PerkinElmer company 

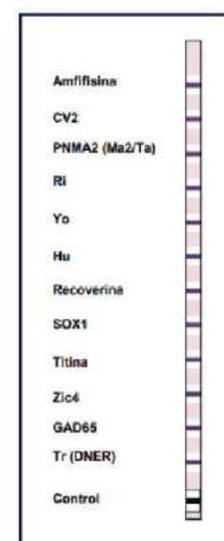
Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicas Paraneoplásicos (SNP)

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

Ralizamos pedidos mensuales.

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

www.diagnosmed.com





Prevalencia de eosinofilia en sangre en adultos con EPOC según el punto de corte

>>> La enfermedad pulmonar obstructiva crónica afecta la vía respiratoria y el recuento de eosinófilos en sangre es una herramienta recomendada para establecer su clasificación y tratamiento. El presente estudio explora varios puntos de corte en la identificación de la prevalencia de eosinofilia en muestras de sangre de individuos adultos con EPOC y, además, establecer algunas características clínicas asociadas.

>>> AUTORES

Martín Bedolla-Barajas¹, Jaime Morales-Romero², Tonantzin Isis Bedolla-Pulido³, Miriam Montzerrat Flores-Razo¹, Marco Antonio Morales⁴, Gustavo Rosales⁴, Kevin Javier Arellano-Arteaga⁵, Beatriz Alejandra Paz-Velarde⁵

1 Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Guadalajara, Jalisco, México.

2 Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública, Veracruz, México.

3 Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México.

4 Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Neumología, Guadalajara, Jalisco, México.

5 Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Medicina Interna, Guadalajara, Jalisco, México.

>>> CORRESPONDENCIA

Martín Bedolla-Barajas. drmbedbar@gmail.com

Fuente: Rev Alerg Mex. 2021; 68(3): 152-159. DOI: 10.29262/ram.v67i3.893.

>>> RESUMEN

Objetivo: Establecer la prevalencia de eosinofilia en sangre en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según varios puntos de corte.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en pacientes con EPOC. La frecuencia de eosinofilia en sangre se determinó a partir de la concentración absoluta (células/ μ L) y relativa (%) de eosinófilos. Fueron realizados modelos multivariados para identificar factores asociados.

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

Resultados: En 81 pacientes incluidos, la edad promedio fue de 71.9 ± 9.8 años; de los cuales, 46 (57 %) fueron hombres. La prevalencia de eosinofilia para los puntos de corte ≥ 100 , ≥ 150 , ≥ 200 , ≥ 300 y ≥ 400 células/ μL fue de 64.2, 43.2, 37.0, 16.1 y 9.9 %, respectivamente. De 81 pacientes, 34 (42 %) tuvieron una concentración ≥ 2 %; 21 (25.9 %) ≥ 3 %; 14 (17.3 %) ≥ 4 %; y 10 (12.3 %) ≥ 5 %. La eosinofilia ≥ 100 células/ μL se asoció con la edad ≥ 80 años (RM = 6.04, $p = 0.026$) y con la exacerbación de la EPOC (RM = 9.40, $p = 0.038$); en cambio, la eosinofilia ≥ 2 %, lo hizo con solamente la edad ≥ 80 años (RM = 3.73, $p = 0.020$). Complementariamente, la concentración de eosinófilos ≥ 100 y < 300 células/ μL se asoció con la exacerbación de la EPOC (RM = 11.00, $p = 0.026$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la frecuencia de eosinofilia en EPOC muestra variaciones sustanciales según la definición adoptada.

Palabras clave: Eosinófilos, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Adulto, Estudio transversal

>>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está entre las condiciones que mayormente afectan la vía respiratoria inferior; en Estados Unidos su prevalencia ha sido estimada en 6.4 %¹; en tanto en América Latina va de 6.2 a 19.6 %; y en México es de 7.8 %². Recientemente, la guía *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) recomendó cuantificar la cantidad de eosinófilos en sangre con fines de clasificación y tratamiento de la EPOC³. Se ha visto que concentraciones altas de eosinófilos están relacionadas con menor estancia hospitalaria relacionada con una exacerbación de la EPOC⁴; mayor tasa de supervivencia^{5,6}, mejor calidad de vida y como un predictor de respuesta favorable al uso de esteroides⁷, entre otras cosas.

La prevalencia de eosinofilia en sangre en la EPOC no es consistente porque depende en gran parte del punto de corte de la cantidad relativa o absoluta de eosinófilos. Por ejemplo, cuando se utiliza un valor de referencia ≥ 100 eosinófilos/ μL esta es de 86.4 %, pero cuando el límite es 400 eosinófilos/ μL la frecuencia es 10.1 %⁸.

En América Latina hay pocos estudios encaminados a determinar la forma y el punto de

corte de la definición de eosinofilia en sangre en la EPOC. Así, el objetivo primordial de nuestro estudio fue explorar varios puntos de corte en la identificación de la prevalencia de eosinofilia en sangre en una muestra de adultos con EPOC; así como establecer algunas características clínicas que se asocian con la modificación de la concentración de eosinófilos en sangre.

>>> MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

De junio a noviembre de 2019, se incluyeron consecutivamente a 81 pacientes con EPOC recientemente diagnosticado, para su análisis transversal. Los criterios para su inclusión fueron: edad ≥ 40 años, con EPOC asociado con tabaquismo; sin historia de exacerbación, infección respiratoria y uso de esteroides sistémicos al menos durante el mes previo.

Pruebas de función respiratoria y diagnóstico de EPOC

Para evaluar la función respiratoria y establecer el diagnóstico de EPOC, los pacientes realizaron espirometrías forzadas en un espirómetro Master Screen-Body PFT (Jaeger®, Care-Fusion, Baesweiler, Germany), siguiendo las recomendaciones internacionales. Acto seguido, se hizo una prueba con broncodilatador de corta acción⁹.

Se estableció EPOC con la presencia de síntomas respiratorios más un índice tabáquico ≥ 10 paquetes/año y una relación VEF1/CVF ≤ 0.7 después del uso de un broncodilatador de corta acción³. El síndrome de sobreposición asma-EPOC se determinó con los hallazgos para establecer EPOC, más la historia de asma o eosinofilia en sangre ≥ 300 células/ μL ¹⁰.

Técnica de las pruebas cutáneas, sensibilización alérgica y rinitis alérgica

Las pruebas cutáneas fueron realizadas e interpretadas apegándose a los lineamientos internacionales¹¹. Un total de 40 alérgenos fueron probados; aquí se incluyeron pólenes, ácaros del polvo casero y epitelios, entre otros. La sensibilización alérgica fue la presencia de cuando menos

una prueba cutánea positiva a los aeroalérgenos probados. Rinitis alérgica fue la presencia de síntomas nasales relacionados con la exposición a aeroalérgenos, más la presencia de sensibilización alérgica¹².

Eosinófilos en sangre y eosinofilia

Los eosinófilos en sangre fueron medidos en el laboratorio clínico del hospital, mediante la técnica de citometría de flujo (CELL-DYN RubyTM; Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, IL, USA). La cantidad se expresó como células por microlitro (μL). La prevalencia absoluta de eosinofilia en sangre se determinó a partir de 5 puntos diferentes de corte: ≥ 100 células/ μL , ≥ 150 células/ μL , ≥ 200 células/ μL , ≥ 300 células/ μL y ≥ 400 células/ μL . La frecuencia relativa se determinó tomando como referencia los valores 2, 3, 4 y 5 %. Además, los pacientes fueron clasificados en alguno de los siguientes estratos: < 100 células/ μL ; 100 a < 300 células/ μL y ≥ 300 células/ μL ³.

Mediciones clínicas y funcionales

El grado de disnea se determinó a partir de la escala modified *Medical Research Council* (mMRC)¹³. El riesgo de muerte por cualquier causa o por enfermedad respiratoria se estableció con el índice BODEx (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise index)¹⁴.

Ética

Los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el estudio y otro donde aceptaban el procedimiento de las pruebas cutáneas. El Comité de Ética en Investigación del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca aprobó la investigación.

Análisis

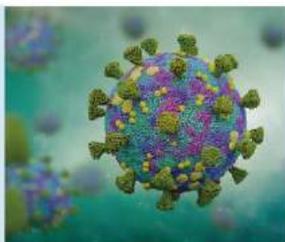
Las variables cualitativas se presentan como frecuencias o proporciones; en el caso de las



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

variables continuas, se presentan como medias y su respectiva desviación estándar, medianas y sus valores intercuantiles. Se estimaron intervalos de confianza (IC) de 95 % para proporciones. Para comparar medianas, se usó la prueba de U de Mann-Whitney. Se realizaron dos modelos multivariados para identificar factores asociados con la eosinofilia en sangre (variable dependiente); el primero tomó en consideración un punto de corte ≥ 100 eosinófilos/ μL y en el segundo se definió un punto de corte ≥ 2 %; en ambos modelos se incluyeron las siguientes covariadas: edad, sexo, IMC, estado actual del tabaquismo, exacerbación de la EPOC en el año previo^{15,16}; adicionalmente se incluyeron a la concentración sérica de IgE y a la sensibilización alérgica a aeroalérgenos. Un tercer modelo fue elaborado para identificar factores asociados con exacerbaciones de la EPOC (variable dependiente), en donde se incluyeron las siguientes covariadas: estratificación de eosinófilos de acuerdo con la guía GOLD, estado actual de tabaquismo, índice tabáquico, VEF1 basal, cantidad de leucocitos totales y concentración de proteína C reactiva¹⁷. Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis de los datos se hizo con el programa IBM SPSS, versión 20.0 para Windows (IBM Co., Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

>>> RESULTADOS

De los 81 pacientes con EPOC incluidos, 46 eran hombres (57 %); la edad promedio fue 71.9 ± 9.8 años y la media del índice de tabaquismo fue 27.5 paquetes/año; por su parte, el IMC promedio fue 26.1 kg/m² (Cuadro 1). La frecuencia de sensibilización alérgica fue de 21 y 10 % tuvieron rinitis alérgica. Una exacerbación de la EPOC durante el año previo tuvo 17 % de los pacientes. En ambos casos, el CVF basal promedio, y el CVF promedio después de la prueba con broncodilatador estuvieron cercanos a 75 % del valor predicho; el VEF1 predicho basal promedio fue de 54.5 % y después de la prueba con broncodilatador fue de 58.9 %. Las frecuencias de EPOC GOLD III y IV fueron de 33 y 7 %, respectivamente.

Por su parte, la frecuencia de disnea grado 3 fue de 31 % y grado 4 fue de 2.5 %. Índice de BODEx grave y muy grave fue 12 y 2.5 %, respectivamente. La concentración sérica promedio de IgE total fue 112 UI/mL; la cuenta absoluta de eosinófilos fue 187.1 ± 158.4 células/ μL y la relativa de 2.4 ± 1.9 %.

La Figura 1 muestra la frecuencia de eosinofilia en sangre de acuerdo con diferentes puntos de corte; eosinofilia ≥ 100 células/ μL , 64.2 %; ≥ 150 células/ μL , 43.2 %; ≥ 200 células/ μL , 37.0 %; ≥ 300 células/ μL tuvieron 16.1 % y ≥ 400 , 10 %. De los 81

>> **Cuadro 1.** Características clínicas y demográficas de 81 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Característica	n	%	Característica	n	%
Edad en años			Sensibilización alérgica	17	21.0
40-49	2	2.5	Rinitis alérgica	8	9.9
50-59	7	8.6	Asthma-COPD Overlap Syndrome	7	8.6
60-69	20	24.7	BODEx		
70-79	34	42.0	Leve	37	45.7
80-89	18	22.2	Moderado	32	39.5
Sexo masculino	46	56.8	Grave	10	12.3
Estado actual del tabaquismo			Muy grave	2	2.5
Activo	8	9.9	IgE sérica (UI/mL)		
Exfumador	73	90.1	≥ 100	25	30.9
Comorbilidad			≥ 300	7	8.6
Hipertensión	42	51.9	Exacerbación durante el año previo	14	17.3
Insuficiencia cardíaca congestiva	17	21.0			Media \pm DE
Diabetes	13	16.0	Función respiratoria		



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

Fijación del Complemento

GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
FT4
FT3
TOTAL IgE

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



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "1" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

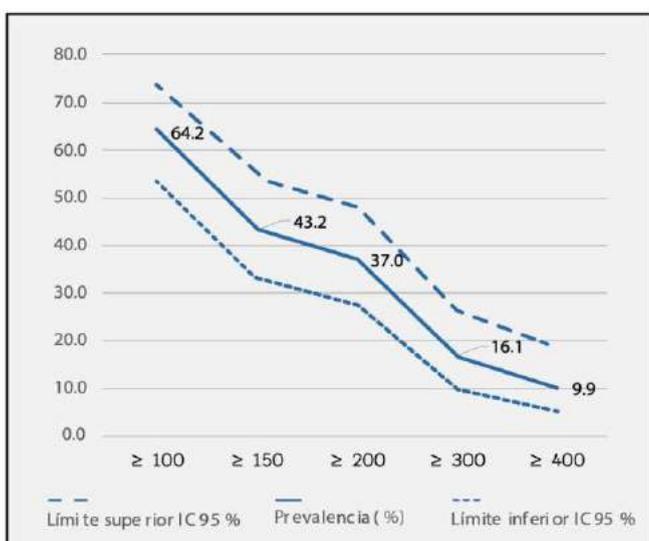
Infarto agudo al miocardio	5	6.2
Índice tabáquico		
10 a 19	36	44.4
≥ 20	45	55.6
Índice de masa corporal (kg/m ²)		
< 18.5	5	6.2
18.5 a < 24.9	34	42.0
≥ 25 a < 30	26	32.1
≥ 30	16	19.8
Estadio GOLD		
I	8	9.9
II	40	49.4
III	27	33.3
IV	6	7.4
Disnea, mMRC		
0	7	8.6
1	22	27.2
2	25	30.9
3	25	30.9
4	2	2.5

Basal	
CVF, % predicho	74.5 ± 17.4
VEF ₁ , % predicho	54.5 ± 16.9
VEF ₁ /CVF	54.8 ± 10.5
Posbroncodilatador	
CVF, % predicho	74.1 ± 17.9
VEF ₁ , % predicho	58.9 ± 17.1
VEF ₁ /CVF	55.5 ± 9.9
Saturación de oxígeno (%)	91.6 ± 2.6
Proteína C reactiva (mg/L)	3.4 ± 5.1
Cuenta de eosinófilos (células/μL)	
Media ± desviación estándar	187.1 ± 158.4
Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	120 (70, 240)
Mínimo-máximo	10-720
Cuenta de eosinófilos (%)	
Media ± desviación estándar	2.4 ± 1.9
Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)	2, 1-3
Mínimo-máximo	0.14-9.7

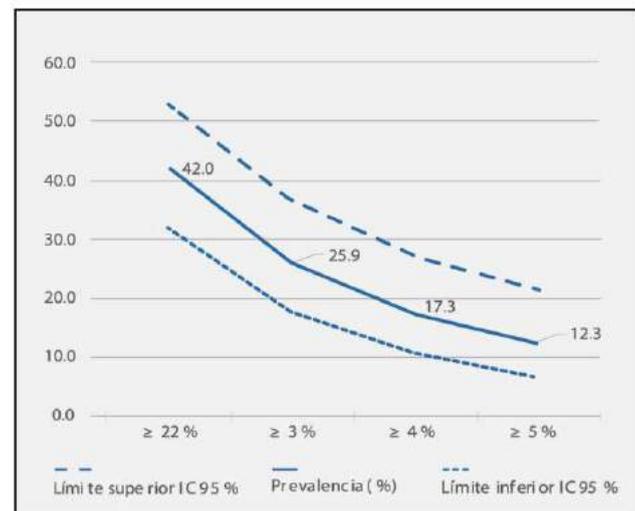
GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, mMRC = modified Medical Research Council, BODEx = Body-Massindex, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Index; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, P₂₅-P₇₅ = percentil 25, percentil 75.

pacientes, 34 (42%) tuvieron una concentración ≥ 2 % y 10 (12.3%) ≥ 5% (Figura 2).

>> Figura 1. Prevalencia (%) de eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC de acuerdo con los puntos de corte (células/μL). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IC 95 % = intervalo de confianza de 95%.



>> Figura 2. Prevalencia de eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC de acuerdo con los puntos de corte (recuento relativo). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IC 95 % = intervalo de confianza de 95%.



Según la guía GOLD que estratifica a los eosinófilos en sangre, la proporción de pacientes con eosinófilos < 100 células/μL fue 35.8 % y ≥ 300 células/μL fue 16.1 % (Cuadro 2). La mediana de eosinófilos en sangre fue notoriamente mayor en quienes tuvieron historia de exacerbación de la EPOC en el año previo (200 células/μL vs 110 células/μL, p = 0.041). A través de los análisis multivariados, la eosinofilia ≥ 100 células/μL se asoció con la edad ≥ 80 años (RM = 6.04, p = 0.026) y con la exacerbación durante el año previo (RM = 9.40, p = 0.038); por su parte, la eosinofilia ≥ 2 %, solamente lo hizo con la edad ≥ 80 años (RM = 3.73, p = 0.020)

(Cuadro 3). La concentración de eosinófilos ≥ 100 y < 300 células/ μL fue el único factor asociado con la exacerbación de la EPOC (RM = 11.00, $p = 0.026$) (Cuadro 4).

>>> **Cuadro 2.** Estratificación de los eosinófilos en sangre según GOLD

	n	%	IC 95 %
Eosinófilos (células/ μL)			
< 100	29	35.8	26.2-46.7
≥ 100 a < 300	39	48.1	37.6-58.9
≥ 300	13	16.1	9.5-25.7

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

>>> DISCUSIÓN

Este estudio demostró que los criterios utilizados para definir a la eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC, no solo afectan su prevalencia, sino que también influyen en la identificación de aquellas variables asociadas con la misma. En resumen, se encontró que la eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC varía de 10 a 64 %, y que la edad ≥ 80 años y la exacerbación de la EPOC está asociada con la eosinofilia en sangre, definida como ≥ 100 células/ μL , mientras que para el caso de la eosinofilia ≥ 2 %, la edad ≥ 80 años fue el único factor asociado. Adicionalmente, observamos que la probabilidad de exacerbación de la

>>> **Cuadro 3.** Factores asociados con eosinofilia en sangre en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

	RM	IC 95 %	p
Modelo 1: Variable dependiente, eosinófilos ≥ 100 células/ μL			
Edad ≥ 80 años	6.04	1.25-29.30	0.026
Sexo masculino	—	—	0.493
Índice de masa corporal (kg/m^2)	—	—	0.905
Fumador actual	—	—	0.727
Exacerbación durante el año previo	9.40	1.13-77.99	0.038
IgE ≥ 100 (UI/mL)	—	—	0.750
Sensibilización alérgica	—	—	0.620
Modelo 2: Variable dependiente, eosinófilos ≥ 2 %			
Edad ≥ 80 años	3.73	1.23-11.29	0.020
Sexo masculino	—	—	0.471
Índice de masa corporal (kg/m^2)	—	—	0.999
Fumador actual	—	—	0.931
Exacerbación durante el año previo	—	—	0.254
IgE ≥ 100 (UI/mL)	—	—	0.490
Sensibilización alérgica	—	—	0.784

IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, RM = razón de momios. RM obtenidas por regresión logística binaria. Todas las variables fueron introducidas dicotómicamente, con excepción del índice de masa corporal que se introdujo como variable continua. No se calcula la RM en las variables que no salen del modelo por no presentar asociación estadísticamente significativa.

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● Serología

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

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



EPOC fue mayor cuando la cantidad de eosinófilos se encontraban en un valor de 100 a 300 células/ μ L y que la cantidad absoluta de eosinófilos en sangre se asoció con la exacerbación de la EPOC.

>> Cuadro 4. Factores asociados con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica RM

	RM	IC 95 %	p
Eosinófilos (células/μL)			
< 100	1		
≥ 100 a < 300	11.00	1.33-91.01	0.026
≥ 300	5.09	0.42-62.00	0.202
Estado actual del tabaquismo			
Exfumador	1		
Activo	—	—	0.137
Índice tabáquico, paquetes/año			
< 50	1		
≥ 50	—	—	0.734
VEF1, % predicho			
≥ 50 %	1		
< 50 %	—	—	0.832
Proteína C reactiva (mg/L)			
< 3	1		
≥ 3	—	—	0.945
Leucocitos (células/μL)			
< 9000	1		
≥ 9000	—	—	0.809

RM = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo. RM obtenidos por regresión logística binaria. Cuando RM es igual a 1, se refiere al grupo de referencia. No se calcula el RM en las variables que salen del modelo por no presentar asociación estadísticamente significativa.

A nivel mundial, existe inconsistencia al definir eosinofilia en sangre; aún en personas sanas este suceso representa un reto. En nuestro estudio, utilizamos diferentes puntos de corte tanto de la cantidad absoluta de eosinófilos, como del porcentaje del total de células blancas. Como era esperado, a menor valor del punto de corte, mayor fue la prevalencia de eosinofilia. Cuando del valor relativo se trata, el porcentaje de eosinófilos que ha mostrado mayor consistencia para delimitar eosinofilia en sangre es ≥ 2 %; de esta manera, desde 19 % hasta 67 % de los pacientes con EPOC

tienen eosinofilia¹⁶. Sin embargo, vale la pena aclarar que este hallazgo no parece ser exclusivo de los pacientes con EPOC, pues hasta 66 % de las personas sin EPOC también tienen eosinofilia¹⁸. Por sus implicaciones clínicas, los puntos de corte sugeridos por las guías GOLD parecen ser los más útiles³; de esta manera, casi 50 % de nuestros pacientes tuvieron > 100 a < 300 y un poco más de 15 % contó con ≥ 300 eosinófilos/ μ L.

En este estudio conseguimos identificar a la edad y la historia personal de exacerbación de la EPOC como factores asociados con la eosinofilia en sangre; para ello tomamos como base las variables que en estudios previos se habían usado para analizar el mismo suceso^{15,16}. En uno de esos estudios, los investigadores observaron que la eosinofilia en sangre era más frecuente en hombres que en mujeres, y en quienes tenían un IMC más elevado; adicionalmente, observaron que el grupo que actuó como control mostraba mayor probabilidad de eosinofilia con el incremento de la edad; por su parte, el grupo con asma y el grupo control tuvieron mayor posibilidad de eosinofilia asociada con el tabaquismo actual¹⁵. Un meta-análisis reciente, logró identificar al sexo masculino, el IMC elevado, la historia de exfumador, como factores asociados con la eosinofilia en la EPOC¹⁶.

Por otro lado, un análisis previo informó que los pacientes con EPOC con edad ≥ 60 años, los hombres y la historia personal de asma estuvieron asociados importantemente con eosinófilos ≥ 2 % en sangre; en tanto, el grupo que actuó como control, los factores asociados fueron sexo masculino, exceso de peso, edad ≥ 70 años e historia de rinitis alérgica¹⁸. El estudio *Lung, hEart, sociAl, boDy*, analizó específicamente el comportamiento de los eosinófilos en un poco más de 11 mil sujetos en Austria; en ese estudio se identificó a la edad de 6 a 18 años, asma, tabaquismo actual, sensibilización alérgica, EPOC, síndrome metabólico, sexo masculino y a la obesidad, como factores fuertemente asociados con eosinofilia en sangre, cuando esta fue definida como > 200 células/ μ L.¹⁹ Así, probablemente haber analizado un número mayor de pacientes nos habría dado la oportunidad de verificar los resultados de esos estudios.

Nuestro estudio resalta la importancia de

*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

utilizar el conteo absoluto de eosinófilos en sangre, y no el conteo parcial, como un indicador asociado con la exacerbación de la EPOC, sobre todo cuando este es igual o mayor a 100 eosinófilos/ μL . Sin embargo, este punto de corte continúa siendo materia de debate. Los datos correspondientes a 203 pacientes con EPOC mostraron que una concentración ≥ 340 eosinófilos/ μL en sangre, incrementaba 1.76 veces el riesgo de una exacerbación grave y 1.15 veces para una exacerbación moderada¹⁷.

En otros estudios, se observó que la incidencia de exacerbación de la EPOC incrementó conforme lo hacía la concentración absoluta y relativa de eosinófilos en sangre, especialmente cuando esta era ≥ 200 células/ μL o $\geq 4\%$; al final, el mejor predictor de exacerbación fueron los eosinófilos ≥ 300 células/ μL ⁸. Un metaanálisis que incluyó 37 estudios, mostró igualdad de riesgo entre quienes tenían y no tenían eosinofilia; una limitante de este trabajo fue que no se incluyeron estudios que permitieran analizar el papel de la cantidad absoluta de eosinófilos⁷. La guía GOLD recomienda ≥ 300 eosinófilos/ μL como punto de corte para predecir una exacerbación de la EPOC³.

Por otro lado, no encontramos asociación significativa del tabaquismo actual, la función respiratoria, la cantidad de leucocitos y proteína C reactiva con las exacerbaciones de la EPOC. Según lo exponemos previamente, al momento continúa sin existir uniformidad para definir la cantidad de eosinófilos en sangre que son necesarios para predecir una exacerbación de la EPOC. Este estudio cuenta con las siguientes limitaciones y fortalezas. Una causa frecuente de eosinofilia en la población son las parasitosis y ellas no fueron investigadas en los pacientes; sin embargo, evidencia reciente hace suponer que al menos en nuestro medio, esto pudiera ser un problema menor, pues hasta 1.5 % de la población está parasitada por helmintos²⁰. Otra limitación tiene que ver con el número de muestras de sangre necesarias para identificar los eosinófilos, en nuestro caso solo lo hicimos con base en una muestra, pero al tratarse de pacientes con recién diagnóstico de EPOC, este suceso permite identificar tempranamente a los pacientes que podrían verse beneficiados del uso de esteroides inhalados. Finalmente, el tamaño de la muestra estadística podría haber influido en la falta de

consistencia al no identificarse como factores asociados con eosinofilia en sangre a aquellos descritos previamente en la literatura; sin embargo, se debe destacar que nuestro propósito principal fue determinar la prevalencia de eosinofilia en sangre a través del uso de diferentes puntos de corte.

>>> CONCLUSIONES

En resumen, la prevalencia de eosinofilia en sangre en personas que padecen EPOC depende en gran medida del punto de corte elegido para identificarla. Por su parte, la edad ≥ 80 años y la historia de exacerbación fueron buenos indicadores de la presencia de eosinofilia ≥ 100 células/ μL ; para la eosinofilia determinada por una cantidad $\geq 2\%$, únicamente fue la edad ≥ 80 años. Asimismo, observamos que la probabilidad de exacerbación de la EPOC fue mayor cuando la cantidad de eosinófilos era ≥ 100 y < 300 células/ μL .

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

>>> REFERENCIAS

1. Biener AI, Decker SL, Rohde F. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States. *JAMA*. 2019;322(7):602. DOI: 10.1001/jama.2019.10241
2. Perez-Padilla R, Menezes AMB. Chronic obstructive pulmonary disease in Latin America. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):7. DOI: 10.5334/aogh.2418
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2020.
4. Greulich T, Tüffers J, Mager S, Eder A, Maxheim M, Alter O, et al. High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients - a retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):106. DOI: 10.1186/s12931-020-01365-5
5. Oh YM, Lee KS, Hong Y, Hwang SC, Kim JY, Kim DK, et al. Blood eosinophil count as a prognostic biomarker in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:3589-3596. DOI: 10.2147/COPD.S179734
6. Shin SH, Park HY, Kang D, Cho J, Kwon SO, Park JH, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2018;19(1):134. DOI: 10.1186/s12931-018-0840-x

7. Ho J, He W, Chan MTV, Tse G, Liu T, Wong SH, et al. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Sci Rep.* 2017;7: 13451. DOI:10.1038/s41598-017-13745-x
8. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Safaerli A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2037-2047. DOI:10.1016/j.jaci.2018.04.010
9. Miller MR, Hankison J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. DOI:10.1183/09031936.05.00034805
10. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443-449. DOI:10.1016/j.arbres.2017.04.002
11. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013;68(5):580-584. DOI:10.1111/all.12120
12. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:950-958. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
13. Mahler DA, Weels CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988;93:580-586. DOI:10.1378/chest.93.3.580
14. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez-Sánchez L, Tordera-Perpiñá M, Román-Sánchez P. Severe exacerbations and

- BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009; 103:692-699. DOI:10.1016/j.rmed.2008.12.005
15. Caspard H, Ambrose CS, Tran TN, Chipps BE, Zeiger RS. Associations between individual characteristics and blood eosinophil counts in adults with asthma or COPD. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;5(8):1606-1613. DOI:10.1016/j.jaip.2019.12.019
16. Wu HX, Zhuo KQ, Cheng DY. Prevalence and baseline clinical characteristics of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2019; 6:282. DOI:10.3389/fmed.2019.00282
17. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):965-974. DOI:10.1164/rccm.201509-1869OC
18. DiSantostefano RL, Hinds D, Le HV, Barnes NC. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med.* 2016;112:88-96. DOI:10.1016/j.rmed.2016.01.013
19. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1901874. DOI:10.1183/13993003.01874-2019
20. Martínez-Barbabosa I, Gutiérrez-Quiroz M, Ruiz-González L, Romero-Cabello R, Ortiz-Pérez H, Pimienta-Lastra R, et al. Prevalencia de microorganismos intestinales parásitos y comensales en adultos mayores en la Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2018;65(4):200-205



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

@glymssoftware

GLYM Software

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



CONSÚLTENOS!



Dra. Emilce Mendez, referente a nivel nacional en el área de Microbiología por COYA Interviews

>>> Iniciamos una serie de entrevistas a personas destacadas, que fueron y son parte del crecimiento nuestra empresa, aportando ideas y fundamentalmente valores humanos, con el objetivo de mejorar la atención diagnóstica, siempre priorizando al paciente.

La primera invitada, es la Dra. Emilce de los Ángeles Méndez, una referente a nivel nacional en el área de Microbiología, quién nos atendió siempre muy cordial. Al final, podrán encontrar un breve bio.

-¿Cuándo conoció a COYA sistemas?

Conocer a COYA sistemas en el año 2001, fue un punto de inflexión en la Sección Microbiología del Laboratorio Central del Hospital J. M. Cullen.

Antes, había un secretario que todos los días escribía los informes sobre pequeñas hojas de papel donde se insertaba un sello según la muestra correspondiente. Esos informes se entregaban a los pacientes ambulatorios el día prometido o a las

mucamas de las salas donde se encontraban los internados.

Muchas veces venían los médicos a consultar los resultados, se les informaba verbalmente y retiraban el informe que lo colocaban en sus bolsillos y no llegaban a la historia clínica.

Así, poco a poco el lugar destinado a los “famosos informes” que, con tanta dedicación escribía el secretario durante horas y que yo controlaba uno por uno reposaban meses y hasta años en el mismo lugar; nadie los retiraba.

Esto, para mí era una gran preocupación porque no llegaban a su verdadero destino: **el paciente.**

Así fue, como hablando con los responsables de COYA sistemas, consulté si no había alguna manera de que los informes se cargaran en la computadora, se guardaran y cada vez que el paciente viniera a buscarlo se le entregara en el momento.

Al responderme positivamente y ver la buena predisposición, nos pusimos a trabajar intensamente, “codo a codo” como dice Mario Benedetti: ... “codo a codo somos mucho más que dos” ...

En la sección conté con dos puntales que me acompañaron en esta tarea; la Esp. Alicia Nagel, mi compañera de ruta en el área asistencial y la Esp. Analía Mollerach que era la tecnóloga del equipo.

No fue fácil, resultó una tarea muy ardua,

pero paso a paso lo fuimos logrando.

Implementamos la validación; es decir, el control del informe (lo que yo hacía todos los días en esos pequeños papeles escritos a mano) ahora, lo realizaba en la computadora y simplemente con tocar una tecla ya estaba todo listo para entregar. Hoy parece algo casi impensado trabajar de otra manera, pero estamos hablando de principios de los 2.000... 20 años atrás.

-Cuando asumió el cargo de jefa del Laboratorio del Hospital Cullen, ¿cuál fue su principal objetivo, desde el punto de vista asistencial? ¿Y desde el punto de vista tecnológico?

El contexto de tecnificación del laboratorio era muy alto, muchos equipos analizadores de alta gama en todas las áreas, todos conectados al LIS, incluyendo los de Microbiología, utilizá-

DENGUE

Dengue Ag NS1

OnSite® Dengue Ag Rapid Test kit x 30 det.

Controles Ag NS1

Positiva Dengue Ag External Control Negativo y Positivo x 5 ml

Dengue IgG

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

Dengue IgG/IgM

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

Dengue Ag NS1-IgG/IgM

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



CROMOION
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

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

bamos códigos de barra para la identificación de las muestras, consultas de resultados por la web, pero teníamos un problema muy importante: la correcta identificación del paciente en la etapa preanalítica, típica problemática en los efectores de salud públicos.

Entonces, al asumir la jefatura del Laboratorio Central, con la experiencia adquirida en la sección Microbiología, el primer objetivo fue hacer una boleta única para todo el laboratorio.

El primer obstáculo que encontramos fue que en la solicitud del médico solo se escribía el nombre del paciente, sala y cama. De esta manera llegaban boletas del mismo paciente con nombres parecidos (por ejemplo: Juan A. López; Armando Juan López, López J.A, etc.).

¿Cómo unificar eso? Simplemente con el DNI. Fue una tarea ardua...

En esta etapa tuvimos un gran colaborador, el Bioq. Roberto Gómez, auditor. Realizamos reuniones y ateneos con los jefes, médicos de planta y residentes de todas las salas. Le planteamos nuestro objetivo y le comunicamos que a partir de tal fecha no se iban a recibir boletas sin DNI del paciente.

Fue una lucha compleja, muy laboriosa.

Nos pusimos firmes y lo logramos otra vez. Tuvimos un soporte informático excelente por parte de COYA sistemas y, finalmente cada médico, a cualquier hora, podía acceder al informe de los resultados con una **historia clínica consolidada**; desde su lugar de trabajo, dentro del hospital con una clave asignada a cada área.

Quizás no sea modesto lo que voy a decir, pero nuestro hospital de Santa Fe y me atrevería a decir de la región, dispuso un sistema de fácil acceso a los resultados para los médicos y servicios, mediante una intranet, completamente innovadora para la época.

Ésta era una ilusión que tenía desde hacía un tiempo, al visitar o trabajar en hospitales del primer mundo donde los médicos consultaban todos los estudios solicitados desde su consultorio.

-¿Las herramientas de COYA sistemas la ayudaron en el proceso de cambios? ¿Cómo?

Aunque sea redundante debo reconocer que, si no hubiera habido un equipo de COYA, trabajando a la par, aún fines de semana y feriados, solucionando problemas este éxito no hubiera sido posible.

Ahora, el informe de todos los análisis del laboratorio se entregaba cuando lo solicitaba el paciente, el médico, el familiar. Si se perdía (hecho que se produce a menudo) se podía recuperar inmediatamente porque quedaba registrado y hasta se podían enviar por mail o consultar por la intranet.

En esta etapa hay que reconocer que tuvimos un gran apoyo del personal administrativo y de los técnicos que muchas veces tuvieron que enfrentar a los médicos cuando la boleta no tenía el DNI.

En resumen, fue un triunfo de todo el personal del laboratorio; de todos, sin excepción.

-En plena pandemia, en noviembre del 2020, se recibió en Máster en Bioética, ¿Qué significa la Bioética para Ud.?

En primer lugar, quiero aclarar que el cursado de la maestría la realicé en forma presencial. Luego la escritura de la tesis titulada: "La microbiología en los tiempos de la bioética" la finalicé y la defendí durante la pandemia.

La bioética viene repicando en mi mente desde la introducción de la biología molecular y del comienzo de los protocolos de investigación clínica implementados en nuestro hospital.

bioars



ESTRATEGIAS MODERNAS EN EL DIAGNÓSTICO

Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Argentina - Tel: +5411 4555 4601
 Mail: pl@bioars.com.ar
 Web: www.bioars.com.ar



Si bien reconocía su utilidad porque se probaban nuevos fármacos, nos ayudaba a trabajar con técnicas novedosas, con mayor calidad, nos aportaban equipamiento de alto costo; intuía que se recurría a los países en desarrollo para que el laboratorio productor cumpliera etapas a fin de que su fármaco sea aprobado.

En mi opinión, la bioética es la disciplina que reflexiona sobre los problemas que conciernen a la salud humana. Es un proceso que se construye con otros que intentan hacer reales los derechos humanos y tienden al bienestar común de los habitantes en todos los aspectos de la vida.

En la actualidad lo que se define como biotecnología es una conjunción de ambas que se entrelazan planteando a la humanidad posibles riesgos que inauguran contextos inéditos en la vida humana donde no existen normas aún y allí surge la importancia de la bioética como disciplina filosófica.

Este hecho lo percibimos con la epidemia de la Covid-19. Surgieron situaciones en donde aún los mismos expertos no tenían respuestas a los nuevos escenarios que se plantearon y muy pocos dirigentes políticos tuvieron una acertada visión para resolver este problema que azotó a la humanidad.

-Desde la bioética, ¿Qué opina de la tecnología aplicada a la bioquímica? ¿Cuál es el límite entre el avance tecnológico y el factor humano?

Es precisamente en este tema donde la bioética adquiere gran importancia. El acceso a las tecnologías aplicadas a la bioquímica es injusto. Existen laboratorios con aparatos de alto rendimiento, mientras que otros, situados a escasa distancia geográfica no están automatizados para los análisis más elementales.

Esto implica ausencia de justicia distributiva que es uno de los principios de la bioética. **No todos los pacientes tienen derecho a la mejor tecnología.**

Lo mismo ocurre con los científicos; quien acceda a sofisticadas técnicas (o sea, mayor poder económico) tendrá más posibilidades de seguir desarrollando la investigación científica.

Los que gestionan en salud tienen un deber fundamental para poner fin a estas diferencias. Deben bregar por una ciencia más beneficiosa, respetando el derecho de las personas para que toda la humanidad disfrute de la salud del siglo XXI y que sea accesible a todos sus integrantes.

-Cada vez más resuena el concepto de mercantilización de la salud, ¿Concuerda con esto?

Sin dudas. Hoy el médico perdió la mirada clínica, la relación médico-paciente está en crisis. El juicio médico se limitó y se restringió a la medicina basada en datos y en la exigencia de usar procedimientos de prescripción estandarizados y elaborados corporativamente.

La medicina también ha sido objeto de transformaciones, ahora es “tecnomedicina” con una fuerte dependencia de equipos diagnósticos y terapéuticos de alta complejidad.

-Durante la pandemia, se han viralizados algunos de sus escritos, respecto al rol que ocuparon los bioquímicos y la falta de reconocimiento de algunos sectores, ¿Sigue opinando igual? ¿Cómo repercutieron sus publicaciones? ¿De dónde tuvo comentarios?

Sí sigo pensando igual. En ese escrito, que tuvo gran repercusión, quise visibilizar la actividad del bioquímico asistencial. Se informaban públicamente datos positivos y negativos de Covid-19 sin mencionar la loable acción de los bioquímicos encerrados en un laboratorio produciendo esos datos.

Confirmando aún más esta opinión, luego de haber estado internada por Covid en el hospital donde trabajé más de 40 años.

Al momento de ingresar se puso en mar-

cha un equipo de profesionales anónimos. En primer lugar, me recibió una enfermera que me destinó a una cama de la urgencia, luego vinieron a sacarme sangre arterial los técnicos del laboratorio y las muestras fueron procesadas inmediatamente con esa tecnología que goza el laboratorio. Después me condujeron a la sala de tomografía; detrás de una máquina, una profesional apenas visible, realizaba incesantemente un estudio tras otro ¿Quién habla de estos profesionales, los técnicos de diagnóstico? Posteriormente me llevaron a la sala de internación, un equipo de enfermeras, mucamas y médicos se pusieron en marcha.

Me visitaron médicos muy prestigiosos. Pero, el bioquímico todas las mañanas estaba allí presente para la extracción de sangre arterial. Los enfermeros dos y tres veces al día realizaban otros tipos de controles.

¿Qué quiero significar con esto? Que la salud se ha vuelto tan compleja que es una tarea de equipo, la ciencia se profundizó de tal manera que hoy se necesita especialistas de todas las áreas; pero **lo más importante es que el servidor de salud no debe perder su actitud humanista y el buen trato hacia el enfermo que, desde ya, es un actor vulnerable.**

-¿Cuáles son sus próximos objetivos, en el ámbito personal y científico?

Mi próximo objetivo es continuar mi tarea de docencia y de investigación en la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (UNL).

En primer lugar, me dedicaré a intensificar la organización de mi asignatura Bacteriología Clínica, para dejar un equipo que continúe haciendo crecer esta área de la Microbiología.

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



En segundo lugar, continuaré luchando para que la Bioquímica Clínica adquiera la importancia que verdaderamente tiene ya que, a pesar de la existencia de avanzados equipos automatizados, se necesitan profesionales bien formados para interpretar los resultados emitidos por las tecnologías emergentes.

Nadie más que el bioquímico conoce las limitaciones de las técnicas que aplica, lo que hace de esta profesión algo apasionante.



Resumen de Bio

Tiene 71 años, es oriunda de la ciudad de Santa Fe, bioquímica, especialista en microbiología. Máster en microbiología clínica de la Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla. Dra. en Ciencias Biológicas de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas - Universidad del Litoral.

Máster en bioética otorgado por la Universidad del Museo Social Argentino (Bs.As.).

Recibió en el 2017 el Premio a la Trayectoria "Dr. Roberto Cacchione", que entrega la Asociación Argentina de Microbiología (AAM).

Recorrió todas las etapas en el laboratorio del Hospital J. M. Cullen; desde bioquímica de guardia hasta jefa del Laboratorio Central.

Estuvo a cargo de la jefatura hasta el año 2015 para acogerse a los beneficios de la jubilación.

Actualmente, sigue muy activa, siendo profesora de la cátedra de Bacteriología Clínica – FCB (UNL) y lidera grupos de investigación dentro de la Facultad.



COYA
sistemas

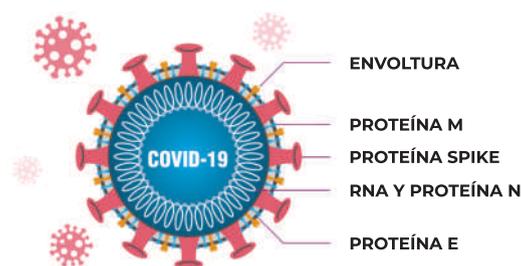


- ✓ **Test más rápido y menos doloroso para el paciente**
- ✓ **Muestra:** Saliva
- ✓ **Altamente sensible:** 100 % para CTs<30
- ✓ **Tiempo de ensayo:** 15-30 minutos
- ✓ **Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional**
- ✓ **No requiere equipamiento extra**

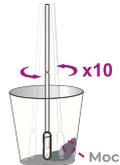
STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva) es un rápido inmunoensayo cromatográfico para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2 presentes en el fluido salival de humanos. Este test detecta fragmentos de proteínas del virus SARS CoV-2 a partir de una muestra de saliva de pacientes. 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
STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva)	Positivo	18	0	18
	Negativo	1	73	74
	Total	19	73	92
Sensibilidad (N, 95% CI)		94.74% (18/19, 73.97% - 99.87%)		
Especificidad (N, 95% CI)		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



***Neisseria gonorrhoeae*: un patógeno díscolo. Conceptos microbiológicos, resistencia a antimicrobianos y su vigilancia epidemiológica en Chile**

>>> La gonorrea como otras enfermedades de transmisión sexual están asociadas a morbilidad y mortalidad, con elevados costes para la salud pública. La prevalencia de cepas multirresistentes impulsa el desarrollo de vacunas efectivas a través de los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares y las interacciones metabo-inmunológicas.

>>> AUTORES

Mirko Ortiz Á.¹, Edgardo Santander P.¹ y Judith Lugo P.²

1 Universidad Arturo Prat-Chile.

2 Universidad de Zulia-República Bolivariana de Venezuela.

>>> CORRESPONDENCIA

Judith Lugo P. judlugop@gmail.com

Fuente: Rev Chilena Infectol 2021; 38(4):512-522

>>> RESUMEN

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo

gramnegativo, no móvil, esporulado, aerobio o anaerobio facultativo, catalasa y oxidasa positivas. Las infecciones de transmisión sexual causadas por este microorganismo son un problema de salud pública definido como tal desde el siglo XIX, representando una gran amenaza para la salud humana debido a la su alta prevalencia y multirresistencia a antimicrobianos. En las últimas décadas han aumentado los reportes de cepas resistentes a penicilina, fluoroquinolonas, sulfonamidas, tetraciclina, macrólidos, y más recientemente a cefalosporinas y azitromicina. Tal panorama ha generado preocupación a nivel mundial, debido al aumento de casos de gonorrea asociados a cepas multirresistentes. En Chile se desarrolló desde el 2010 hasta el 2018 el Programa de Vigilancia de *N. gonorrhoeae* a nivel nacional con el objeto de caracterizar esta infección en las regiones y registrar la

resistencia a los antimicrobianos. Esta revisión presenta un análisis sistemático bibliográfico, actualizado, de los principales aspectos de este microorganismo, su respuesta a antimicrobianos, y entrega pautas de diagnóstico y tratamiento, a la espera de avanzar en la comprensión del mecanismo molecular y las interacciones metabólicas e inmunológicas que determinan la infección, con miras a diseñar una vacuna efectiva.

Palabras clave: *Neisseria gonorrhoeae*, gonococo, enfermedad de transmisión sexual, resistencia antimicrobiana, revisión.

>>> INTRODUCCIÓN

Neisseria gonorrhoeae, nombre asignado en reconocimiento a Neisser Albert, quien la describió, y *gonorrhoeae*: gonos = semillas y rhoe = fluir, términos griegos introducidos por Galeno, es

la etiología de la enfermedad comúnmente llamada “gonorrea” o “blenorragia”, “purgaciones” o “gota militar”. Este microorganismo bacteriano representa un problema de salud pública, mencionado como tal desde el siglo XIX, y en la actualidad, una enfermedad de transmisión sexual relevante, por ser frecuente y representar una gran amenaza para la salud humana debido a su emergente multiresistencia a antimicrobianos¹.

Como cualquier bacteria, *N. gonorrhoeae* se reproduce asexualmente por división binaria, originándose dos células hijas aproximadamente del mismo tamaño a partir de una célula madre. Esta división no es completa ya que no se separan los tabiques o septos de cada una de las células que se originan, y de allí que se dispongan en pares². Este diplococo intracelular gramnegativo –en el lenguaje diario se le denomina “gonococo”– es una bacteria inmóvil, asporulada, dependiente 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 | ventas@bacon.com.ar

Laboratorios Bacon

@laboratoriosbacon

Laboratorios Bacon



oxígeno, catalasa y oxidasa positivas. Se le define como un patógeno “por excelencia” pues siempre está asociado a la mencionada enfermedad venérea³ cuya contagiosidad es muy elevada.

En el hombre esta enfermedad se manifiesta comúnmente como uretritis aguda, y en la mujer causa complicaciones como salpingitis aguda que frecuentemente provoca infertilidad⁴. El diagnóstico más usado para *N. gonorrhoeae* es el cultivo bacteriano, aunque también se recomienda hacer un frotis del fluido y tinción de Gram. La identificación de especie se alcanza con las pruebas bioquímicas; otros métodos de diagnóstico confirmatorios se basan en ensayos moleculares a través de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos⁵.

En las últimas décadas han aumentado los reportes de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a penicilina, fluoroquinolonas, sulfonamidas, tetraciclina, macrólidos, y más recientemente, a cefalosporinas y azitromicina, por sí solas o combinadas⁵. Tal panorama ha generado preocupación a nivel mundial, debido al aumento de casos de gonorrea asociados a cepas multirresistentes.

En Chile, el Laboratorio de Agentes de Infecciones de Transmisión Sexual de la Sección Bacteriología del Instituto de Salud Pública (ISP) condujo, desde el 2010 hasta el 2018, una vigilancia de la resistencia antimicrobiana a las cepas de *N. gonorrhoeae* enviadas por los laboratorios públicos y privados de la red asistencial del país. Este programa realiza actualmente dicha vigilancia epidemiológica, de acuerdo con lo indicado en el Decreto Supremo N° 7/2019, artículo 5°: Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria.

A través de esta estrategia se logró detectar 12.457 cepas de *N. gonorrhoeae* a nivel nacional y demostrar la total susceptibilidad *in vitro* a ceftriaxona y cefixima en las cepas confirmadas; sin embargo, azitromicina mostró una disminución en su actividad *in vitro*. Asimismo, la sensibilidad a tetraciclina se redujo. Por otro lado, se pudo com-

probar un aumento de la resistencia antimicrobiana a penicilina G y a ciprofloxacina en los ocho años de análisis. Ante lo cual, resulta muy importante evaluar en forma permanente la sensibilidad de las cepas aisladas, luego de llevar a cabo un diagnóstico acertado. Así, se pretende evitar la diseminación de la bacteria, especialmente en los casos asintomáticos, prescribir un buen tratamiento e implementar campañas de salud en la población, mientras se avanza en comprender el mecanismo molecular y las interacciones metabólicas e inmunológicas que determinan una infección, con miras a diseñar una vacuna efectiva.

Generalidades de *Neisseria gonorrhoeae*

La gonorrea fue reconocida en el siglo II a.C. por Galeno. También se encontraron referencias de esta infección en antiguos testamentos y en historias escritas por varias culturas. Sin embargo, Albert Neisser logró identificar la bacteria y diferenciar esta enfermedad de la sífilis en 1879, a mediados del siglo XIX⁷. Desde ese momento a la actualidad, la taxonomía de *N. gonorrhoeae* ha sido un gran debate científico, sufriendo varias reorganizaciones en el tiempo desde que Stackebrandt y cols. (1988), a través de la hibridación de [ARN-r]ARN ADN-ribosómico, de ADN-ADN y la secuenciación de 16S ARNr, lograron ubicarla en la clase β -proteobacteria y asignarle un orden y familia propia diferenciándolas de γ -proteobacterias donde prevalece otros órdenes y familias como Pseudomonas y Moraxella (Tabla 1).

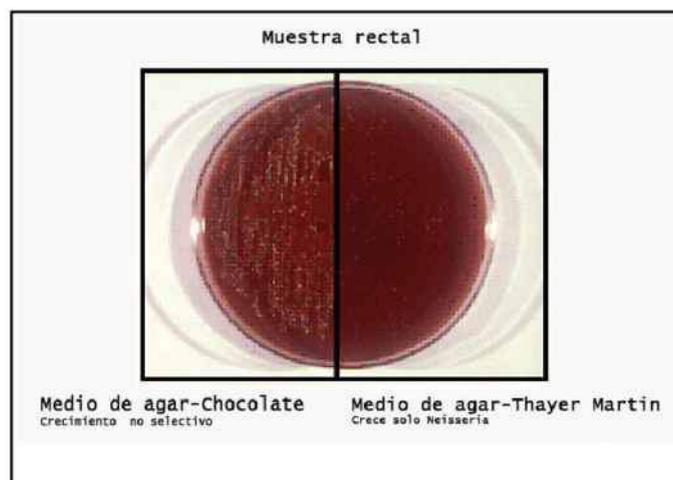
>> Tabla 1. Taxonomía de *Neisseria gonorrhoeae*

Tabla 1. Taxonomía de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>			
Reino	Bacteria		
Filo	Proteobacteria		
Clase	γ -Proteobacterias	β -Proteobacterias	
Orden	Pseudomonadales	Neisseriales	
Familia	Pseudomonadaceae	Moraxellaceae	Neisseriaceae
Género	Pseudomonas	Moraxella	Neisseria
Especie	<i>P. aeruginosa</i>	<i>M. lacunata</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo

Gram negativo—la tinción de Gram directo del fluido purulento permite visualizar diplococos intracelulares dispuestos en “granos de café”— de lento crecimiento y difícil de cultivar. El medio de cultivo agar chocolate o GC adicionado, es el medio enriquecido más útil para el cultivo de esta bacteria, mientras que el medio de cultivo Thayer-Martin es el medio selectivo de elección para el aislamiento de la bacteria cuando se trabajan muestras clínicas con microbiota acompañante⁷. El medio de Thayer Martin contiene vancomicina, nistatina, colistina y trimetoprim que inhibe el crecimiento de la microbiota normal (especies grampositivas, gramnegativas y hongos), pero permite el crecimiento de *N. gonorrhoeae*³. El tamaño celular oscila entre 0,6 y 1 μm , siendo su promedio de 0,8 μm de diámetro; bajo el microscopio de luz se visualizan dentro de los neutrófilos polimorfonucleares⁸. Generalmente crecen a temperatura de 35°C a 37°C en una atmosfera de CO₂ al 5% (Figura 1).

>> **Figura 1.** Colonias de *Neisseria gonorrhoeae* tomada de una muestra rectal que crece en agar-Chocolate no selectivo y en agar-Thayer Martin que solo selecciona *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Fuentes: Modificado de Principios de Microbiología Médica III Edición, 2017.



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

También es reconocido por ser un microorganismo fastidioso, tener un cromosoma circular cuyo genoma tiene una longitud de 2,14 Mbp con un contenido de GC 52,4% y 2.179 proteínas. Esta bacteria es catalasa y oxidasa positiva, sensible a ácidos grasos. La bacteria no crece en ausencia del aminoácido cisteína, pudiendo obtener energía del piruvato y lactato. Estos microorganismos aerobios, capnofilios, son inmóviles, no tienen cápsula, no forman esporas, no son ácido-resistente.

Habitat

El ser humano es el único hospedero natural de esta bacteria, siendo la edad más frecuente de cultivarla entre los 15 a 24 años. Los portadores pueden ser tanto sintomáticos como asintomáticos; en especial, las mujeres no presentan síntomas y la transmisión es por coito heterosexual u homosexual⁹.

Crece en la superficie húmeda de las mucosas incluyendo el cérvix, útero, y trompas de Falopio en las mujeres, sí como en la uretra masculina¹¹. Sin embargo, también puede encontrarse en la boca, faringe, ano¹² y su aparición es menos frecuente en articulaciones, causando artritis gonocócica, (artritis séptica) que generalmente se detecta en pacientes inmunodeprimidos o con infección por VIH/SIDA¹³. Las mujeres que tengan gonorrea sin tratar pueden transmitirle estas bacterias al bebé durante el parto causando la conjuntivitis gonocócica (oftalmía neonatal)¹⁴.

Patogénesis y factores de virulencia en *Neisseria gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae presenta el fenómeno biológico conocido como variación de fase, el cual consiste en que las cepas carentes de pilis (no patógenas) pueden expresarlos o incluso modificarlos, variando su composición antigénica, lo que le permite evadir, en parte, la respuesta inmune del hospedero¹⁵.

El gonococo puede infectar a células cilia-

das y no ciliadas. Se ha demostrado que la infección gonocócica ocurre en dos fases. Primero la adhesión a la mucosa y luego la invasión de la célula epitelial. En la etapa inicial de la adhesión sucede la primera interacción interviniendo factores como: carga negativa de superficies (bacteria y célula hospedera), pH e interacciones hidrofóbicas, siendo las más importantes la adhesión del microbio invasor a un receptor sobre la célula hospedera. Los pili, junto a las proteínas Opa, permiten la adhesión a los receptores (CD46, CD66, integrinas) que se encuentran en la superficie epitelial¹⁶. Existen también, receptores específicos únicos en su tipo, como los ubicados en enterocitos o células uroepiteliales humanas; uno de estos receptores es el GD, gangliósido que interactúa con las adhesinas (fimbrias o pilis)³. La invasión al hospedero comienza atravesando la célula epitelial, al interior de vacuolas, para acceder a la matrix subepitelial. La bacteria tiene un sistema de secreción que inyecta múltiples proteínas al interior de la célula hospedera. Algunas de éstas ocasionan un reacomodo en el citoesquelético y reacciones en cadena, que permite engullir a la bacteria. Dentro del citosol, las bacterias lisan la membrana vacuolar, escapan y se diseminan. Una proteína de la superficie de la bacteria se une a la superficie celular del hospedero e induce su propia endocitosis. Dentro de la célula, algunas escapan, mientras que otras se multiplican en el fagosoma donde el gonococo usualmente se localiza, causando una intensa reacción inflamatoria¹⁷.

Características interesantes de esta bacteria son las numerosas estructuras superficiales (Pili, Opa, LOS), que desempeñan una función esencial en el proceso infeccioso. Sin embargo, la bacteria en su totalidad es importante por su virulencia y efectos biológicos (Tabla 2, Figura 2).

>>> DIAGNÓSTICO

Existe una variedad de bacterias que se transmiten por contacto sexual. No todas las infecciones de transmisión sexual tienen cura; la gonorrea sí es curable. Esta infección bacteriana tiene un período de incubación de 2 a 5 días (extremos 1-

7)⁴. Cuando el ser humano presenta síntomas, la identificación de la gonorrea se logra mediante la obtención de la muestra en hisopos (rayón o dacrón) estériles, a partir de sitios expuestos durante el contacto sexual como el tracto genital, uretra, recto y orofaringe en el hombre, mientras que en la mujer la muestra se obtiene de las glándulas de Bartolino, trompas de Falopio, endometrio, sangre, líquido articular y lesiones de la piel; también se puede realizar una muestra no invasiva como la orina⁵ en ambos sexos.

>> Tabla 2. Factores de virulencia en *Neisseria gonorrhoeae*

Factor de virulencia	Efecto biológico
Fimbrias (pili)	Proteína que interviene en la adhesión inicial a las células humanas (ej., epitelio vaginal, trompa de Falopio y cavidad oral) e interfiere en la muerte producida por los neutrófilos.
Porina PorA/PorB	Proteína que facilita la supervivencia intracelular al evitar la fusión de las fagolisosomas en los neutrófilos.
Proteína Opa	Proteína de opacidad que interviene en la adhesión firme a las células eucariotas.

Proteína RmP	Proteína de reducción modificable que protege a otros antígenos de superficie (proteína Por, LOS) de los anticuerpos bactericidas.
Proteína H.8	Epítomos que reaccionan con el anticuerpo monoclonal H.8. ¹¹
Proteasa IgA1	Destruye la inmunoglobulina A1.
F β -lactamasa	Hidroliza el anillo β -lactámico de la penicilina.
Proteína Fbp	Proteína de unión al hierro, se expresa cuando el suministro disponible de hierro es limitado.
LOS	Componente endotóxico de las células bacteriana, interviene en la adhesión bacteria-bacteria, (formación de microcolonias); provoca la respuesta inflamatoria y desencadena la liberación de FNT- α .
Plásmido	Confieren resistencia a antimicrobianos, genes estructurales TEM-1 para las β -lactamasas

Su transporte debe ser en hisopos húmedos; para su recuperación, la temperatura debe estar entre 35° a 37°C, la atmósfera debe contener CO₂ y humedad, el medio de cultivo debe ser suplementado (agar chocolate o GC), el tiempo de cultivo normalmente es de 48 h, pero se recomienda subcultivo cada 18 a 24 h para mayor viabilidad. El almacenamiento de una cepa puede ser congelándola en un medio de tripticasa soya con glicerol 15% que se suspende en nitrógeno líquido,

 **BD Vacutainer®**

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:
Su interés y nuestro compromiso

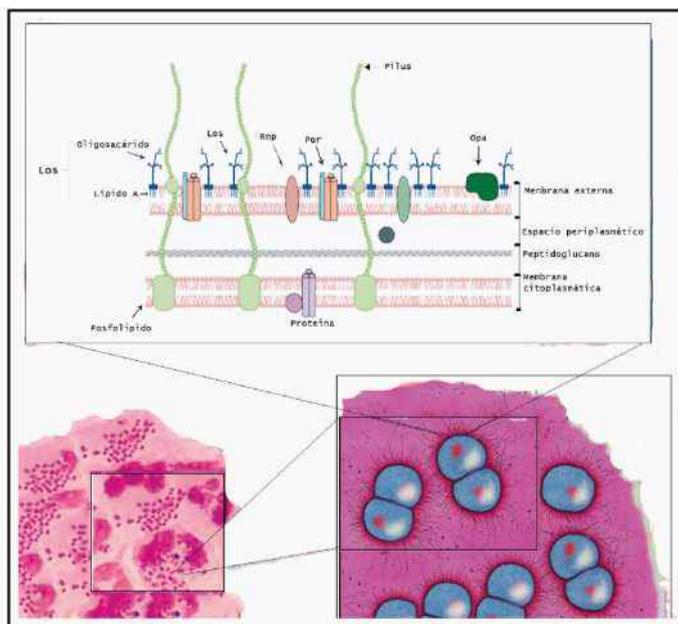


Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)
o escribanos a: vacutainer@bd.com



o puede mantenerse en un congelador a -70°C porque las cepas sobreviven un tiempo corto a menor temperatura¹⁸.

>> **Figura 2.** Esquema de la estructura patológica de *N. gonorrhoeae* macro y microscópica. Fuente: Propia.



Para realizar un correcto diagnóstico de esta cepa, ya recuperada en un medio de cultivo no selectivo, se procede a efectuar un subcultivo en medio selectivo, para obtener un cultivo puro, y colonias individuales. Una orientación diagnóstica rápida se logra al realizar una tinción Gram, o una tinción simple con azul de metileno¹⁹; para confirmar el diagnóstico se efectúan pruebas bioquímicas como la reacción oxidasa, reacción de superoxol 4+/catalasa, resistencia a colistina, prueba de reducción a nitrato, prueba de producción de polisacárido, prueba de producción de ácido y prueba enzima-sustrato. Sin embargo, en la actualidad se ocupa un método de análisis genómico que resulta ser más certero, llamado prueba de amplificación de ácidos nucleico (NAAT)²⁰.

Tinción de Gram o azul de metileno: Este método generalmente se utiliza para describir la morfología de los diplococos encontrados al interior del macrófago los que pueden adoptar la morfología de células en granos de café.

Prueba de oxidasa: En este método se

utiliza el reactivo de Kovac (solución 1% de N, N', N'-tetrametil- p- dihidroclorofenilendiamina) para detectar la presencia de citocromo C en la cadena respiratoria del microorganismo bacteriano y el resultado será positivo si se visualiza el color violeta.

Superoxol/catalasa: El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el reactivo clave; se diferencian ambos métodos por el porcentaje de H_2O_2 , superoxol utiliza H_2O_2 al 30% y catalasa al 3%. En ambos, *N. gonorrhoeae* reacciona de forma explosiva (producción de burbujas), en comparación a la mayoría de las otras especies de *Neisseria*.

Resistencia a colistina: Se usa un disco impregnado con 10 μg de colistina, en un medio de cultivo selectivo y se determina su sensibilidad al antimicrobiano a través de la medición del halo de inhibición alrededor del disco. Las cepas de *N. gonorrhoeae* son resistentes a colistina y crecerán sin problemas.

Prueba de reducción de nitrato: Se usa para reducir el nitrato (NO_3) a nitritos (NO_2) o nitrógeno gaseoso. Se utilizan tres reactivos: nitrato (A), α -naftilamina (B) y polvo de zinc. Si las bacterias son capaces de reducir el nitrato a nitrito son positivas por el cambio de color del medio debido a la producción de nitrito; por reacciones entre el reactivo A y B, más la reducción de nitrato a nitrito por la bacteria, se forma un color rojo, lo cual es una respuesta positiva en esta prueba. Para comprobar si las cepas son negativas, se debe agregar polvo de zinc después de la incubación de A y B; si cambia de color a rojo son negativas (el nitrato es reducido por el polvo de zinc).

Prueba de producción de polisacárido: Cuando el microorganismo crece en medio suplementado con sacarosa, se produce un polisacárido, parecido al almidón. Al adicionar una gota de yodo de Gram al cultivo, el medio se tiñe de color azul púrpura oscuro a café o negro. Si el cultivo no cambia de color se considera negativo siendo el caso de *N. gonorrhoeae*.



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

No es posible detectar polisacáridos en un medio que contiene sacarosa, por lo que se recomienda utilizar el medio base de triptona-soya.

Prueba de producción de ácido: Esta prueba detecta la producción de ácido a partir de glucosa, maltosa, lactosa y sacarosa. *Neisseria gonorrhoeae* sólo produce ácido a partir de la glucosa; se recomienda comparar los resultados con otras cepas (*N. meningitidis*, *N. lactamica* y *M. catarrhalis*, *N. cinerea*), porque suelen presentarse falsos positivos.

Prueba enzima-substrato: Esta prueba cromogénica detecta enzimas (β -galactosidasa, γ -glutamylaminopeptidasa e hidroxiprolil-aminopeptidasa), cambiando de color si están presentes o no; *N. gonorrhoeae* sólo produce hidroxiprolil-aminopeptidasa. La combinación de estas pruebas permite identificar de manera efectiva a *N. gonorrhoeae* como se muestra en la Figura 3.

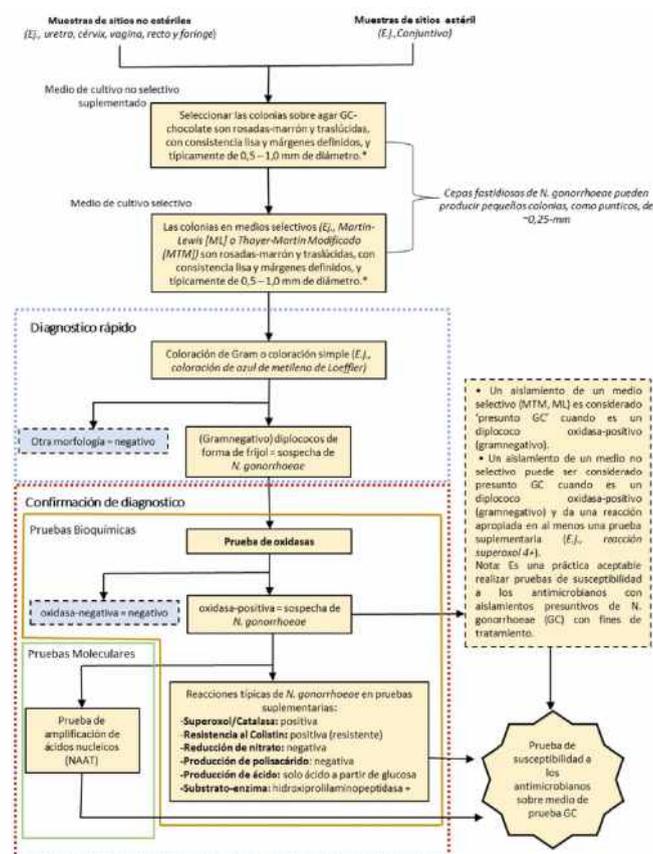
Prueba de amplificación de ácidos nucleicos: La prueba de ácido nucleico o NAAT es un término genérico que se refiere a todas las pruebas moleculares usadas para detectar y amplificar material genómico (ARN o ADN), característico de *N. gonorrhoeae* y permite descartar a otros microorganismos.

Mecanismos de resistencia a antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos se debe, en gran parte, a la modificación de la estructura celular, la permeabilidad del antimicrobiano en el patógeno o a procesos de intercambio de información genética. Todos estos procesos han optimizado los mecanismos moleculares para evitar el biocida terapéutico²¹, y así persistir en la población humana. Estos mecanismos moleculares de resistencia a los antimicrobianos pueden suceder de las siguientes formas:

Mutación del receptor: Si el (receptor) sitio blanco cambia tras una mutación, impide la vinculación del fármaco.

Figura 3. Diagrama de flujo de diagnóstico rápido y confirmación diagnóstico de gonorrea (IT-S). Identificación de *N. gonorrhoeae*, a través de técnicas bioquímicas y moleculares. Fuente: Modificado del Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo. OMS, 2004.



Modificación del antimicrobiano: Las cepas resistentes producen una enzima que modifica la molécula del fármaco.

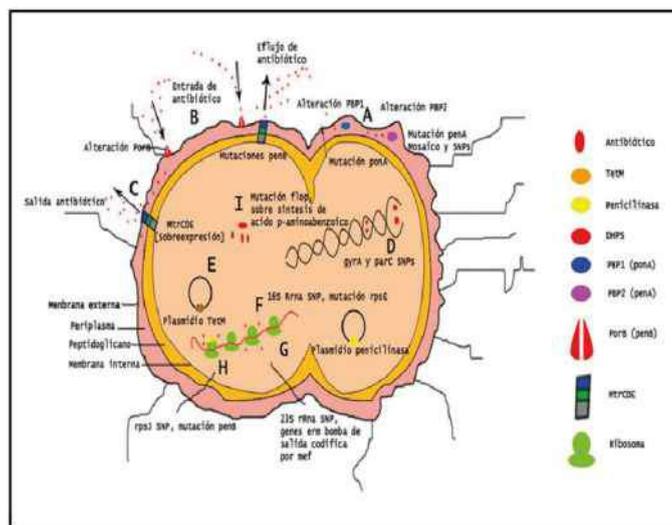
Impermeabilidad de la bacteria: La bacteria cierra sus poros. El antimicrobiano no puede penetrar.

Expulsión del antimicrobiano: Algunas bacterias son capaces de rechazar los antimicrobianos por expulsión fuera de la célula.

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo resistente y genéticamente diverso, capaz de captar ADN en todas las etapas de su ciclo de vida desde otras cepas de gonococo, así como de bacterias de otros géneros. Esta bacteria puede

hacerse resistente a los agentes antimicrobianos por mecanismos que incluyen la destrucción del fármaco mediante enzimas; modificación o protección del receptor; salida de agentes antimicrobianos y disminución de la afluencia de agentes antimicrobianos. La resistencia puede surgir a través de mutaciones espontáneas en diferentes genes cromosómicos, la absorción de ADN mutado mediante transformación o mediante mecanismos conjugativos mediados por plásmidos²². Una variedad de mecanismos de resistencia, suele estar presente en una sola célula gonocócica (Figura 4) y una combinación de genes, junto con mutaciones dentro un gen específico²³.

>> **Figura 4.** Mecanismos de resistencia a antimicrobianos en aislados de *N. gonorrhoeae*. A. b-LACTÁMICOS, CEFALOSPORINA; Mutaciones en proteínas de unión a penicilina (PBP1 y PBP2). B. b-LACTÁMICOS, CEFALOSPORINA, TETRACICLINAS; Mutaciones en penB, que codifican una proteína importante de la membrana externa. C. b-LACTÁMICOS, CEFALOSPORINA, TETRACICLINAS, MACROLIDOS; Las mutaciones en mtrR, que codifica la proteína represora MtrR, provocan una sobreexpresión que aumenta la salida de antimicrobianos. D. FLUORO-QUINOLONAS; Mutaciones en la ADN girasa (gyrA) y la topoisomerasa (parC) que reducen la unión a estas enzimas. E. b-LACTÁMICOS; Penicilinas codificada por plásmido que hidroliza el anillo b-lactámico. F. ESPECTINOMICINA; Una mutación de SNP y rpsE de ARNr 16S inhibe la unión a la diana ribosómica. G. metilasas de ARNr en 23S. El ARNr compromete la unión. La sobreexpresión de la bomba de salida MtrCDE y/o las bombas de salida codificadas por mef y macAB aumentan la salida del antimicrobiano. H. TETRACICLINAS; Un SNP en rpsJ que codifica la proteína ribosómica y la proteína TetM inhibe la unión a la diana ribosómica. I. SULFANAMIDAS; Mutaciones en folP que codifica DHPS y la sobre síntesis del ácido p-aminobenzoico confieren resistencia. Fuente: Modificado de Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: will infections be untreatable in the future? Dillon J-A, Parti R, Thakur S. 2015.



Sulfamidas

Estos antimicrobianos funcionan compitiendo con ácido p-aminobenzoico (PABA) para la formación de la enzima dihidropteroato sintasa (DHPS). Son análogos para la síntesis del ácido para-aminobenzoico, que previene la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ADN. Mutaciones en *folP*, que codifica DHPS, reduce la afinidad de DHPS por las sulfonamidas^{23,24}. Los gonococos también pueden hiperproducir PABA superando la inhibición efecto de las sulfonamidas.

Hoy en día la resistencia de *N. gonorrhoeae* hacia este fármaco está muy avanzada y su uso terapéutico es poco habitual.

β -lactámicos

Son fármacos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Inhiben la transpeptidación en las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano, polímero esencial para la pared bacteriana. La alteración de la pared produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria por su modo de acción. Las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes están implicados en la resistencia antimicrobiana. Estos fármacos ocupan las proteínas de unión (PBP) de *N. gonorrhoeae*, PBP1 (ponA) y PBP2 (penA) que catalizan los enlaces cruzados de péptidos entre hebras de glucanos adyacentes de peptidoglicano,

siendo PBP2 el objetivo principal en *N. gonorrhoeae*. Diferentes mutaciones puntuales en PBP2 reducen su tasa de acilación por β -lactámicos, lo que resulta en una menor susceptibilidad. Los aislados con mutaciones en *penA* se caracterizan por la inserción de residuos y también pueden portar varias mutaciones adicionales en la región carboxilo terminal de la proteína^{24,25}.

Aminoglucósidos

Son compuestos policatiónicos que contienen un aminociclitol con aminoazúcares cíclicos ligados por enlaces glicosídicos. Se unen a los ribosomas bacterianos (fracción 30S), ocasionando la producción de proteínas defectuosas, o bien, la inhibición total de la síntesis proteica de la bacteria. Se ha registrado resistencia hacia espectinomicina y kanamicina, causada por mutaciones en el ARNr 16S y en la proteína ribosomal 30S S5²⁶. Una mutación en la proteína S5 puede conferir una resistencia de bajo nivel. Se ha descrito resistencia a aminoglucósidos en bacterias, incluyendo disminución de la absorción y acumulación de fármacos, modificación de la diana ribosómica, la salida del fármaco y la modificación enzimática del fármaco²⁷.

Tetraciclinas

Su estructura química comparte el mismo núcleo tetracíclico, las gliciliclinas (tigeciclina) que derivan de la minociclina por sustitución de un resto de glicina, y normalmente se recetan a pacientes alérgicos a penicilina. A diferencia de las penicilinas y aminoglucósidos, son en su mayoría bacteriostáticos a concentraciones que alcanzan en los tejidos humanos, pero actúan de forma similar a aminoglucósidos interfiriendo la síntesis proteica de los microorganismos susceptibles. Los niveles de resistencia a tetraciclina pueden desarrollarse debido a varias mutaciones en *mtrR*, así como por la sustitución de carga aminoácidos en *PorB*. Una mutación en la proteína ribosomal 30S S10 (*rpsJ*), involucrada en la unión de ARNr a ribosomas, modula la afinidad de tetraciclina por su sitio de unión de ARNr. Junto con mutaciones

en *mtrR* y *porB*, esta mutación causa una resistencia cromosómica de alto nivel a tetraciclina^{29,30}.

Quinolonas

Su estructura química básica común es 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, compuesta por dos anillos, uno de tipo piridona y otro aromático, que puede ser bencénico. La incorporación de un átomo de flúor origina las fluorquinolonas. La acción de las quinolonas interfiere con el metabolismo del ADN bacteriano por inhibición de dos enzimas, ADN girasa y topoisomerasa IV. Estas enzimas catalizan el superenrollamiento de la molécula de ADN; la ADN girasa se compone de subunidades GyrA y GyrB, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, respectivamente. La función de la topoisomerasa IV, codificada por *parC*, no se comprende bien. Existen mutaciones características puntuales dentro de la resistencia a las quinolonas en las regiones determinantes de los genes *gyrA* y *parC* que están asociadas con resistencia. En el gonocono se observan mutaciones en *gyrA* o con mutaciones tanto en *gyrA* como en *parC*³¹⁻³³.

Macrólidos/azálidas

Este grupo de antimicrobianos: eritromicina/azitromicina, entre otros, actúan uniéndose a la subunidad ribosómica 50S y logran inhibir el alargamiento de las cadenas peptídicas. Están compuestos por un anillo lactónico macrocíclico que puede tener 14, 15 o 16 átomos de carbono, al que se unen diversos desoxiazúcares, que provocan un efecto bacteriostático o bactericida. La salida del fármaco y/o modificación de la diana ribosomal están relacionadas con la resistencia bacteriana a estos fármacos, ya sea por modificación del ARNr 23S o mutaciones genéticas en 23S ARNr34. El flujo de salida de MtrC-MtrD-MtrE, regulado por el represor MtrR en el sistema de *N. gonorrhoeae* exporta macrólidos. El aumento de la salida puede ocurrir por delección o inactivación insercional del gen *mtrR* o el promotor *mtrR*. Otro eflujo de macrólidos es la bomba codificada por *mef* y se ha detectado en casos particulares, aunque su contribución a la resistencia a macrólidos gonocócicos

AUTORES

Gerardo Borrot

**AHORA
IgG CUANTITATIVO**

LABORATORIO
LE MOS

COVIDAR
Test de ELISA IgG



COVIDAR IgG

Enzimoinmunoensayo (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
www.cromoion.com
Tel: +54 11 4644-3205/06

sigue sin estar clara^{35,36}. Los genes *ermB*, *ermC* y *ermF*, son responsables de modificar la diana ribosomal gonocócica; su expresión varía por metilación de ARN 23S³⁷. Estos genes de metilasa están asociados con transposones conjugativos que facilitan la diseminación horizontal entre bacterias. Las mutaciones en la peptidiltransferasa del bucle del dominio V del ARNr 23S también confieren la resistencia gonocócica a macrólidos^{38,39}.

Vacunas

Las vacunas representan un hito fundamental en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas, con repercusión excepcional en la salud mundial. Su valor es incuestionable.

Si bien las vacunas se usan de manera rutinaria para prevenir las enfermedades por *Neisseria meningitidis*, no hay vacuna alguna disponible para *N. gonorrhoeae*. Esto se debe a impedimentos tales como: la restricción de afectar a un solo hospedador natural (humanos), la ausencia de correlato serológico de inmunidad definible que surja de un episodio de gonorrea y la extraordinaria capacidad para variar la composición de sus antígenos de superficie, tanto entre cepas como dentro de la misma cepa, a lo largo del tiempo. En especial, este último factor ha complicado los esfuerzos para estudiar la patogénesis gonocócica y las respuestas inmunitarias del hospedero. Sin embargo, el objetivo de crear una vacuna específica para esta infección está en proceso, reconociéndose cuatro antígenos de superficie diferentes (porina, proteínas OPA, pilu y estructura de los glicanos), considerados como dianas de vacunas, identificando la contribución a la infección, la evasión inmunitaria, y por qué deben considerarse en el desarrollo de vacunas⁴⁰. Estas investigaciones darán pie para la creación de vacunas inactivadas relacionadas a las proteínas de superficie.

La revista estadounidense *Clinical Infectious Diseases*, publicó un trabajo de investigación asegurando que la vacuna contra *N. meningitidis* grupo B en base a vesícula de la membrana externa

(MeNZB OMV), empleada en Nueva Zelanda para el control de un brote de enfermedad meningocócica, es capaz de provocar también anticuerpos contra *N. gonorrhoeae*. Esto nace de la observación experimental al inmunizar conejos con el componente OMV o con los otros tres antígenos recombinantes que componen la vacuna Bexsero™ (adhesina A de *Neisseria meningitidis* (NadA), proteína recombinante de unión al factor H [fHbp] –proteína recombinante de fusión NHBA).

Análisis bioinformático-posteriores evaluaron la similitud de los antígenos de MeNZB OMV y Bexsero™ con las proteínas gonocócicas. Los anticuerpos anti-gonocócicos inducidos por proteínas OMV similares a MeNZB, podrían explicar la disminución de gonorrea observada con anterioridad, después de la vacunación con MeNZB OMV en Nueva Zelanda. El alto nivel de anticuerpos NHBA anti-gonocócicos humanos generados por la vacunación con Bexsero™ puede proporcionar, también, una protección cruzada adicional contra la gonorrea¹¹.

Vigilancia de *Neisseria gonorrhoeae* en Chile

El Laboratorio de Agentes de Infecciones de Transmisión Sexual de la Sección Bacteriología del ISP, laboratorio nacional de referencia de bacterias de importancia clínica, realiza vigilancias epidemiológicas de acuerdo con lo indicado en el Decreto Supremo N° 7/2019 artículo 5°: “Notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria”, donde se detalla la lista de microorganismos que están sujetos a vigilancia y expone que la vigilancia deberá ser realizada en todos los establecimientos hospitalarios, públicos y privados, que efectúen aislamiento microbiano por sus propios medios o con el apoyo del ISP, de acuerdo a como lo dispone la norma técnica correspondiente.

Desde el 2010 hasta el 2018, este laboratorio tuvo la misión de llevar a cabo el Programa de Vigilancia de *N. gonorrhoeae* a nivel nacional, con el objetivo de caracterizar la infección en las regiones y registrar la resistencia a los antimicrobianos.

A su vez, el ISP forma parte de la Red Internacional GASP-LAC (*Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme in Latin America and the Caribbean*), cuyo objetivo es reforzar las redes de Salud Pública que investigan la emergencia de resistencia antimicrobiana en aislados de *N. gonorrhoeae* en América Latina y el Caribe, a través de la estandarización y control de calidad externo.

El Boletín de Vigilancia publicado por el ISP en diciembre de 2019⁴¹, confirmó 12.457 cepas de *N. gonorrhoeae*, registrando un aumento del número de cepas confirmadas, con especial incremento los dos últimos años del período evaluado.

El 89,7% de las cepas confirmadas durante el período provenían de pacientes de sexo masculino y 30,4% del grupo etario entre 20 y 24 años.

Más de la mitad de las cepas confirmadas (7.303 casos) procedían de la Región Metropolitana (58,6%), seguida de la Región del Biobío con 900 cepas confirmadas (7,22%), después la Región de Coquimbo con 774 y la Región de Los Lagos con 651 cepas confirmadas, equivalentes a 6,2 y 5,2%, respectivamente. Todas las demás regiones no superaron las 624 cepas confirmadas por el ISP y son inferiores a 5% (Tabla 3).

Tabla 3. Cepas de *Neisseria gonorrhoeae* en Chile 2010-2018

Región	Servicio de Salud	Total		%
Arica y Parinacota	Arica	519	532	4,2
	Privado	13		
Tarapacá	Iquique	363	438	3,5
	Privado	75		
Antofagasta	Antofagasta	357	624	5,0
	Privado	178		
	Otros	89		
Atacama	Atacama	48	75	0,6
	Privado	27		
Coquimbo	Coquimbo	677	774	6,2
	Privado	96		
	Otros	1		
Valparaíso	Aconcagua	20	579	4,6
	San Antonio	230		
	Viña del Mar	71		
	Privado	231		
	Otros	27		

Metropolitana	M. Central	167	7.303	58,7
	M. Norte	72		
	M. Occidente	53		
	M. Oriente	133		
	M. Sur	487		
	M. Sur oriente	483		
	Privado	5.769		
	Otros	139		
O'Higgins	Libertador B. O.	23	82	0,7
	Privado	59		
Maule	Maule	142	149	1,2
	Privado	7		
Bío Bío	Arauco	16	900	7,2
	Bío Bío	23		
	Concepción	383		
	Nuble	105		
	Talcahuano	214		
	Privado	158		
Otros	1			
Araucanía	A. Norte	3	176	1,4
	A. Sur	111		
	Privado	62		
Los Ríos	Valdivia	67	100	0,8
	Privado	33		
Los Lagos	Chiloé	75	651	5,2
	Osorno	122		
	Reloncaví	392		
	Privado	62		
Aisén	Aisén	50	50	0,4
	Magallanes	7		
Magallanes	Magallanes	7	9	0,1
	Privado	2		
Sin información		15	15	0,1
Total			12.457	100

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae*, ceftriaxona y cefixima presentaron 100% de actividad *in vitro* durante el período evaluado; sin embargo, azitromicina y tetraciclina mostraron una disminución en su acción. Penicilina presentó un aumento de la resistencia antimicrobiana desde 33 a 71% con una mayor frecuencia de CIM categorizada en 64 µg/mL en los ocho años de análisis, al igual que ciprofloxacina, para la cual se registró un aumento de la resistencia desde 31 a 56% con valores en su mayoría de CIM de 2 µg/mL durante el mismo período.

CONCLUSIÓN

Las infecciones gonocócicas han persistido históricamente asociadas a una alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Si no son tratadas correctamente, y a tiempo, pueden afectar la reproducción humana. La aplicación de un

solo antimicrobiano es poco recomendable para el tratamiento de la gonorrea, dada la alta prevalencia de cepas multirresistentes, por lo que se recomienda una combinación de fármacos, usualmente ceftriaxona y azitromicina.

Estos son motivos suficientes para desarrollar vacunas que nos protejan contra esta bacteria y, de paso, ayudarían e impulsarían el ahorro de antimicrobianos, lo que a su vez prolongaría la vida útil de los antimicrobianos autorizados, reducirían la inversión financiera y evitarían la evolución de otras enfermedades infecciosas o infertilidad, entre otras ventajas.

Dicho todo lo anterior es muy importante llevar a cabo un diagnóstico acertado para evitar la diseminación de este patógeno, especialmente en los casos asintomáticos, evaluar la sensibilidad *in vitro* de las cepas aisladas, prescribir un buen tratamiento e implementar campañas de salud en la población. Esto, a la espera de comprender el mecanismo molecular, interacciones metabólicas e inmunológicas que determinan los resultados de la infección y facilitar el diseño de una vacuna efectiva.

>>> REFERENCIAS

- 1.- Hsu K K, Rice P A, Lieberman J M. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Sara S. Long, ed. [Internet]. Elsevier; 2012. p. 741-8.e3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437727029001288>.
- 2.- Pardi G, Pérez M F, Pacheco A, Mata de Henning M. Algunas consideraciones sobre *Neisseria gonorrhoeae*. Acta Odontol Venez [Internet]. 2004; 42:122-7. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652004000200011&lng=es&nrm=iso.
- 3.- Murray P R, Rosenthal ken S, Pfaüer M A. Manual of Clinical Microbiology [Internet]. 5° Edición. Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, et al., editors. GEA Consultoría editorial, S.L.L. Washington, DC, USA: ASM Press; 2015. 311-21 p. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1128/9781555817381>.
- 4.- Thompson M L. Tratamiento de la gonorrea en adolescentes y adultos. Rev Chilena Infectol 2000; 17(2): 158-60. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-1018200000200012>.
- 5.- Hlatshwayo M, Reno H E L, Yarbrough M L. STI update: Testing, treatment, and emerging threats. Cleve Clin J Med [Internet]. 2019; 86(11): 733-40. doi:10.3949/ccjm.86a.18098.
- 6.- Frieden T R, Jaffe H W, Cono J, Richards C L, Lademarco M F. Treatment guidelines. The Pharmaceutical Journal [Internet]. 2014; 64(3): 62. Disponible en: <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/notice-board/treatmentguidelines/20065623.article>.
- 7.- Koneman E, Giovanniello O, Klajn D, Preciado M. Diagnóstico Microbiológico. Madrid, España 197 págs. 2008; 1385-403.
- 8.- García-Mendiola R, Aguilera-Arreola M G, Contreras-Rodríguez A. *Neisseria gonorrhoeae*. Rev Chilena Infectol. 2017; 34(3): 263-4. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000300010>.
- 9.- Cruz S, Marina O. Caracterización fenotípica y genotípica de aislamientos colombianos de *Neisseria gonorrhoeae*, recuperados a través del programa nacional de vigilancia por laboratorio, 2013-2014. Biology 2019. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/54432/>
- 10.- Williams A M, Weston E J, Gift T L, Torrone E. Increases in the estimated number of reported gonorrhoea cases among men who have sex with men: the role of testing. Sex Trans Dis. 2019; 46(11): 713-5. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001019.
- 11.- Semchenko E A, Tan A, Borrow R, Seib K L. The serogroup B Meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. Jorgensen JH, Carroll KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, et al., Clin Infect Dis 2019; 69(7): 1101-11. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1061>.
- 12.- Queirós C, da Costa J B. Oral transmission of sexually transmissible infections: a narrative review. Acta Médica Portuguesa [Internet]. 2019; 32(12): 776.

<https://doi.org/10.20344/amp.12191>.

13.- Tejeros García R, Muñoz Molineros J, Lacasa Díaz M J, Solís Cuesta F, Rivero A, Rodríguez López F de C, et al. Genococcal arthritis in an HIV positive patient]. *An Med Interna* 2003; 20(7): 389-91. PMID:12951980.

14.- CDC. La conjuntivitis en los recién nacidos. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/conjunctivitis/newborns-sp.html>

15.- Zúñiga M M. *Neisseria gonorrhoeae*: Un patógeno que impone grandes retos. *Revista Colombiana de Enfermería*. 2016; 5(5): 67-70 <https://doi.org/10.18270/rce.v5i5.1425>.

16.- Kenneth J R, Ray G. *Sherris Microbiología Médica*. [Internet]. 5° Edición. Hill MG, editor. México; 2011. 415 p. Disponible en : <http://ifssa.ddns.net/biblioteca/files/original/8330679743987ea4d48b74419346d18a.pdf>.

17.- Sosa Puente J. Estudio de la resistencia a los antimicrobianos y caracterización molecular en cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Cuba. Thesis 2002 (julio):130. doi:10.13140/RG.2.1.4714.0326.

18.- Ajello G, Bopp C, Elliott J, Facklam R, Knapp JS, Popovic T, et al. Manual de Laboratorio para la identificación y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la Salud Pública en el mundo

en

desarrollo. *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Transmisibles: Vigilancia y Respuesta [Internet]. 2004; 49-67. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68554>.

19.- Otero-Guerra L, Fernández-Blázquez A, Vazquez Valdés F. Diagnóstico rápido de las infecciones de transmisión sexual. *ELSEVIER*. 2017; 35(7): 444-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.004>.

20.- Hogan J, Kop J A, McDonough S. Nucleic acid probes and methods for detecting *Neisseria gonorrhoeae* [Internet]. Vol. 1. San Diego, CA (US); US 7,172,863 B1, 2007. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CA2031490A1/en>.

21.- Wilder C N. White Paper: The rise of multidrug-resistant strains and need for new therapeutic approaches. *ATCC Credible leads to incredible* [Internet]. 2019;8-11. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-newantibiotics-are-urgently-needed>.

22.- Teglia O. *Neisseria gonorrhoeae* en la era de la multiresistencia. *Rev Med Rosario* 2016; 82: 17-30. Disponible en : <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revi>

CASA BERMELLÓN



- sta/76356fTeglia *Neisseria gonorrhoeae* y multiresistencia.pdf
- 23.- Unemo M, Shafer W M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(3): 587-613. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-14>.
- 24.- Lewis D A. The gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex Trans Infect.* 2010 Nov 1; 86(6): 415-21. doi: 10.1136/sti.2010.042648.
- 25.- Palace S G, Wang Y, Rubin D H F, Welsh M A, Mortimer T D, Cole K, et al. RNA polymerase mutations cause cephalosporin resistance in clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *eLife* 2020 Feb 3; 9: 1-22. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.51407>.
- 26.- Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P. Spectinomycin resistance in *Neisseria spp.* Due to mutations in 16S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(5):1365-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.5.1365-1366.2000>.
- 27.- Vakulenko S B, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(3): 430-50. <https://dx.doi.org/10.1128/CMR.16.3.430-450.2003>.
- 28.- Dillon J-A, Parti R, Thakur S. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: will infections be untreatable in the future? *ResearchGate.* 2015; 35(January):5. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/272155974_Antibiotic_Resistance_in_Neisseria_gonorrhoeae_Will_Infections_be_Untreatable_in_the_Future.
- 29.- Hu M, Nandi S, Davies C, Nicholas R A. High-level chromosomally mediated tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* results from a point mutation in the *rpsJ* gene encoding ribosomal protein S10 in combination with the *mtrR* and *penB* resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Oct;49(10):4327-34. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4327-4334.2005>.
- 30.- Starnino S, Neri A, Stefanelli P, *Neisseria gonorrhoeae* Italian study group. Molecular analysis of tetracycline-resistant gonococci: rapid detection of resistant genotypes using a real-time PCR assay. *FEMS Microbiology Letters* 2008;286(1):16-23. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01244.x>
- 31.- Belland R J, Morrison S G, Ison C, Huang W M. *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of *gyrA* and *parC* in fluoroquinolone-resistant isolates. *Molecular Microbiol [Internet].* 1994;14(2):371-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb01297.x>.
- 32.- Mavroidi A, Tzouveleki L S, Tassios P T, Flemetakis A, Daniilidou M, Tzelepi E. Characterization of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones isolated in Greece from 1996 to 1999. *J Clin Microbiol* 2000 Sep; 38(9): 3489-91. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.9.3489-3491.2000>.
- 33.- Shultz T R, Tapsall J W, White P A. Correlation of in vitro susceptibilities to newer quinolones of naturally occurring quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains with changes in *gyrA* and *parC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(3): 734-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.734-738.2001>.
- 34.- Roberts M C. Update on macrolide-lincosamidestreptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Letters* 2008; 282(2): 147-59. doi:10.1111/j.1574-6968.2008.01145.x.
- 35.- Luna V A, Cousin S, Whittington W L H, Roberts M C. Identification of the conjugative *mef* gene in clinical *Acinetobacter junii* and *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(9): 2503-6. doi: 10.1128/AAC.44.9.2503-2506.2000.
- 36.- Cousin S, Whittington W L H, Roberts M C. Acquired macrolide resistance genes in pathogenic *Neisseria spp.* isolated between 1940 and 1987. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(12): 3877-80. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.12.3877-3880.2003>.
- 37.- Ng L-K, Martin I, Liu G, Bryden L. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):3020-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.3020-3025.2002>.
- 38.- Roberts M C, Chung W O, Roe D, Xia M, Marquez C, Borthagaray G, et al. Erythromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and oral commensal *Neisseria spp.* Carry known rRNA methylase genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6):1367-72. PMID:10348754.
- 39.- Alm R A, Lahiri S D, Kutschke A, Otterson L G, McLaughlin R E, Whiteaker J D, et al. Characterization of the novel DNA gyrase inhibitor AZD0914: low resistance potential and lack of cross-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(3): 1478-86. <https://doi.org/10.1128/AAC.04456-14>.
- 40.- Russell M W, Jerse A E, Gray-Owen S D. Progress toward a gonococcal vaccine: the way forward. *Front Immunol* 2019 Oct 15; 10(October): 1-18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02417>.
- 41.- Instituto de Salud Pública (ISP). Ministerio de Salud de Chile. Vigilancia de *Neisseria gonorrhoeae* Chile, 2010-2018. *Boletín de Vigilancia de Laboratorio* 2019; 9(12): 1-13. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletínGonorraea-27402020B_FINAL_web.pdf.



Conferencias Inaugurales

- El futuro del Laboratorio Bioquímico: Avances e Innovaciones.
- Edición Genética y Medicina Personalizada.
- Metabolómica y Terapia Génica.

Conferencias Generales

- Estrategias de Tratamiento Basadas en la Terapia Génica
- Genómica.
- Covid:
 - Vacunas
 - Diagnóstico de Laboratorio Complementario.
 - Complicaciones Post-Covid.
- Biobancos – Etica en Biobancos.
- Nuevas Tecnologías.
- Enfermedad Celíaca y Enfermedad Intestinal Inflamatoria Crónica.
- Hematología y Hemostasia.
- Microbiología – Microbiología y Bioinformática.
- El Laboratorio en la Enfermedad Cardiovascular.
- Función Renal.
- Intervalos de Referencia.
- Point of Care (POCT) – POCT y Emergentología.
- Enfermedades Desatendidas.
- Atención del Paciente y Evaluación de Riesgo del Paciente.
- Adecuación de la Demanda.

FECHA LÍMITE PARA EL ENVÍO DE COMUNICACIONES LIBRES: 4 DE OCTUBRE

Más información e inscripción en:
www.virtualab.org.ar



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

Web: 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

Web: 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

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 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/>

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

GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA Y HERRAMIENTAS PARA LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (711). Curso virtual

Fecha: Noviembre

Modalidad: Online

Info: www.ffyb.uba.ar

Mail: posgrado@ffyb.uba.ar

LABCLIN 2021 XV CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO . VIRTUAL

Fecha: 7 al 13 de Noviembre

Info: www.labclin2021.es

>>> PRESENCIALES NACIONALES

ExpoMedical 2020

Fecha: 2022

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

Modalidad: **REPROGRAMADO 2022**Email: info@expomedical.com.ar

Tel: 4791-8001

Web: expomedical.com.ar

Lugar: Brisbane Australia

Email: conference@aacb.asn.auWeb: <http://www.euromedlab2021munich.org/>**XXV CONGRESO COLABIOCLI**

Fecha: Marzo 30 al 2 de abril 2022

Lugar: León México

Mail: colabiocli2019.2021Bol@gmail.comweb: <https://colabiocli.com/xxv-congreso-latinoamericano-de-bioquimica-clinica/>**XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA**

Fecha: 2022

Lugar: La Rioja

Modalidad: **REPROGRAMADO 2022**Web: www.jornadasbioquimicasnoa.orgE-mail: jornadasbioqNOA2020@gmail.com**XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome**

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

Web: <https://www.emedevents.com/c/medical-conferences-2023/xxv-ifcc-eflm-worldlab-euromedlab-rome-2023>**CALILAB 2020**

Fecha: 2022

Lugar: Mar del Plata - Bs As

Modalidad: **REPROGRAMADA 2022**Web: www.calilab.fba.org.ar**>>> INTERNACIONALES****XII Congreso Internacional de Salud Pública:****Sindemias y retos de la Salud Pública**

Fecha: 11 y 12 de noviembre de 2021

Lugar: Medellín, Colombia

E-mail: congreso.saludpublica@udea.edu.coWeb: <http://saludpublica.udea.edu.co>**XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021**

Fecha: 28 de noviembre al 2 de diciembre de 2021

Lugar: Munich Alemania

Email: info@rwgroup.com.arAACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC
CONFERENCE

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
web: www.nextlab.com.ar

>>> GLYM SOFTWARE S.R.L

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

>>> JS Medicina Electrónica SRL

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

>>> IACA LABORATORIOS

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

>>> Laboratorio de Medicina

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

>>> Laboratorio Bacon

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

>>> MANLAB

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

>>> Meganalizar

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

>>> Montebio S.R.L.

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

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

Rawson 3150
B1610BAL Ricardo Rojas
Buenos Aires, Argentina
argentina.diagnostics@roche.com
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
Web: 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
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

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

Luminiscencia

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

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

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Roche Diagnostics Argentina

GLYM SOFTWARE S.R.L

Avan Tecnologias IVD

Coya Sistemas S.R.L

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

.

BG. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A

CASA BERMELLÓN



 bermelloncasadevinos www.bermellon.ar

Descubrí Mendoza

BUSCA NUEVOS CLIENTES POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

PARA MÁS INFO



261 681-6777



ventas@revistabioanalysis.com



www.revistabioanalysis.com

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalysis.com