

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalisis.com

Año 18 - N° 121

Enero 2022



Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico

Crisis hipertensivas: caracterización clínico-epidemiológica estratificación de riesgo cardiovascular

Utilidad de los algoritmos de priorización de variantes con significado clínico desconocido en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Efectividad del test de sangre oculta en heces por Inmunohistoquímica para el tamizaje de lesiones Colónicas: serie de casos



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
Linked Roche Argentina



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 año comienza y lo acompañan miles de ilusiones. Muchos inician sus merecidas vacaciones, otros continúan su tarea. Sin embargo, la esperanza que nos invade es la misma. Nuestro anhelo es seguir acompañándolos mes a mes con toda la actualidad científica.

En nuestra nota de portada un artículo de la Unidad de Nefrología del Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” sobre síndrome urémico hemolítico. También del mismo equipo de investigadores, una nota sobre evolución de compromiso renal observado en pacientes internados por COVID-19.

Además, encontrarán en nuestras páginas una investigación sobre la importancia del control de la hipertensión arterial frente a la evolución del riesgo cardiovascular.

Presentamos una revisión sobre las guías de clasificación clínica de variantes genéticas de cáncer de mama y de ovario enfocados en la utilidad de los algoritmos de priorización de variantes poco conocidas.

En nuestro caso clínico del mes, un estudio sobre la efectividad del test inmunohistoquímico de sangre oculta en materia fecal en el diagnóstico temprano y prevención de lesiones colorrectales malignas.

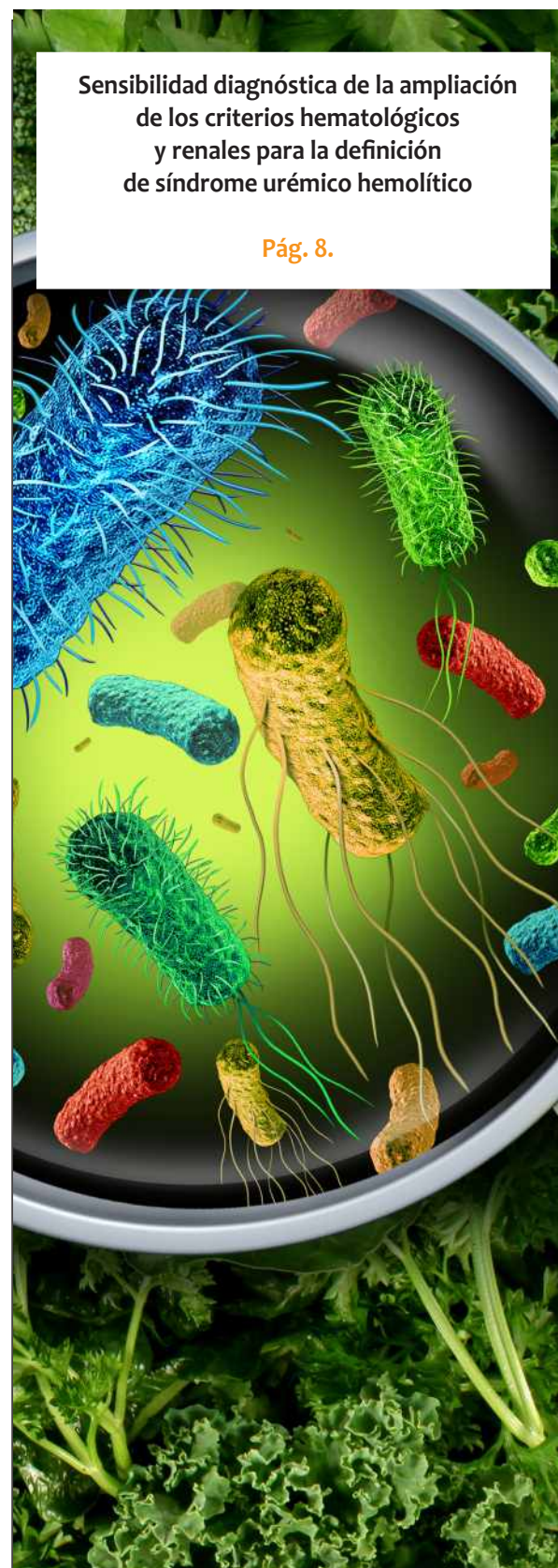
Solo nos queda decir... ¡Feliz inicio de 2022 y felices vacaciones!

“En el estudio no existe la saciedad” (Erasmus de Rotterdam)

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

**Sensibilidad diagnóstica de la ampliación
de los criterios hematológicos
y renales para la definición
de síndrome urémico hemolítico**

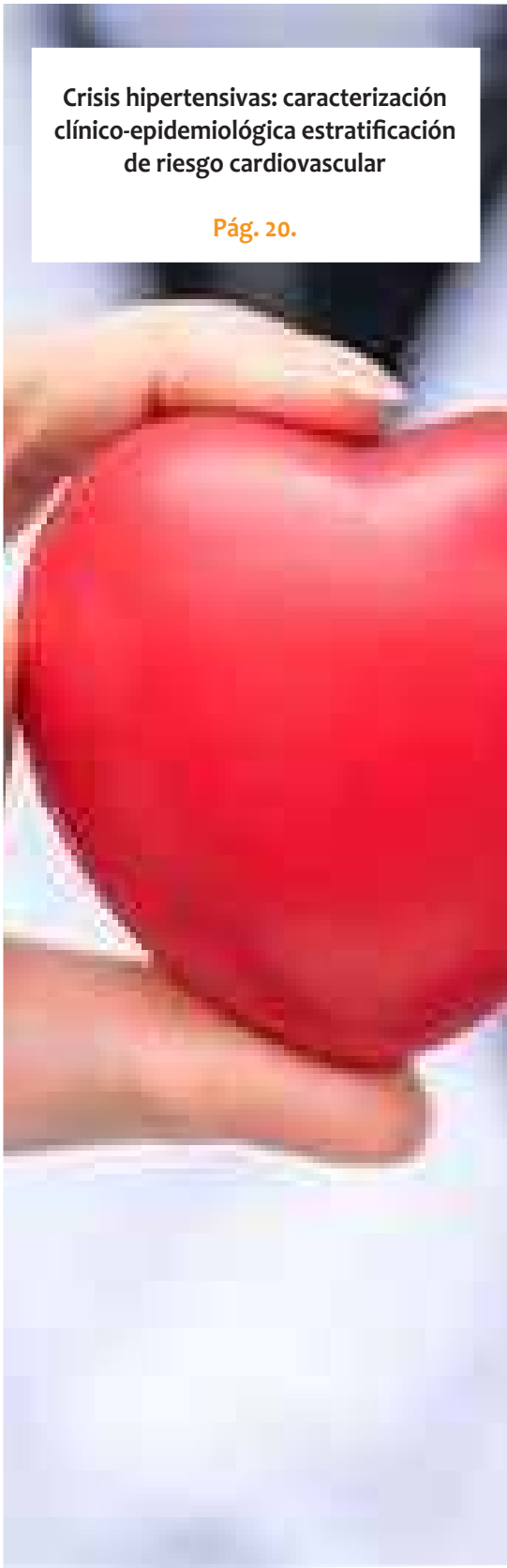
Pág. 8.



>> **Pág 56.** Evolución en el corto plazo
del compromiso renal en niños con
enfermedad por el coronavirus 2019

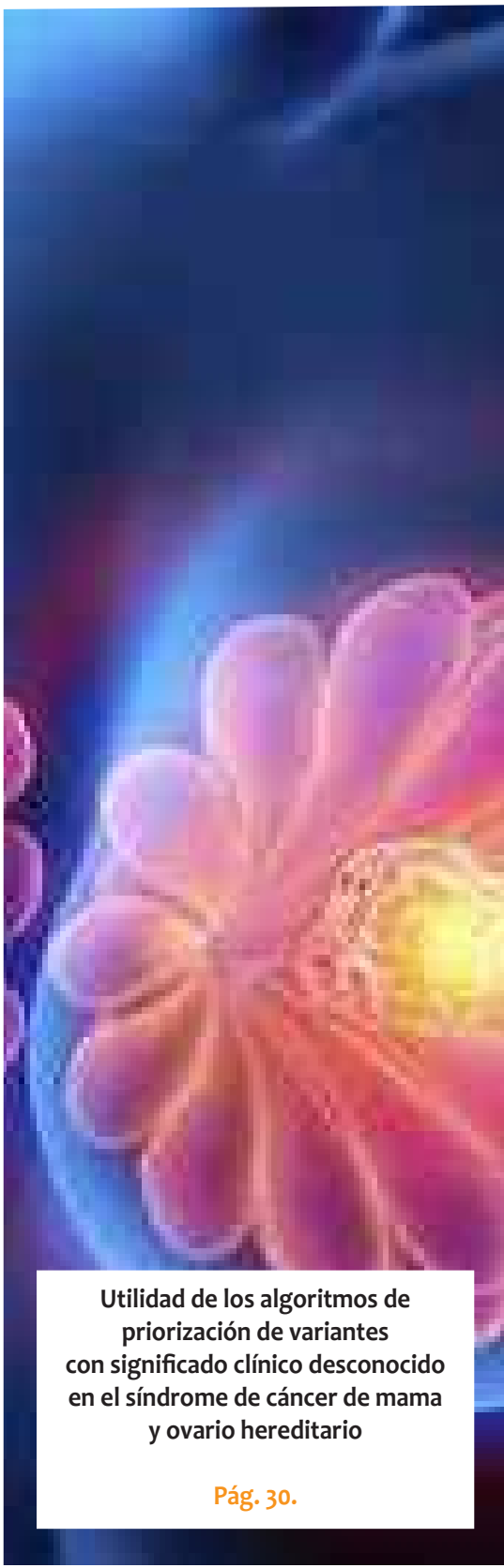
Formación de Posgrado. **Pág 66 <<**

BioAgenda // Empresas. **Pág 68 <<**



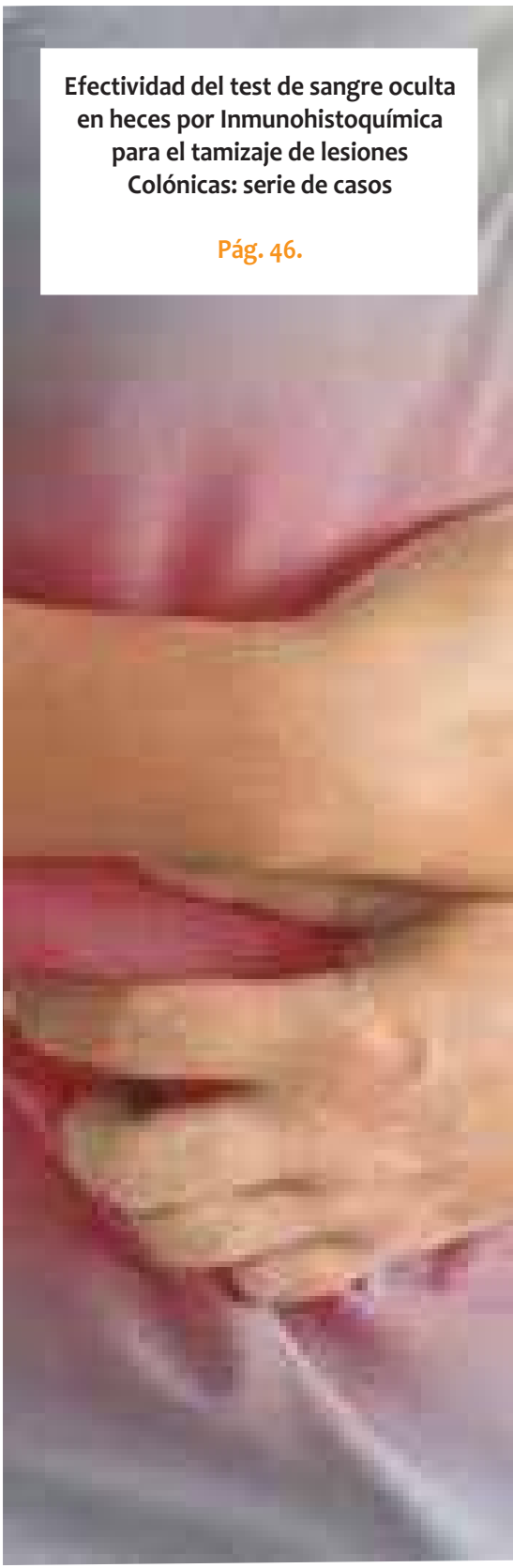
Crisis hipertensivas: caracterización
clínico-epidemiológica estratificación
de riesgo cardiovascular

Pág. 20.



Utilidad de los algoritmos de
priorización de variantes
con significado clínico desconocido
en el síndrome de cáncer de mama
y ovario hereditario

Pág. 30.



Efectividad del test de sangre oculta
en heces por Inmunohistoquímica
para el tamizaje de lesiones
Colónicas: serie de casos

Pág. 46.

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***





Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico

>>> El síndrome urémico hemolítico se presenta luego de un episodio de diarrea, habitualmente con sangre y la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo. En el presente estudio, el objetivo fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de las tres definiciones más utilizadas.

>>> AUTORES

Dr. Alejandro Balestraccia, Dra. Luciana Meni Battagliaa, Dr. Ismael Toledoa, Dra. Sandra M. Martina, Dra. Iris Puyola, Dra. Laura Beaudoina y Dra. Natalia L. Robledoa

Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

>>> CORRESPONDENCIA

abalestracci@yahoo.com.ar

Fuente: Arch Argent Pediatr 2021;119(4):238-244.
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.238>

>>> RESUMEN

Introducción. La definición habitual de síndrome urémico hemolítico causado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SUH) se basa

en la presencia de anemia, plaquetopenia y elevación de los niveles séricos de creatinina, acompañadas o no de proteinuria y/o hematuria. La definición estricta solo acepta como criterio renal el aumento de la creatinina sérica. La definición amplia mantiene criterios renales flexibles, aunque reemplaza la anemia por hemólisis y acepta la caída brusca del recuento plaquetario como indicador de consumo plaquetario.

El objetivo de este estudio fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de dichas definiciones en pacientes con STEC-SUH como diagnóstico de egreso hospitalario.

Población y métodos. Revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con SUH. Se calculó la sensibilidad y el valor predictivo positivo con sus intervalos de confianza 95 % (IC95 %) de las tres definiciones en función del diagnóstico de egreso de STEC-SUH (diagnóstico de referencia).

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.



NextLAB®

SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrix 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

Se utilizó la prueba de McNemar.

Resultados. De 208 pacientes, 107 (51,4 %) fueron identificados con la definición estricta, 133 (63,9 %) con la habitual; y 199, con la amplia (95,6 %). La sensibilidad resultó menor para la definición estricta (51,4 %; IC 95 %: 44,8-58,3), intermedia para la habitual (63,9 %; IC 95 %: 56,9-70,4) y mayor para la amplia (95,6 %; IC 95 %: 91,6-97,8); ($p < 0,001$).

Conclusión. Las distintas definiciones de STEC-SUH presentaron diferencias significativas en la sensibilidad diagnóstica. Dado que la definición amplia alcanzó una sensibilidad superior al 95 %, su uso generalizado podría disminuir la demora diagnóstica.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, trombocitopenia, lesión renal aguda, diagnóstico.

>>> INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico mediado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SUH) se presenta luego de un episodio de diarrea, habitualmente con sangre, y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo.^{1,2} Afecta en forma predominante a niños menores de cinco años, el compromiso renal está presente en todos los pacientes y también puede haber manifestaciones extrarrenales.¹ La mortalidad en la etapa aguda es del 3 %, principalmente por compromiso neurológico, y un tercio presenta secuelas alejadas, sobre todo renales.^{3,4} En Argentina, el SUH es una de las principales causas de lesión renal aguda y de trasplante renal en pediatría, y constituye un problema crítico para la salud pública con alto impacto social, sanitario y económico.^{3,5} Los registros oficiales muestran que es una enfermedad endémica, con la mayor incidencia en el mundo. El promedio de casos por año entre 2014 y 2018 fue de 337, y la incidencia en el año 2019 fue de 6,23 casos cada 100 000 menores de cinco años.⁶

La definición ideal de caso debería ser aquella que maximiza la inclusión de pacientes con STEC-SUH y minimiza la inclusión de quienes no lo tienen; sin embargo, si se tiene en cuenta la incidencia elevada en Argentina, la ausencia de tratamiento específico y la morbilidad también

elevada, una definición muy sensible permitiría optimizar el manejo clínico temprano y realizar intervenciones para reducir la diseminación bacteriana.⁷ Existen varias definiciones aceptadas,⁷⁻¹² con diferencias en algunos de sus criterios, pero aún no se ha determinado cómo afectan la capacidad diagnóstica a nivel local. El objetivo de este estudio fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de las tres definiciones más utilizadas en pacientes con diagnóstico de egreso hospitalario de STEC-SUH.

>>> POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional analítico y transversal. La población de estudio estuvo conformada por las historias clínicas de los pacientes internados consecutivamente en un hospital pediátrico entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2019 que reunían los siguientes criterios: diagnóstico de egreso hospitalario de SUH y edad menor de 18 años. Los criterios de exclusión fueron: historias clínicas con datos insuficientes y SUH atípico confirmado o sospechado, asociado a enfermedades sistémicas y/o a fármacos.

Las definiciones de caso de STEC-SUH incluyen tres dominios: renal, anemia y trombocitopenia.⁷⁻¹² En este estudio se considera el diagnóstico de egreso hospitalario como estándar de referencia y las definiciones a evaluar se denominaron: a) definición habitual, correspondió a la más utilizada,^{8,9} b) definición estricta, aquella con criterios más rígidos,^{7, 10, 11} y c) definición amplia, basada en criterios más flexibles¹² (Tabla 1).

>>> **Tabla 1.** Criterios diagnósticos de las tres definiciones alternativas de síndrome urémico hemolítico

Definición	Criterio para anemia	Criterio para compromiso renal	Criterio para trombocitopenia
Estricta 7,10,11	Hematocrito < 30 % con esquistocitos y/o LDH elevada	Creatinina sérica > límite normal para la edad	< 150 000/mm ³
Habitual 8,9	Hematocrito < 30 % con esquistocitos y/o LDH elevada	Creatinina sérica > límite normal para la edad y/o hematuria y/o proteinuria	< 150 000/mm ³
Amplia 12	Hemólisis mecánica (esquistocitos y/o LDH elevada)	Creatinina sérica mayor al límite normal para la edad y/o hematuria y/o proteinuria	< 150 000/mm ³ o caída súbita > 50 %
LDH: enzima lactato-deshidrogenasa.			

Las variables evaluadas fueron la duración de la fase prodrómica, la presencia de diarrea acuosa o sanguinolenta, la edad y el sexo. Se registraron los siguientes parámetros de laboratorio en el momento en que fue consignado el diagnóstico de SUH en la historia clínica: hematocrito, recuento de plaquetas, presencia de esquistocitos, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y de creatinina, hematuria y/o proteinuria. En los pacientes sin análisis de orina, se consignó si existía anuria, y en los que, al momento del diagnóstico, presentaban hematocrito, creatinina y/o recuento de plaquetas normales, se registraron los días hasta que el hematocrito descendió por debajo del 30 %, la creatinina superó el valor límite y las plaquetas disminuyeron a menos de 150 000/mm³. Además, se registró si hubo rescate de microorganismo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local.

Definiciones

El diagnóstico de infección por STEC se

confirmó por al menos uno de los siguientes métodos: detección de los genes de la toxina Shiga 1 y 2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aislamiento de STEC en coprocultivo, y detección de toxina Shiga libre en materia fecal y/o detección de anticuerpos antilipopolisacáridos.² En los pacientes con resultados negativos y en ausencia de sospecha o confirmación de SUH atípico, se asumió un cuadro infeccioso causado por STEC. Se consideró la fase prodrómica como el período comprendido entre el primer día de diarrea y el diagnóstico de SUH.¹³

Para la demostración de anemia de origen mecánico, se consideró la presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica, y/o aumento de LDH sérica (menores de un año: > 580 UI/L, 1-9 años: > 500 UI/L y 10-19 años: > 330 UI/L) o ambos.¹⁴ El límite superior de creatinina (según el método de Jaffé) se estableció en 0,4 mg/dL para niños menores de un año y en 0,7 mg/dL para niños de entre 1 y 12 años.¹⁴ Se definió hematuria como el

Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS
www.iaca.com.ar

hallazgo en orina de más de cinco glóbulos rojos por campo y proteinuria a la positividad en la tira reactiva (+ o más).^{15,16} Las complicaciones extrarrenales evaluadas fueron el compromiso intestinal grave, afectación del sistema nervioso central, falla multiorgánica, daño cardíaco, lesión pancreática, alteraciones oculares y/o muerte.

Análisis estadístico

Las variables continuas carecieron de distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) y se expresaron como mediana (intervalo). Las variables categóricas se presentan como frecuencia de presentación y/o porcentaje, y se las comparó con la prueba de chi-cuadrado. Se calculó la sensibilidad diagnóstica y el valor predictivo positivo con intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) de las definiciones de STEC-SUH mencionadas (estricta, habitual y amplia)⁷⁻¹² en función del diagnóstico de egreso de STEC-SUH (diagnóstico de referencia). Debido a que la población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico confirmado, no se calculó la especificidad ni el valor predictivo negativo de las distintas definiciones. Las sensibilidades se compararon con la prueba de McNemar extendida según Hawass.¹⁷ Dado que el período de estudio abarcó 20 años, se dividió la muestra, de manera arbitraria, en dos subperíodos (antes y después de 2010) para investigar si hubo cambios en la sensibilidad diagnóstica de las distintas definiciones a lo largo del tiempo. Se utilizó el programa Statistix 7®, con un valor de $p < 0,05$.

>>> RESULTADOS

Durante el período de estudio, 210 pacientes egresaron del Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” con diagnóstico de SUH; todos presentaban datos suficientes en las historias clínicas. Se excluyó del estudio a dos pacientes con SUH atípico. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos se resumen en la Tabla 2.

>> **Tabla 2.** Características de los pacientes con síndrome urémico hemolítico incluidos en este estudio

Característica	N (%) Mediana (intervalo)
Número de pacientes	208 (100)
Sexo (femenino/masculino)	100 (48) / 108 (52)
Edad (años)	2,08 (0,5-11,9)
Duración de la fase prodrómica (días)	5 (1-21)
Diarrea con sangre	173 (83)
Evidencia de infección por STEC	109 (52,4)
Necesidad de diálisis	102 (49)
Complicaciones extrarrenales	48 (23)
Muerte	5 (2,4)

Datos expresados como frecuencia de presentación (porcentaje) o mediana (intervalo) según corresponda.
STEC: *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

De los 208 sujetos estudiados, 107 (51,4 %) fueron identificados con la definición estricta, 133 (63,9 %) con la habitual y 199 con la amplia (95,6 %). Ciento siete pacientes cumplieron con las tres definiciones, determinado por el alcance de la definición estricta, en tanto que solo nueve no cumplieron con ninguna de las definiciones, que corresponde a los que no reunieron los criterios de la definición amplia (Figura 1). La ausencia de anemia (hematocrito < 30 %) fue el criterio no cumplido con mayor frecuencia, que impactó tanto en la definición estricta como en la habitual, ya que ambas lo incluyen (Tabla 3). Sesenta y tres pacientes (30,2 %) no presentaban anemia, pero todos tenían hallazgos compatibles con hemólisis mecánica (esquistocitos y/o LDH elevada). De ellos, 59 desarrollaron anemia luego de dos días (intervalo: 1-5), en tanto que los cuatro restantes no tuvieron anemia durante todo el curso de la enfermedad. La ausencia de anemia al ingreso fue más frecuente en los pacientes con complicaciones extrarrenales y/o muerte (23/48 versus 40/160; $p = 0,002$). La elevación de la creatinina es un criterio solo en la definición estricta e impidió la clasificación adecuada de 40 casos (19,2 %); sin embargo, todos ellos tenían daño renal expresado por hematuria y/o proteinuria. Catorce de estos pacientes superaron el valor límite entre uno y tres días luego del diagnóstico, los 26 restantes mantuvieron valores normales hasta la resolución del cuadro agudo. A diferencia de lo observado con la ausencia de anemia, este criterio no se asoció con la presencia de complicaciones extrarrenales y/o muerte (6/48 versus 34/160; $p = 0,17$). En relación con los hallazgos en las muestras de orina, 17 pacientes presentaron hematuria aislada y 106 asociada a proteinuria; en los restantes casos no había resultados de orina debido a la presencia de

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

Colistin Resistance
mcr1
mcr2

🌀 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.

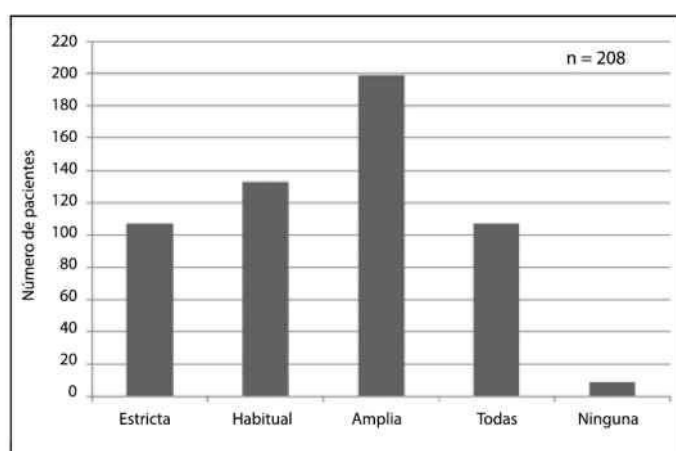
MTB + Resistance
MTB complex
Rifampicin resistance
Isoniazid resistance


BIODIAGNOSTICO

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

anuria. Por último, 12 pacientes no presentaron trombocitopenia; pero en 3, pese a tener valores $> 150\,000/\text{mm}^3$, se constató un descenso $> 50\%$ con respecto a los resultados de laboratorio del día previo. Un cuarto paciente presentó caída en el recuento plaquetario, aunque como sucedió luego de tres días de internación, no se lo consideró un descenso brusco. En consecuencia, solo nueve pacientes no fueron alcanzados por la definición amplia (todos con valores $> 150\,000/\text{mm}^3$ de plaquetas y sin caída brusca del recuento).

>> Figura 1. Número de pacientes identificados con cada definición de síndrome urémico hemolítico, con todas y con ninguna de ellas



>> Tabla 3. Criterios no cumplidos en las definiciones de síndrome urémico hemolítico evaluadas

Criterio no cumplido	Número de pacientes n = 208
Definición estricta	
Anemia	49
Anemia + creatinina elevada	14
Creatinina elevada	26
Trombocitopenia + creatinina normal	4
Trombocitopenia	8
Total de pacientes que no cumplen con la definición	101
Definición habitual	
Anemia	63
Compromiso renal (creatinina elevada y/o hematuria y/o proteinuria)	0
Trombocitopenia	12
Total de pacientes que no cumplen con la definición	75
Definición amplia	
Hemólisis mecánica	0
Compromiso renal (creatinina elevada y/o hematuria y/o proteinuria)	0
Consumo de plaquetas	9
Total de pacientes que no cumplen con la definición	9

La sensibilidad diagnóstica resultó menor para la definición estricta, intermedia para la habitual y mucho mayor para la amplia, con diferencias significativas entre ellas. Por otro lado, al hacer un corte en la mitad del período analizado, se observó que la sensibilidad de las tres definiciones fue similar (Tabla 4).

>> Tabla 4. Sensibilidad diagnóstica de las distintas definiciones de síndrome urémico hemolítico evaluadas

Definición	Pacientes correctamente identificados, sensibilidad diagnóstica y valor predictivo positivo		
	Período 2000-2019 n = 208	Período 2000-2009 n = 122	Período 2010-2019 n = 86
Estricta	n: 107 (51,4 %) S: 51,4 % (IC 95 %: 44,4-58,3) VPP: 100 % (IC 95 %: 95,6-100)	n: 62 (50,8) S: 50,8 % (IC 95 %: 41,6-59,9) VPP: 100 % (IC 95 %: 92,7-100)	n: 45 (52,3) S: 52,3 % (IC 95 %: 41,3-63,1) VPP: 100 % (IC 95 %: 90,2-100)
Habitual	n: 133 (63,9) S: 63,9 % (IC 95 %: 56,9-70,4) VPP: 100 % (IC 95 %: 96,5-100)	n: 78 (63,9) S: 63,9 % (IC 95 %: 54,7-72,3) VPP: 100 % (IC 95 %: 94,1-100)	n: 55 (64) S: 63,9 % (IC 95 %: 52,8-73,8) VPP: 100 % (IC 95 %: 91,8-100)
Amplia	n: 199 (95,6) S: 95,6 % (IC 95 %: 91,6-97,8) VPP: 100 % (IC 95 %: 97,6-100)	n: 117 (95,9) S: 95,9 % (IC 95 %: 90,2-98,4) VPP: 100 % (IC 95 %: 96-100)	n: 82 (95,3) S: 95,3 % (IC 95 %: 87,8-98,5) VPP: 100 % (IC 95 %: 94,4-100)

N: número de pacientes; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.
Período 2000-2019: definición estricta versus habitual ($p < 0,001$); habitual versus amplia ($p < 0,001$).
Período 2000-2009: definición estricta versus habitual ($p < 0,001$); habitual vs. amplia ($p < 0,001$).
Período 2010-2019: definición estricta versus habitual ($p = 0,004$); habitual vs. amplia ($p < 0,001$).
Período 2000-2009 versus período 2010-2019: estricta ($p = 0,83$); habitual ($p = 0,99$); amplia ($p = 1,00$).

>>> DISCUSION

Una barrera potencial para el manejo adecuado del STEC-SUH es la incertidumbre que puede existir entre las distintas definiciones de caso comúnmente aceptadas. Esto es relevante porque muchos pacientes consultan varias veces antes del diagnóstico, el cual es relativamente sencillo porque se basa en pruebas de laboratorio que suelen estar disponibles.¹⁸ En este estudio, se observó una diferencia grande en sus sensibilidades, que varió de 51,4 % en la definición estricta a 95,6 % en la más flexible. Dado que solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de certeza de STEC-SUH, no se calcularon sus especificidades; sin embargo, debido a la prevalencia elevada de esta enfermedad en Argentina, el uso de una definición muy sensible parece razonable. Desde el punto de vista clínico, es importante que el diagnóstico se establezca lo antes posible para indicar la hospitalización del paciente para que se instauren, de manera oportuna, las medidas de

sostén necesarias.^{7,19} Tanto la definición estricta como la habitual exigen la presencia de anemia,⁷⁻¹¹ su ausencia fue la causa más frecuente de falla diagnóstica en toda la serie. El hematocrito elevado refleja deshidratación secundaria a pérdidas gastrointestinales, hecho que se ha observado en más de un tercio de los pacientes al momento de la internación.²⁰ De manera remarcable, la hemoconcentración se asocia a mal pronóstico,^{3,21-23} como se confirma en la serie que aquí se presenta: su hallazgo muestra una asociación significativa con la presencia de complicaciones extrarrenales y/o muerte. Por lo tanto, dado que los pacientes más graves no suelen presentar anemia al inicio del cuadro,^{3,21-23} estas definiciones puede demorar el reconocimiento de la enfermedad, con la consiguiente pérdida de la mejor oportunidad de tratamiento (por ejemplo, la corrección rápida de la volemia que ha demostrado ser eficaz en disminuir los requerimientos de diálisis y la mortalidad) y/o el traslado a centros de alta complejidad.^{24,25} El reemplazo de la anemia como requisito indispensable

por el hallazgo de hemólisis mecánica demostrable por la presencia de esquistocitos y/o aumento de LDH podría facilitar el diagnóstico temprano de la enfermedad.¹² El consumo de haptoglobina también puede utilizarse para el mismo fin;¹² sin embargo, en este estudio no se evaluó porque esta determinación no se realiza de manera sistemática en el hospital.

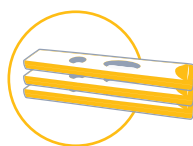
La definición estricta es aún menos sensible que la habitual porque, además del obstáculo que representa la anemia, requiere como criterio renal el aumento de la creatinina.^{7,10,11} Debe considerarse que, en casos leves o diagnosticados en etapas muy tempranas, puede ser difícil documentar cierto grado de lesión renal, porque los niveles de creatinina pueden estar dentro del rango normal a pesar de un aumento de más del 50 % con respecto al valor inicial, que suele desconocerse.²⁶ Además, muchos niños tienen hipoalbuminemia secundaria a una ingestión baja de proteínas los días previos; esta situación de hiper-



Muestra:
hisopado nasofaríngeo

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

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



Kits de
25 determinaciones.



Lectura automatizada
de la reacción.



Rendimiento:
30 test/hora.

GEMATEC
equipamiento para medicina

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



catabolismo también puede acompañarse de valores de creatinina engañosamente bajos.^{27,28} En la casuística de los autores, casi el 20 % de los pacientes tenían niveles normales de creatinina al momento de la internación, lo que hubiera impedido una clasificación adecuada. A diferencia de lo que ocurrió con la anemia, que apareció en 59 casos durante el curso de la enfermedad, 26 casos mantuvieron niveles normales de creatinina hasta el alta. En cambio, la incorporación de los hallazgos urinarios (hematuria y/o proteinuria) al dominio renal, como lo hace la definición habitual,^{8,9} permitió identificar 26 pacientes más, lo que aumentó de manera significativa la sensibilidad diagnóstica. De manera similar, la definición amplia también incorpora los hallazgos urinarios con la consiguiente mejora de la sensibilidad.¹² Dado que la orina puede contaminarse en pacientes con diarrea y que la hemoglobinuria detectada por tira reactiva puede representar hemoglobina intravascular libre filtrada o mioglobinuria, algunos autores observaron que el criterio renal basado en los niveles de creatinina es más específico.²⁸ En los pacientes incluidos en este trabajo, se consideró la hematuria en relación con el sedimento urinario y, si bien no se evaluó la especificidad, los autores creemos que la presencia concomitante de los otros criterios (hemólisis y trombocitopenia) en un niño (en general menor de 5 años) con antecedente de diarrea con sangre sumado al contexto epidemiológico local, debe inducir una imposibilidad de recolectar orina por anuria no afectó la capacidad diagnóstica porque todos los pacientes anúricos tenían niveles elevados de creatinina y cumplían, de esta manera, el criterio renal.

Por último, la definición amplia presentó una excelente sensibilidad, ya que no exige la presencia de anemia ni de niveles elevados de creatinina,¹² solo nueve pacientes no fueron alcanzados por esta definición (y, en consecuencia, por ninguna) debido a la ausencia de trombocitopenia o imposibilidad de documentar un descenso brusco del recuento plaquetario al momento de la consulta. La ampliación de este criterio al incorporar el descenso brusco del recuento permitió clasificar de manera adecuada a tres pacientes adicionales con recuentos normales, pero en los que se pudo constatar dicho descenso. Los nueve pacientes que no pudieron ser identificados con la definición más flexible mantuvieron recuentos de plaquetas normales durante toda la internación y, aunque en uno de ellos se documentó un descenso

> 50 %, dado que ocurrió luego de tres días, no se lo consideró como súbito. La ausencia de trombocitopenia es un hallazgo infrecuente (6-11 %)^{12,29,30} en niños con STEC-SUH y se debe a que, en ocasiones, la caída de plaquetas es transitoria y, por lo tanto, no se detecta.³¹ Además, la ausencia de este criterio podría tener poco impacto clínico, ya que suele observarse en pacientes con formas leves de la enfermedad.^{32,33} Algunos autores también proponen el aumento de la fracción de formas inmaduras (> 3 %) como marcador de consumo de plaquetas;¹² este parámetro no fue estudiado en los pacientes de esta serie. Por último, y no menos importante, desde el punto de vista epidemiológico también es relevante disponer de una definición altamente sensible para implementar, de manera oportuna, medidas de aislamiento destinadas a limitar la diseminación bacteriana.⁷

Si bien el número de pacientes analizados en este estudio es grande, merecen mencionarse algunas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron pacientes con SUH confirmado, por lo que no se evaluó la especificidad; sin embargo, debido a la gravedad de esta enfermedad, conocer la sensibilidad de las distintas definiciones puede ser importante para reducir al mínimo el número de pacientes no detectados oportunamente, sobre todo en países con incidencia elevada, como el caso de Argentina. Un estudio realizado en Italia demostró que, al momento de la internación, 25 % de los pacientes no tenía anemia, 14 % presentaba niveles normales de creatinina y 11 % carecía de trombocitopenia; notablemente, ninguno recibió un diagnóstico diferente en los días subsiguientes.¹² Otra limitación potencial del trabajo es que, durante el extenso período estudiado, haya habido variaciones en la cantidad de pacientes identificados con las distintas definiciones, con la consiguiente alteración de la sensibilidad de estas (por ejemplo, en los últimos años hubo un mayor reconocimiento de la forma de presentación sin anemia).^{21,34} Sin embargo, este supuesto fue descartado, ya que no se observaron diferencias al dividir la muestra en dos períodos de extensión similar.

>>> CONCLUSIÓN

Las distintas definiciones de STEC-SUH presentaron diferencias significativas en la sensibilidad diagnóstica. Dado que la definición amplia alcanzó una sensibilidad superior al 95 %, su uso



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

generalizado podría disminuir la demora diagnóstica.

FINANCIAMIENTO: Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar.

>>> REFERENCIAS

1. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495-507.
2. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta GA. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (B Aires)*. 2006;66 Suppl 3:27-32.
3. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde M, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1791-8.
4. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:231-9.
5. Caletti MG, Petetta D, Jaitt M, Casaliba S, Gimenez A. Evaluación de costos directos e indirectos del tratamiento del síndrome urémico hemolítico en sus distintas etapas evolutivas. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66 (Supl. 3):22-6.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2014;SE30(222). [Consulta: Septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/Bol etin%20Integrado%20De%20Vigilancia%20N22-SE30.pdf>
7. Freedman SB, Eltorki M, Chui L, Xie J, et al. Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Case Management. *J Pediatr*. 2017;180:184-90.e1.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. Edición ampliada. 2020;SE2(481). [Consulta: Septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_481_edicion_ampliada.pdf
9. Adragna M, Balestracci A. Microangiopatía trombótica en pediatría. En: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:171-80.
10. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins S, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005;115(6):e673-80.
11. Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, von Eiff C, et al. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm?. *PLoS One*. 2007;2(10):e1024.
12. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Paglialonga F. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):e29.
13. Davis TK, McKee R, Schnadower D, Tarr PI. Treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(3):577-97.
14. Díaz Moreno A, Gálvez H. Valores normales de laboratorio. En: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:599-608.
15. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):559-73.
16. Bergstein J. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(8):697-700.
17. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol*. 1997;70(832):360-6.
18. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Alvarado C. Prodromal Phase of Hemolytic Uremic Syndrome Related to Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*: The Wasted Time. *Pediatr Emerg Care*. 2019 [published online ahead of print, 2019 Jul 8].
19. McKee RS, Schnadower D, Tarr PI, Xie J, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*-infected Children. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1643-51.
20. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1407-10.
21. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Felice Civitillo C, et al. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(2):345-52.
22. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones T, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr*. 2015;166(4):1022-9.
23. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. *Nephrol*. 2012;27(2):229-33.
24. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152153.
25. Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G, Braun A, et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. *Pediatr Nephrol*. 2020;36(1):103-9.
26. Grisaru S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health*.

2011;16(6):337-40.

27. Serebruany VL, Christenson MJ, Pescetti J, McLean RH. Hypoproteinemia in the hemolytic-uremic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(1):72-3.

28. Tarr GAM, Oltean HN, Phipps AI, Rabinowitz P, Tarr PI. Case definitions of hemolytic uremic syndrome following *Escherichia coli* O157:H7 infection vary in validity. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(8):1121-7.

29. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994;94(1):35-40.

30. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Spatà G, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591-8.

31. Johnson S, Mark Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndrome. En: Avner ED, Harmon WH, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009:1155-80.

32. Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int Suppl.*

2009;(112):S29-32.

33. Balestracci A, Toledo I, Meni Battaglia L, de Lillo L, et al. Postdiarrhoeal haemolytic uraemic syndrome without thrombocytopenia. *Nefrologia.* 2017;37(5):508-14.

34. Balestracci A, Martin SM, Toledo I. Hemoconcentration in hemolytic uremic syndrome: time to review the standard case definition? *Pediatr Nephrol.* 2015 Feb;30(2):361.

¡NUEVO!

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

Cat.: EI 2606-9601-4
SARS-CoV-2 NeutraLISA

CARACTERÍSTICAS

- ✓ Apoya la evaluación de la respuesta inmune individual después de la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación con vacunas basadas en S1/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 S1/RBD a los receptores ACE2, evitando así que el virus ingrese a la célula huésped.

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



Crisis hipertensivas: caracterización clínico-epidemiológica y estratificación de riesgo cardiovascular

>>> La hipertensión arterial es conocida como la “enfermedad silenciosa”. En la siguiente investigación, los resultados muestran que existen deficiencias en el manejo y control de la hipertensión arterial considerando de gran importancia realizar un diagnóstico y tratamiento temprano adecuado y el control de los factores de riesgo para disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes.

>>> AUTORES

Grissel Utrera Díaz¹, Lianet Pérez Rodríguez², Pedro Toledo Yanes¹

1 Policlínico Comunitario Universitario Cecilio Ruíz de Zárte, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

2 Dirección Municipal de Salud, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

>>> CORRESPONDENCIA

Grissel Utrera Díaz
griselud@gmail.com

Fuente:
<http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/articloe/view/918>

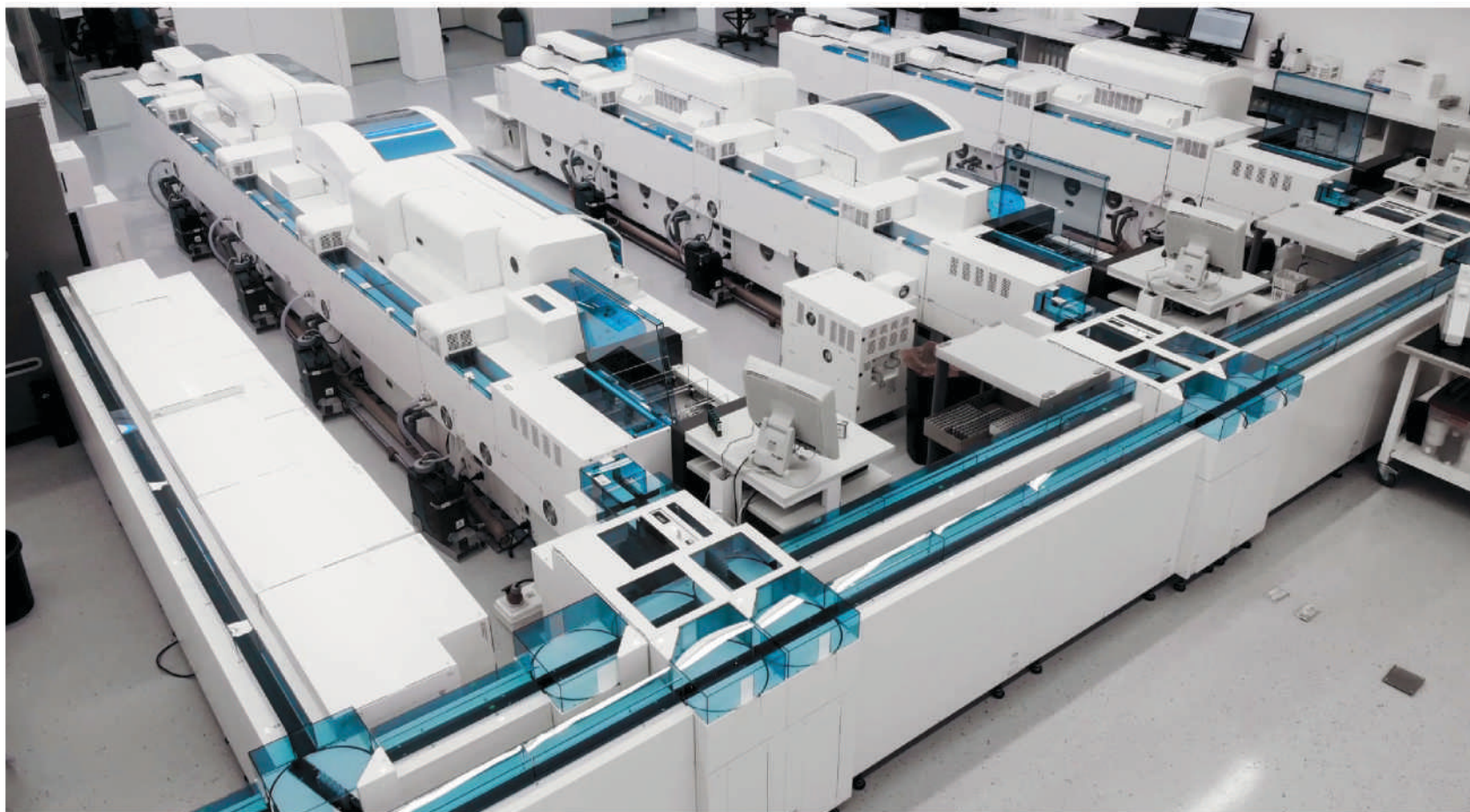
>>> RESUMEN

Fundamento: las enfermedades cardiovasculares y entre ellas la hipertensión arterial constituyen una de las causas más importantes de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo.

Objetivo: determinar las características clínico-epidemiológicas y el riesgo cardiovascular global de los pacientes con crisis hipertensivas en el Policlínico Comunitario Universitario Cecilio Ruíz de Zárte de Cienfuegos en el período junio 2018 a mayo de 2019.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal en el cuerpo de guardia del Policlínico Comunitario Universitario Cecilio Ruíz de Zárte del municipio Cienfuegos en el período junio 2018 a mayo de 2019. Las variables analizadas fueron: grupo de edad, sexo, tipo de crisis hiper-

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 acreditación en: www.oaa.org.ar

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

tensiva, tiempo de evolución de la enfermedad, estadio clínico, tratamiento médico, hábito de fumar, presencia de diabetes mellitus y cifras de colesterol para determinar el riesgo cardiovascular global que se estratificó en bajo (=40 %. Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SSPS v. 19,0 y presentados en tablas con números y porcentajes.

Resultados: el 91,7 % presentó urgencia hipertensiva y el 8 % tuvo una emergencia hipertensiva. Prevalió el grupo de edad de 50-59 años del sexo masculino, el 72,6 % eran fumadores, el 39,7 % diabéticos y el 31,5 % con colesterol elevado. La mayoría en estadio II de la enfermedad y sin tratamiento médico o inadecuado con gran número de pacientes con riesgo cardiovascular global moderado y alto riesgo.

Conclusiones: existieron deficiencias en el manejo y control de la hipertensión arterial, así como un gran número de pacientes con riesgo de sufrir evento cardiovascular en los siguientes 10 años.

Palabras clave: hipertensión, urgencias médicas, factores de riesgo, accidente cerebrovascular

>>> INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y entre ellas la hipertensión arterial (HTA) constituyen una de las causas más importantes de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo. Alcanzan proporciones epidémicas, por lo que contribuyen sustancialmente a la mortalidad general. Afectan, de manera creciente, a poblaciones en edad laboral aportando la pérdida de años potenciales de vida saludable y de productividad económica, situación que es reconocida como un problema de Salud Pública creciente.¹

Se estima que para el 2025 existirán más de 1500 millones de personas afectadas con esta patología. Hoy es considerada como la epidemia del siglo XXI.² En Cuba existen más de 2 000 000 personas hipertensas, lo que constituye más del 30 % de su población mayor de 15 años. En el 2017, la prevalencia de hipertensión arterial fue de 450,1 por cada 1000 habitantes y constituyó la primera causa de muerte de las enfermedades del corazón con una tasa de 241,6 por cada 100 000 habitantes, según el Anuario Estadístico de Salud del

Ministerio de Salud Pública.³

En Cienfuegos es más prevalente en el sexo femenino y según los datos obtenidos del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología (CPHE) al cierre del 2018 la tasa de prevalencia de la hipertensión arterial en el 2017 fue de 460,6 por cada 100 000 habitantes con un incremento respecto al año anterior.⁴

Entre el 1 y el 2 % de los pacientes con hipertensión arterial desarrollan una crisis hipertensiva, una de sus complicaciones más frecuentes y a su vez un importante motivo de consulta en la Atención Primaria y Secundaria de Salud.

La crisis hipertensiva es una complicación de la hipertensión arterial, situación de alta morbilidad con varios factores desencadenantes, pudiendo ser calificada como una emergencia o urgencia hipertensiva, mereciendo un diagnóstico rápido, correcto e identificándose la causa, con abordaje terapéutico inmediato, eficiente e individualizado.⁵

La predicción del riesgo cardiovascular (RCV) ha constituido la piedra angular en las guías clínicas de prevención de esta enfermedad y ha devenido una herramienta útil para el médico de familia en cuanto al establecimiento de prioridades en la Atención Primaria, lo cual permitirá mejorar la atención a los pacientes y elegir de manera eficaz la terapéutica a seguir.

En el Policlínico Comunitario Universitario Cecilio Ruíz de Zárate del municipio Cienfuegos la HTA constituye un factor de riesgo importante, en el 2017 exhibió un total de 11941 pacientes, de ellos 5074 de sexo masculino y 6167 del sexo femenino, para una 30,92 % del total de la población mayor de 15 años. Se presentaron con crisis hipertensiva en el cuerpo de guardia del policlínico en el 2017, 549 pacientes y hasta mayo del 2018, 226 pacientes.

En el Consejo Popular Junco Sur, perteneciente al Policlínico en el 2017 hubo un total de 183 pacientes con cifras elevadas de TA y en este año 2018 se han reportado un total de 99 pacientes. Por lo que el objetivo de la investigación es determinar las características clínico-epidemiológicas y el riesgo cardiovascular global de los pacientes con crisis hipertensivas en el Policlínico

Comunitario Universitario Cecilio Ruíz De Zárate de Cienfuegos en el período junio 2018 a mayo de 2019.

>>> MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal en el cuerpo de guardia del Policlínico Comunitario Universitario Cecilio Ruíz de Zárate del municipio Cienfuegos en el período junio de 2018 a mayo de 2019.

El universo lo constituyó el total de pacientes que acudieron al cuerpo de guardia con cifras de tensión arterial por encima de 120 mmHg de diastólica (73) los que accedieron voluntariamente por medio de su consentimiento informado a participar en el estudio y con la capacidad mental de responder a un cuestionario para la recogida dirigida de datos.

Las variables analizadas fueron: grupo de

edad, sexo, tipo de crisis hipertensiva, tiempo de evolución de la enfermedad, estadio clínico, tratamiento médico, hábito de fumar, presencia de diabetes mellitus y cifras de colesterol para determinar el riesgo cardiovascular global según la tabla para la predicción de riesgo cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6) el cual se estratificó en bajo (<10 %), leve (10 % - <20 %), moderado (20 % - <30%), alto (30 % - <40 %) y muy alto ≥ 40 %.

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SSPS v. 19.0 y presentados en tablas con números y porcentajes.

>>> RESULTADOS

Según las características sociodemográficas y clínico-epidemiológicas de los pacientes, se aprecia que la mayoría se encontraban en el grupo de edad de 50-59 años, seguido del grupo de 40-49 para un 42,4 y 27,3 % respectivamente.



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

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

ELECTRODOS Y REACTIVOS
INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO
ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



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

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



De los pacientes que acudieron al cuerpo de guardia del Consejo Popular Junco Sur, 73 presentaron una crisis hipertensiva. De ellos constituyeron urgencia hipertensiva 67 pacientes para un 91,7 % y solo 6 pacientes, el 8,2 %, fueron emergencias hipertensivas. De ellos hubo 4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 2 infartos agudos de miocardio. (Tabla 1).

>> Tabla 1. Distribución de los pacientes según tipo de crisis hipertensiva

Tipo de crisis hipertensiva	No.	%
Urgencia hipertensiva	67	91,7
Emergencia hipertensiva	6	8,2
Total	73	100

un 57,5 % y el hábito de fumar en un 72,6 %. Solo el 39,7 % tuvo antecedentes personales de diabetes mellitus y con colesterol elevado el 31,5 %. (Tabla 2).

>> Tabla 2. Caracterización sociodemográfica y clínico-epidemiológico de los pacientes

Variable sociodemográficas	No	No
Grupo de edad	20	27,3
40-49	31	42,4
50-59	17	23,2
60-69	5	6,8
70 y más		
Sexo	31	42,4
Femenino	42	57,5
Masculino		
Tabaquismo	53	72,6
Si	20	2,7
No		
Antecedente personal de diabetes mellitus	29	39,7
Si	44	60,2
No		
Cifras de Colesterol elevado	23	31,5
Si	50	68,4
No		

La mayoría de los pacientes tienen un tiempo de evolución de la hipertensión de 7-9 años (45,2 %), con estadio II para un 52,0 % y el 43,8 % de los pacientes no tenían tratamiento médico. En todas las variables prevalece la urgencia hipertensiva. De los 6 pacientes que presentaron una emergencia, el 50 % tenía un tiempo de evolución de la hipertensión corto de 4-5 años y sin tratamiento médico, de ellos el 66,6 % en estadio III de la enfermedad. (Tabla 3).

>> Tabla 3. Relación entre el tipo de crisis hipertensiva y variables de caracterización clínica de la hipertensión

Datos generales de caracterización de la hipertensión	Crisis hipertensiva					
	Urgencia		Emergencia		Total	
	No	%	No	%	#	%
Tiempo de evolución de la hipertensión						
1-3 años	12	17,9	-	-	12	16,4
4-6 años	21	31,3	3	50	24	32,8
7-9 años	32	47,7	1	16,6	33	45,2
Más de 10 años	2	2,9	2	33,3	4	5,4
Estadio clínico						
Estadio I	17	25,3	1	16,6	18	24,6
Estadio II	37	55,2	1	16,6	38	52,0
Estadio III	13	19,4	4	66,6	17	23,2
Tratamiento						
Adecuado	14	20,8	1	16,6	15	20,5
Inadecuado	24	35,8	2	33,3	26	35,6
No tiene	29	43,2	3	50	32	43,8

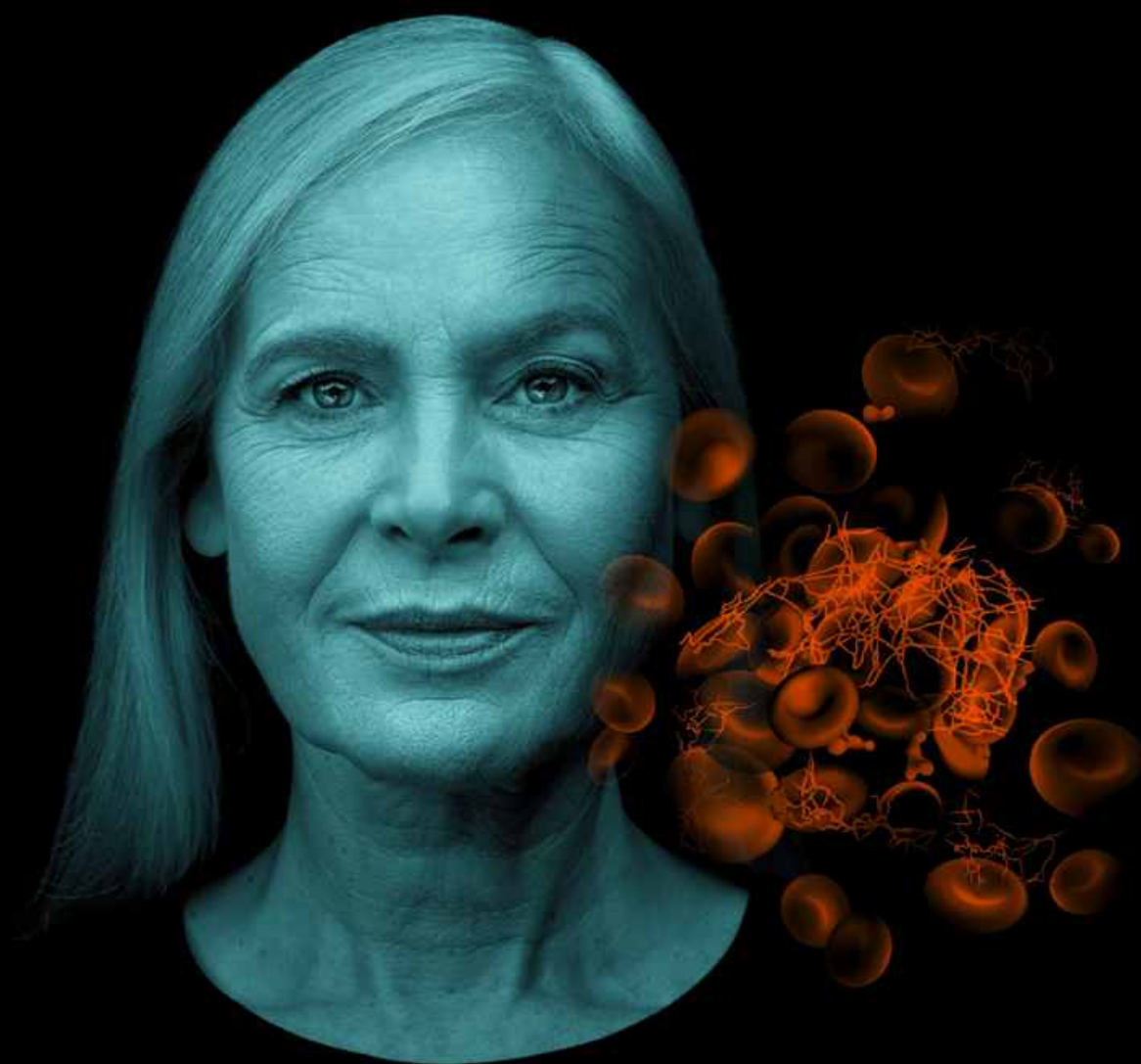
Cuando se analizó la relación entre el tipo de crisis y variables como grupo de edad, tabaquismo, antecedentes de diabetes mellitus y colesterol, que son imprescindibles para determinar el riesgo cardiovascular global de estos pacientes, se observó que prevaleció la urgencia en el grupo de edad 50-59 años seguido de 40-49 al igual que para la emergencia hubo mayor incidencia en las edades por debajo de 59 años con un 33,3 %; en edad joven de 40-49; de los 53 pacientes que fuman el 71,4 % presentaron una urgencia hipertensiva y el 83,3 % una emergencia hipertensiva y el mayor porcentaje de urgencia hipertensiva no tenían antecedentes de diabetes mellitus ni colesterol elevado, no así en aquellos que presentaron una emergencia hipertensiva que correspondieron con el 50 y 66,6 %. (Tabla 4).

>> Tabla 4. Relación entre el tipo de crisis y variables

Transforme su laboratorio de hemostasia

Apoyando el diagnóstico clínico de las coagulopatías en pacientes

Conozca más aquí



Datos Generales		Crisis hipertensiva				Total	
		Urgencia		Emergencia			
Grupo de edad	40-49	No	%	No	%	No	%
	50-59	18	26,8	2	33,3	20	27,3
	60-69	28	41,7	3	50	31	42,4
	70 y más	16	23,8	1	16,6	17	23,2
Tabaquismo							
	Si	5	7,4	0	0	5	6,8
Antecedentes de diabetes mellitus	No	48	71,4	5	83,3	53	72,6
		19	28,3	1	16,6	20	2,7
	Si	26	38,8	3	50	29	39,7
	No	41	61,1	3	50	44	60,2
Cifras de colesterol elevado							
	Si	19	28,3	4	66,6	23	31,5
	No	48	71,4	2	33,3	50	68,4

De los 67 pacientes con urgencia hipertensiva, la mayoría no eran diabéticos en un 29,2 % pero de estos el 65,8 % eran fumadores, al igual que en los diabéticos, hubo 18 pacientes fumadores y con cifras de colesterol elevado. (Tabla 5).

>>> Tabla 5. Relación entre antecedentes de diabetes y presencia de tabaquismo y colesterol elevado

Datos generales (67)	Diabéticos n=26		No diabéticos n=41	
	No.	%	No.	%
Fumador	19	73,0	27	65,8
Cifras de colesterol elevado	11	42,3	2	4,8
Fumador/ colesterol elevado	6	23,0	12	29,2

Al realizar la determinación del riesgo cardiovascular global (RCVG) de los pacientes que presentaron una urgencia hipertensiva, se observó que la mayoría tenía de un 20-30 % y un 30-40 % (moderado y alto riesgo) de padecer un evento cardiovascular en los siguientes 10 años lo que corresponde con un 38,8 y 28,3 % respectivamente. Solo el 4,4 % tenían un bajo riesgo de padecerlo y el 8,9 % muy alto riesgo. (Tabla 6).

>>> Tabla 6. Cálculo del riesgo cardiovascular global de pacientes con urgencias hipertensivas

Riesgo cardiovascular global	No.	%
Bajo (<10)	3	4,4
Leve (10-19,9)	13	19,4
Moderado (20-29,9)	26	38,8
Alto (30-39,9)	19	28,3
Muy alto (≥40).	6	8,9
n = 67		

>>> DISCUSIÓN

La hipertensión arterial (HTA) puede presentar, a lo largo de su evolución, complicaciones agudas que constituyen auténticas urgencias médicas que requieren atención inmediata. Estas complicaciones agudas son las crisis hipertensivas (CH), que incluyen toda elevación aguda de la tensión arterial (TA) igual o superior a 120 mm Hg. de tensión arterial diastólica (TAD) o una tensión arterial sistólica (TAS) igual o superior a 200 mm Hg.⁷

La incidencia de emergencias hipertensivas ha ido reduciéndose en relación con el avance de las medidas fármaco-terapéuticas y en la actualidad constituyen alrededor del 1 % de las crisis hipertensivas. Por el contrario, las urgencias hipertensivas continúan siendo frecuentes, y en el cuerpo de guardia del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCV) constituyen aproximadamente entre 15 y el 20 % de todas las consultas. Las crisis hipertensivas son la causa de la mayor cantidad de consultas en los cuerpos de guardia.⁸

Un estudio realizado en un Servicio de Urgencia en Medellín, Colombia⁹ respecto a las crisis hipertensivas que se presentaron el 22,4 % fueron emergencia y 77,6 % urgencia hipertensiva y de los casos de emergencia hipertensiva, la principal afectación de órgano blanco fue el accidente cerebrovascular isquémico, en 31,4 %.

Igualmente, García Bello en su estudio de pacientes con crisis hipertensivas encontró que el tipo de crisis hipertensiva más frecuente fue la urgencia hipertensiva y el accidente vascular encefálico fue la causa más frecuente de emergencias hipertensivas, seguido del síndrome coronario agudo.⁷

Resultados similares a los de este estudio tuvieron Quenta Tarqui y cols.¹⁰ donde un 38,3 % de los pacientes hipertensos pertenecía al grupo de edad de 51 a 60 años, del sexo masculino (65,6 %) y en 180 de ellos encontraron 122 enfermedades crónicas no transmisibles asociadas, donde predominó la diabetes mellitus (32,8 %).

Se considera que estos resultados se deben efectivamente a que la hipertensión arterial se

incrementa con la edad, viéndose con mayor frecuencia por encima de los 50 años en esta población estudiada, además de que dicha enfermedad tiene un control inadecuado y un diagnóstico tardío de los casos, lo que conlleva a que la frecuencia de las crisis hipertensivas sea mayor en estos grupos de edades.

Morales y cols.¹¹, en su artículo de revisión sobre el valor predictivo del cálculo de riesgo cardiovascular global refiere que el control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) es un elemento imprescindible para la prevención primaria y secundaria de la ECV. Estos interactúan entre sí, de forma tal que la suma de varios de ellos tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo global, de modo que los individuos con varios factores, tienen un riesgo mayor de padecer de enfermedades cardiovasculares, que los que presentan un único factor. La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria cardiovascular es la estimación precisa del riesgo cardiovascular global (RCG).

Se ha reconocido que la enfermedad cardiovascular se relaciona estrechamente a los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) modificables, llamados clásicos, especialmente al tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial, además de la edad, factor de riesgo no modificable. La detección y manejo precoz de

los FRCV contribuye favorablemente en la menor incidencia, tanto de eventos coronarios como cerebrales, de allí la importancia de las medidas preventivas y de conocer el riesgo que ese individuo tiene de tener un evento en los próximos 5 o 10 años.¹²

Según Vega J¹³ el hábito de fumar, el sexo masculino y las cifras de presión arterial sistólica más elevadas se presentaron en los fumadores en el rango de valores entre 140-159 mmHg, al igual que en este estudio, se evidenció además un mayor predominio de diabéticos con riesgo cardiovascular moderado (35,96 %) y alto (26,32 %). El 23,68 % de los fumadores presentó un riesgo alto y el 21,05 % clasificó como moderado. Resultado obtenido con nuestra investigación.

De acuerdo con lo planteado por Arias¹⁴ las cifras de presión arterial sistólica más elevadas se presentaron en los diabéticos fumadores y la TAS > 160 mmHg fue el factor de riesgo de mayor impacto en relación con el RCVG. Al igual que en este estudio los pacientes que presentaron emergencia hipertensiva eran en su mayoría diabéticos, fumadores y con colesterol elevado.

Los resultados de la investigación reafirman la importancia de la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular, principalmente en las personas con diabetes mellitus tipo 2, si se sabe que entre un 17 y 23 % de los pacientes con enfer-

DIAGNOS MED S.R.L.



Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SNP)

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

Ralizamos pedidos mensuales.

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

www.diagnosmed.com

EUROIMMUN
a PerkinElmer company



medad coronaria padecen diabetes mellitus.¹⁵

En otro estudio publicado por Mora GM y cols. titulado: Caracterización clínica y riesgo cardiovascular global en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2, predominaron los diabéticos con más de 60 años, fumadores con cifras elevadas de presión arterial entre 160–179 mmHg (63,64 %) y ≥ 180 mmHg (60,00 %) y riesgo cardiovascular global alto–muy alto. Estos resultados mostrados pudieran estar en relación con el descontrol en el tratamiento farmacológico y dietético en los pacientes ya diagnosticados como hipertensos, el cambio sin prescripción médica del tratamiento antihipertensivo y la pobre concientización de la población sobre esta enfermedad.

Los resultados de este estudio evidencian que existen deficiencias en el manejo y control de la HTA, así como un gran número de pacientes con riesgo medio y moderado de sufrir evento cardiovascular. De ahí la importancia que conlleva realizar una detección adecuada de la hipertensión arterial, diagnóstico certero, tratamiento correcto e individualizado y control mantenido de los factores de riesgo modificables para disminuir el riesgo cardiovascular global de estos pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Grissel Utrera Díaz.
2. Curación de datos: Grissel Utrera Díaz.
3. Análisis formal: Grissel Utrera Díaz.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.
5. Investigación: Grissel Utrera Díaz, Lianet Pérez Rodríguez, Pedro Toledo Yanes.
6. Metodología: Grissel Utrera Díaz, Lianet Pérez Rodríguez, Pedro Toledo Yanes.
7. Administración del proyecto: Grissel Utrera Díaz
8. Recursos: Lianet Pérez Rodríguez, Pedro Toledo Yanes.
9. Software: Lianet Pérez Rodríguez, Pedro Toledo Yanes.
10. Supervisión: Grissel Utrera Díaz.
11. Validación: Grissel Utrera Díaz.
12. Visualización: Lianet Pérez Rodríguez, Pedro Toledo Yanes.

13. Redacción del borrador original: Grissel Utrera Díaz.

14. Redacción revisión y edición: Lianet Pérez Rodríguez, Pedro Toledo Yanes.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vega J, Guimará M, Vega L. Riesgo cardiovascular, una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en Internet]. 2011 [citado 29 May 2021];27(1): [aprox. 6p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252011000100010&lng=es
2. Cairo G, Batista NE, Pérez LE, Muñiz I, Pino T. Mortalidad por hipertensión arterial en el área de salud del Policlínico Universitario Marta Abreu. *Medicentro Electrónica* [revista en Internet]. 2017 [citado 2 Jun 2021];21(2): [aprox. 7p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930432017000200005&lng=es
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2018 [citado 15 Abr 2020]. Disponible en: <https://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2019 [citado 15 Abr 2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2018/05/anuario-2017-esp-e.pdf>
5. Albaladejo C, Sobrino J, Vázquez S. Crisis hipertensivas: seudocrisis, urgencias y emergencias. *Hiperten Riesgo Vasc* [revista en Internet]. 2014 [citado 31 Ene 2021];31(4): [aprox.10p]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-crisis-hipertensivas-seudocrisis-urgencias-emergencias-S1889183714000403>
6. Oramas L, Lugones M, Massip J. Riesgo cardiovascular en mujeres de edad mediana en el Policlínico Mártires del Corynthia. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [revista en Internet]. 2016 [citado 3 Jun 2021];42(1): [aprox. 7p]. Disponible en: <https://www.revginobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/40>
7. García LB, Pederzani LM, Fretes A, Centurión OA. Características clínicas de los pacientes con crisis hipertensivas que acuden a un Servicio de emergencias médicas. *Rev virtual Soc Parag Med Int* [revista en Internet]. 2020 [citado 3 Jun 2021];7(1): [aprox.8p]. Disponible en: https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S231238932020000100042&lng=es [tps://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.01.42-049](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.01.42-049)
8. Rosas M, Borrayo G, Madrid A, Ramírez E, Pérez G. Complicaciones cardiovasculares de la crisis hipertensiva. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [revista en Internet]. 2016 [citado 13 Mar 2020];54(Supl. 1): [aprox. 6p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/ims161d.pdf>
9. Álvarez LF, Gallego D, Bañol JI, Martínez LM, Rodríguez MA. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con crisis hipertensivas atendidos en el servicio de urgencias de una institución de alto nivel de complejidad, Medellín, Colombia 2014-2015. *Rev Latinoam Hiperten* [revista en Internet]. 2018 [citado 6 Nov 2020];13(4): [aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.revhipertension.com>
10. Quenta RR, Madieto A. Caracterización epidemiológica de la hipertensión arterial en un Consultorio Médico del municipio Viñales, Pinar del Río, Cuba. *Corsalud* [revista en Internet]. 2016 [citado 29 Sep 2019];8(4): [aprox. 5p]. Disponible en: <https://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/197>
11. Morales C, León ML, Álvarez R, Brito Y, de Armas JA, Muñoz A. Valor predictivo del cálculo de riesgo cardiovascular global. *Finlay* [revista en Internet]. 2017 [citado 4 Jun 2021];7(4): [aprox. 7p]. Disponible en: <https://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/466>
12. Kunstmann S, Gainza F. Herramientas para la estimación del riesgo cardiovascular. *Rev Méd Clínica Las Condes* [revista en Internet]. 2018 [citado 13 Oct 2020];29(1): [aprox. 6p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300087>
13. Vega J, Verano NC, Rodríguez JF, Labrada E, Sánchez A, Espinosa N. Factores cardioaterogénicos y riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 hospitalizados. *Rev Cub Med Mil* [revista en Internet]. 2018 [citado 29 May 2021];47(2): [aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S013865572018000200006&lng=es
14. Arias A, García RA, Oliva M. Riesgo cardiovascular global en pacientes ancianos hipertensos. *Rev Cubana Med* [revista en Internet]. 2014 [citado 23 Jun 2017];53(2): [aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000200007
15. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13



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 / Lineas Rotativas
info@coyasistemas.com.ar



Utilidad de los algoritmos de priorización de variantes con significado clínico desconocido en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

>>> El siguiente artículo de revisión muestra la evolución de las guías de clasificación clínica de variantes genéticas en el cáncer de mama y de ovario hereditarios, destacando aquellas variantes con significado clínico desconocido.

>>> AUTORES

Verónica Castillo Guardiola¹, M.^a Desamparados Sarabia Meseguer¹, Laura Rosado Jiménez¹, Miguel Marín Vera², José Antonio Macías Cerrolaza³, Encarnación Cuevas Tortosa², Francisco Ruiz Espejo¹, José Antonio Noguera Velasco¹

¹ Laboratorio de Genómica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

² Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

³ Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

>>> CORRESPONDENCIA

veronicacgu.88@gmail.com

Fuente: *Rev Med Lab* 2021;2(1):21-29. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

>>> RESUMEN

La aparición de la secuenciación de nueva generación ha supuesto una revolución en el estudio genético del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH), ya que ha permitido la incorporación a la práctica clínica de paneles de genes, o incluso de exomas y genomas completos. El gran aumento de la información que se obtiene de un estudio genético ha ido unido a un incremento de la incertidumbre debido al mayor número de variantes con significado desconocido (VUS) halladas. En consecuencia, recientemente se ha acuñado el concepto de VUS priorizada, que

hace referencia a aquellas variantes con significado clínico desconocido que, según la bibliografía disponible, presentan un mayor riesgo de ser deletéreas. En esta revisión se pretende mostrar la evolución de las guías de clasificación clínica de variantes, destacar la necesidad del desarrollo de algoritmos de priorización para seleccionar estas VUS priorizadas que permitan optimizar la realización de estudios complementarios, así como advertir de la importancia de realizar un correcto proceso de asesoramiento genético que haga entender al paciente las posibles consecuencias de dicho análisis.

Palabras clave: Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Priorización. Variante con significado clínico desconocido.

>>> INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el más común, así como la principal causa de muerte por cáncer

en mujeres¹. El CM femenino supone un 25 % de los casos de cáncer diagnosticados en todo el mundo y un 11,6 % si se tienen en cuenta ambos sexos². La mortalidad por CM en España es el 6,6 % de la mortalidad por cáncer³. Los datos de Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estiman que en 2020 se diagnosticaron aproximadamente 33.000 nuevos casos de CM en España y, en 2018 6.621 muertes fueron debidas a esta causa³.

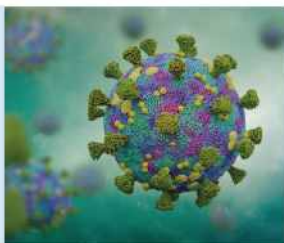
El cáncer de ovario (CO) es el noveno tipo de cáncer más prevalente en mujeres en España y se estima que supone un 2,7 % de los casos de cáncer y casi 2000 muertes en 2020^{3,4}. El riesgo de padecer CO, cáncer de trompa de Falopio o primario peritoneal es del 1,5 % en la población general. A pesar de los avances en su tratamiento quirúrgico y farmacológico, el CO sigue siendo el cáncer ginecológico más letal, debido principalmente a la ausencia de un método de cribado para su detección precoz. Además, presenta una elevada resistencia a los fármacos citostáticos usados común-



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

mente⁵.

Se han identificado numerosos factores de riesgo para ambas patologías, siendo la historia familiar uno de ellos. De hecho, se estima que el 5-10 % de todos los casos de CM y CO están vinculados a una susceptibilidad hereditaria debida a mutaciones en genes autosómicos dominantes. El principal síndrome de cáncer hereditario relacionado con el CM y CO es el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH). Desde los años 90 este síndrome se ha asociado principalmente a mutaciones en los genes de alta penetrancia *BRCA₁* y *BRCA₂*. Sin embargo, en la actualidad se sugiere la participación de múltiples genes, entre los que se incluyen genes de alto riesgo para CM (*TP₅₃*, *PTEN* y *PALB₂*), así como genes de moderado riesgo de CM (*CHEK₂*, *ATM*, *NF₁* y *NBN*), genes con riesgo de CM impreciso pero elevado (*CDH₁* y *STK₁₁*) y genes con riesgo para CO (*RAD₅₁*, *BRIP₁*, y genes del sistema de reparación de apareamientos erróneos como *MLH₁*, *MSH₂*, *MSH₆* y *PMS₂*), entre otros⁶. Estos genes se asocian con susceptibilidad a otros tipos de cáncer como el de páncreas, colon y próstata, entre otros. Muchos de ellos son esenciales para mantener la estabilidad genómica de las células y están relacionados funcionalmente con la reparación de DNA mediante recombinación homóloga.

La aparición de la secuenciación masiva ha permitido el desarrollo de paneles de genes, los cuales facilitan el estudio de múltiples genes en el mismo análisis con un menor coste económico. Esto ha supuesto una revolución en la práctica clínica en el campo del diagnóstico del cáncer hereditario, ya que el aumento de genes estudiados facilita el diagnóstico de síndromes como el SCMOH. A su vez esto ha ido acompañado de un incremento de la incertidumbre debido a dos causas principales: el aumento de variantes con significado clínico desconocido (VUS) como consecuencia del mayor número de genes estudiados y el estudio de genes para los que no existe suficiente experiencia en la práctica clínica ni evidencia científica que permita asociarlos con un incremento en el riesgo de padecer cáncer.

En muchas ocasiones la interpretación de toda esta información no es sencilla, lo que supone un reto para los profesionales del laboratorio. Aunque actualmente hay distintas guías de clasifi-

cación de variantes que tratan de sistematizar y estandarizar el proceso de categorización clínica de variantes, y establecer un vínculo entre los resultados obtenidos y su efecto clínico^{7,8}, no resuelven el problema de la interpretación de la información genética, ya que muchas de las variantes siguen clasificándose como VUS. Para muchos de los genes incluidos en los paneles comerciales de cáncer hereditario no existe evidencia suficiente que justifique un cambio en el manejo clínico, como el empleo de tratamientos específicos o aplicación de medidas de prevención para detección precoz o reducción de riesgo. Sigue existiendo una incertidumbre debida principalmente a que muchos de los genes incluidos en estos paneles comenzaron a estudiarse con el desarrollo de dichos paneles. Debido a la ausencia de estudios clínicos de correlación genotipo-fenotipo consistentes, la relación entre la presencia de variantes patogénicas en estos genes y el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer es todavía limitada. Por lo tanto, para muchos de los genes incluidos en los paneles comerciales no existe evidencia suficiente que justifique un cambio en el manejo clínico, como el empleo de tratamientos específicos o aplicación de medidas de prevención para detección precoz o reducción de riesgo.

Recientemente y debido a la expansión del uso clínico de los paneles de genes se ha acuñado el concepto de VUS priorizada. Este hace referencia a aquellas variantes de significado clínico desconocido que tendrían una mayor probabilidad de tener un efecto deletéreo en la proteína, según los estudios *in silico* y la bibliografía⁹.

GUÍAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE VARIANTES GÉNICAS

Diferentes sociedades científicas han desarrollado guías para la interpretación de variantes con el objeto de afrontar el reto que supone actualmente el incremento de detección de nuevas variantes génicas, muchas de ellas en genes poco estudiados previamente. Esto ayuda a conseguir una estandarización en la interpretación por parte de los distintos profesionales a lo largo del mundo.

El Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) publicó en 2000 unas recomendaciones para la interpretación de varian-



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

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



Enfermedades Infecciosas

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

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

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

Autoinmunidad

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

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

Fijación del Complemento

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



BIODIAGNOSTICO

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

tes que posteriormente fueron revisadas en 2008¹⁰. Las variantes se categorizaban en 6 grupos en función de si se habían descrito previamente y su potencial efecto deletéreo. Se hacía énfasis sobre la importancia de utilizar una terminología estandarizada y bases de datos establecidas a la hora de reportar las variantes, así como de informar sobre las limitaciones del análisis. Además, se establecían actividades de seguimiento para clarificar la relación de las VUS y la patología en cuestión: estudio de familiares, estudio en controles o uso de herramientas *in silico*.

Posteriormente, Lindor y cols. desarrollaron un modelo de clasificación de variantes en cinco categorías¹¹. Paralelamente, la Sociedad Internacional de Tumores Gastrointestinales Hereditarios desarrolló un esquema estandarizado de clasificación de variantes en cinco clases¹².

Más recientemente la ACMG, junto con la Asociación de Patología Molecular (AMP) y el Colegio de Patólogos Americanos (CAP), desarrollaron unas nuevas guías de interpretación de variantes⁷. Estas guías establecían unos criterios de clasificación que presentaban distintos grados de evidencia de patogenidad y de benignidad de forma que, mediante un algoritmo que utilizaba la combinación de dichos criterios, las variantes se podían clasificar como patogénicas, probablemente patogénicas, con significado clínico desconocido o probablemente benignas y benignas. Esto supuso un gran paso en la normalización de la categorización clínica de variantes, ya que pretendía que dicha interpretación se realizara de una forma más objetiva y sistemática. Posteriormente, se publicó un refinamiento de dichos criterios de clasificación que pretendía mejorar aquellas áreas en las que las guías previas carecían de especificidad o daban lugar a interpretaciones ambiguas. Este refinamiento consistió en tres puntos principales: separar aquellos criterios que resultaban ambiguos en un grupo de reglas discretas pero relacionadas en las que cada una de ellas aporta un peso individual a la clasificación, agrupar determinados criterios para evitar una sobreestimación de evidencia relacionada entre sí y reemplazar los “criterios clínicos” por criterios aditivos semicuantitativos⁸.

Toda esta evolución en la interpretación de variantes, aunque ha permitido sistematizar su

interpretación, no ha evitado el aumento de VUS que ha supuesto la instauración en la clínica del estudio mediante paneles de genes, o incluso exomas y genomas completos.

PRIORIZACIÓN DE VARIANTES CON SIGNIFICADO DESCONOCIDO

Los métodos de secuenciación masiva de nueva generación (NGS) engloban las técnicas de secuenciación de segunda y tercera generación. En las primeras, la secuenciación se realiza a partir de fragmentos amplificados y se obtiene una elevada profundidad de lectura (número de veces que una base está presente en las lecturas generadas). Por otro lado, las técnicas de tercera generación han conllevado una nueva revolución, ya que no requieren amplificación previa de la muestra y permiten aumentar la longitud de la lectura, lo que facilita el ensamblaje y permite la detección de variantes en el número de copias (CNV) e incluso alteraciones estructurales como translocaciones e inversiones. La rápida evolución de dichas tecnologías con el consecuente aumento de variantes detectadas ha hecho necesaria la aparición de un nuevo concepto: VUS priorizada. El término VUS priorizada se refiere a aquellas VUS que tienen un mayor riesgo de estar asociadas a un incremento de cáncer de mama y ovario y, por tanto, sobre las que se debe realizar un estudio más completo para poder determinar su efecto clínico y posible implicación en el SCMOH de forma prioritaria con respecto al resto de VUS. Mucaki y cols. Desarrollaron un esquema para priorizar VUS en SCMOH, en el que se incluyeron variantes exónicas, variantes de *splicing* situadas en regiones codificantes y no codificantes, así como variantes situadas en las regiones UTR 3' y 5', entre otras¹³ (Figura 1). Para ello emplearon modelos basados en teoría de la información (*IT-based analysis*). La teoría de la información se usa como una medida de la conservación de la secuencia. La información individual para una base se relaciona con su entropía y, por tanto, con la energía libre de unión. Esto se utiliza para estimar el cambio de afinidad de unión al compararlo con el cambio de información para un cambio de nucleótido. Estos modelos predecían potenciales mutaciones en sitios de *splicing* (SS), sitios de unión a factores de transcripción (TGBS) y sitios de unión a la proteína de unión a RNA (RBBS) en 7 genes secuenciados al completo en una muestra de 102 pacientes con SCMOH en los que

previamente no se habían hallado variantes en regiones codificantes de $BRCA_{1/2}$. A continuación se utilizaron unos criterios de priorización e información de la bibliografía disponible para priorizar las que más probabilidad presentaban de ser deletéreas. Se emplearon distintas herramientas *in silico*, así como bases de datos, modelos o algoritmos de predicción de estructuras. Se hallaron 15311 variantes, de las cuales 87 fueron priorizadas. Caminsky y cols. realizaron un estudio similar en el que se estudiaron 20 genes relacionados con SMCOH en 287 pacientes con un test no informativo previo para $BRCA_{1/2}$. Se priorizaron 246 de un total de 38372 variantes. Se realizaron estudios de pedigrí y cosegregación para calcular las razones de verosimilitud (*likelihood ratio*)¹⁴. En España, Bonache y cols. Introdujeron por primera vez en nuestro país el concepto de VUS priorizada y diferenciaron los genes con un conocido alto-moderado riesgo de cáncer de aquellos genes candidatos para los que solo existe una evidencia inicial de asociación a cáncer⁹. Se investigó un panel que incluía 34 genes asociados con un riesgo moderado-alto de cáncer de mama y ovario y 63 genes candidatos en 192 pacientes con sospecha de SMCOH, resultando 16 de ellos portadores de variantes en genes de riesgo. Se hallaron 383 variantes de las que se priorizaron 35 en genes de riesgo mediante el uso de bases de datos y programas *in silico*. Por otro lado, en este estudio se hacía referencia al concepto de accionabilidad clínica (*clinical actionability*), la cual se definió como un cambio en el manejo médico de la familia de acuerdo a las guías clínicas actuales, como las de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)¹⁵. Este concepto se restringió a los portadores de variantes patogénicas en genes con un riesgo de cáncer bien

establecido.

>> Figura 1 – Adaptación del algoritmo para la identificación de potenciales variantes patogénicas utilizado por Mucaki y cols.¹³. Incluye procesos integrados de laboratorio y análisis bioinformáticos utilizados. En amarillo se muestran los conjuntos de datos intermedios resultantes del filtrado, en verde se muestran los conjuntos de datos finales, en azul los pasos no bioinformáticos como la preparación de las muestras y en violeta los programas de predicción. Para alinear los resultados de secuenciación se utilizó CASAVA (*Consensus Assessment of Sequencing and Variation*) y CRAC (*Complex Reads Analysis and Classification*). Se utilizó GATK (*Genome Analysis Toolkit*) para comparar las variantes de estos datos frente a la versión GRCh37 del genoma humano de referencia. Se eliminaron las variantes con una puntuación de calidad <50. Se utilizó SNPnexus para identificar la ubicación genómica de las variantes. Las variantes sin sentido y las *indels* se anotaron y se utilizaron herramientas de predicción para estimar el potencial efecto deletéreo de las variantes *missense*. El pipeline de análisis Shannon evaluó el efecto de una variante sobre sitios de *splicing* (SS) crípticos y naturales, así como de lugares de unión de factores reguladores del *splicing* (SRFBS). ASSEDA (*Automated Splice Site and Exon Definition Analysis*) se utilizó para predecir las posibles isoformas como resultado de estas variantes. Las matrices de peso de posición (PWM) para 83 factores de transcripción (TF) se construyeron utilizando un generador de matriz de ponderación de información basado en *Bipad. Mutation Analyzer* evaluó el efecto de las variantes encontradas 10 kb aguas arriba desde el primer intrón. Las varian-

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
● Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsiantes ● Inmunosupresores

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo
Ríguenos 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

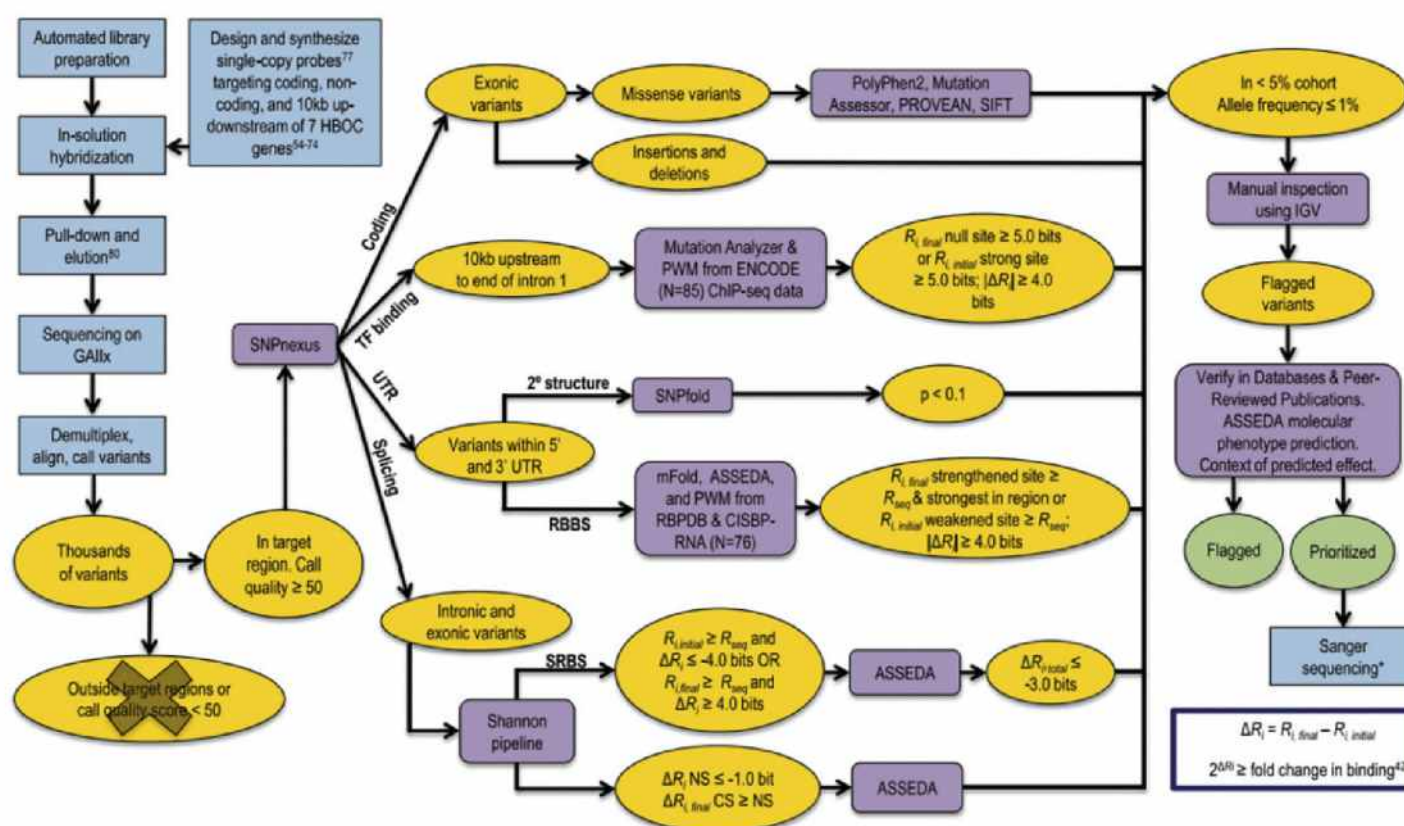


tes halladas en las secuencias UTR se evaluaron utilizando SNPfold y las variantes con mayor probabilidad de alterar la estructura del ARNm ($p < 0,1$) se procesaron utilizando mFold para predecir el efecto sobre la estabilidad. Todas las variantes de UTR se escanearon con una versión modificada del pipeline de Shannon, que utiliza PWM calculadas a partir de frecuencias de nucleótidos para 28 proteínas de unión a RNA (RBP) en las bases de datos de RPB (RBPDB) y 76 RBP en el catálogo de preferencias de unión a secuencias inferidas de proteínas de unión a RNA (CISBP-RNA). Todas las variantes que cumplen estos criterios de filtrado se

verificaron con IGV.

De esta breve revisión de estudios en los que aparece el concepto de VUS priorizada, destacan dos factores a tener en cuenta a la hora de determinar qué VUS deben priorizarse y cuáles no: los genes de estudio y las herramientas *in silico* y pipelines aplicados en los algoritmos de priorización.

Genes de riesgo y genes candidatos en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario



Hasta hace unos años solo se planteaba el estudio de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Actualmente estos genes son bien conocidos, lo que ha permitido reducir el número de VUS halladas en los mismos. De hecho, en un estudio español de mutaciones en estos genes realizado por Gabaldó y cols. solo el 13 % de las variantes halladas fueron VUS¹⁶. El desarrollo de los paneles de genes ha supuesto una verdadera revolución y ha conseguido modificar la práctica clínica en el campo del SCMOH, ya que, al aumentar el número de genes estudiados, también se incrementa el número de VUS y la priorización de las mismas se hace más necesaria. La mayoría de los genes incluidos en los paneles de genes empleados para el diagnóstico

del SCMOH son esenciales para la estabilidad genómica celular y están relacionados con la reparación de daño en el DNA mediante recombinación homóloga, como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1* y *BARD1*, entre otros (Figura 2). Estos genes también están asociados a susceptibilidad a otros tipos de cáncer como el de próstata, páncreas o colorrectal¹⁷⁻²¹.

>> **Figura 2** – Secuencia de reparación tras la detección del daño de ADN de doble cadena. Adaptado de Tavtigian y cols. (45). Tras la detección del daño de ADN de doble cadena, el complejo MRN (*MRE11*, *NBS1* y *RAD50*) activa la ATM kinasa. Una vez fosforilada, ATM fosforila a

Na⁺K⁺Cl⁻Ca⁺⁺Li⁺

pH

Diestro

LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO

AMÉRICA

|

EUROPA

|

ÁFRICA

|

ASIA

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

Comuníquese con nosotros:

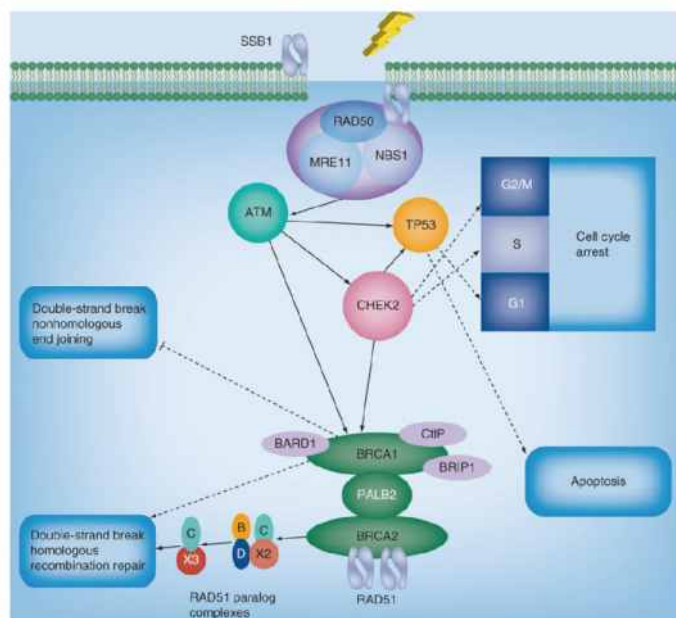
+54 11 4709 7707

| info@diestroweb.com

| www.diestroweb.com



posteriores efectores como CHEK2 y p53, los cuales producen la detención del ciclo celular para dar tiempo a que se repare el ADN. A su vez, p53 juega un papel importante en la señalización de la apoptosis. Finalmente, se produce el reclutamiento de las proteínas responsables de la reparación de ADN mediante recombinación homóloga, activándola.



Para los profesionales del laboratorio supone un reto decidir los genes a incluir en un panel de genes, cuáles reflejar en el informe de laboratorio, así como los que se tendrán en cuenta en el caso de llevar a cabo una priorización de VUS. Es necesario contar con la evidencia disponible en las guías clínicas, así como llegar a un consenso con los responsables del asesoramiento genético. La SEOM recomienda que cuando se realice un análisis genético mediante paneles de genes, se incluyan en el análisis genes como *TP53*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*. En cuanto a otros genes como *PTEN* o *CDH1*, su estudio debe plantearse en función de la historia familiar⁶. Las guías consenso para el análisis de cáncer de mama hereditario desarrollada por la Asociación Americana de Cirugía de Mama (*The American Society of Breast Surgeons*) establecieron varios grupos de genes: aquellos con riesgo incrementado de CM (*ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *NF1*, *PALB2* y *STK11*), los que suponen un incremento de riesgo de cáncer ginecológico (*BARD1*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*) y los que están asociados a otros síndromes de cáncer hereditario como el síndrome de Li Fraumeni y el síndrome de Cowden (*TP53* y *PTEN*, respectivamente)²². Las guías actua-

les de la NCCN recogen aquellos genes sobre los que existe evidencia de incremento de riesgo de cáncer (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* y *TP53*), así como el manejo del riesgo de cáncer basado en los resultados del análisis genético (medidas de prevención de riesgo o de detección precoz). Además, se mencionan genes para los que la evidencia es insuficiente para asociarlos con riesgo de padecer cáncer de mama y ovario (*BARD1*, *FANCC*, *MRE11A*, heterocigotos en *MUTYH*, *RECQL4*, *RAD50* y *XRCC2*, entre otros)²³. Estos genes serían genes candidatos sobre los que se requiere profundizar y aumentar su conocimiento para determinar si están realmente vinculados a un incremento de riesgo de cáncer, su penetrancia, las posibles particularidades fenotípicas asociadas a mutaciones en los mismos y, por tanto, su accionabilidad clínica llegado el caso. En el caso de incluir genes candidatos en un análisis genético es necesario recoger la mayor información clínica posible de aquellas familias portadoras de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en dichos genes. Los profesionales del laboratorio pueden registrar dichas variantes, características de la familia y de los tumores en una base de datos privada o en bases de datos públicas como *ClinVar* para ir incrementando el conocimiento sobre dichos genes y poder llegar a conclusiones sobre su implicación clínica en el futuro.

Herramientas utilizadas en la clasificación y priorización de variantes

Actualmente hay múltiples herramientas web (muchas de acceso gratuito) que se pueden emplear para la interpretación de variantes (Tabla I). Conocerlas es de gran importancia para saber si dichas variantes han sido previamente descritas y clasificadas clínicamente o si, por el contrario, son variantes no descritas y por tanto se desconoce su implicación en la clínica de los pacientes. En el caso de las VUS, estas pueden incluirse en algoritmos de priorización, combinando la información que ofrecen o estableciendo puntos de corte en las puntuaciones obtenidas en los estudios *in silico*.

>> **Tabla I.** Resumen de los principales recursos disponibles para valorar clínicamente las variantes

Bases de datos de variantes génicas	ClinVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
	dbSNP	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/
	HGMD	http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
	LOVD	http://www.lovd.nl/3.0/home
	LitVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/CBBresearch/Lu/Demo/LitVar
Programas predictivos in silico		
Predicción de impacto en la proteína	PolyPhen-2	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2
	SIFT	https://sift.bii.a-star.edu.sg/
	MutationTaster	http://www.mutationtaster.org/
	Align-GVGD	http://agvgd.hci.utah.edu
Predicción del grado de conservación filogenética	GERP	Integrado en VarSome
	SiPhy	Integrado en VarSome
	PhyloP	Integrado en VarSome
Predicción sobre el splicing	GeneSplicer	https://www.cbcb.umd.edu/software/GeneSplicer/gene_spl.shtml
	Human Splice Finder	https://www.genomnis.com/access-hsf
	NNSplice	https://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html
	MaxEntScan	http://hollywood.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan_scoreseq.html
Frecuencia poblacional	Proyecto 1000 genomas	https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers
	gnomAD	https://gnomad.broadinstitute.org/
Software de apoyo a decisiones	Varsome	https://varsome.com
	InterVar	http://wintervar.wglab.org/



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
- Módulo de consulta de resultados Web
- Módulo de cuentas corrientes
- Sistema de gestión de filas (TOTEM) (sistemadefilas.com)
- Módulo de logística para extraccionistas (lastmile.sistemadefilas.com)
- Módulo de Stock

www.glyms.com
Tel.: +54 011 2153-4460

Consúltenos!

administracion@glyms.com
CABA - Bariloche

**COMUNÍQUESE
CON SUS
PACIENTES
VIA WHATSAPP!!**

- ✓ Envíele mensajes notificando que su informe está listo
- ✓ El paciente puede consultar cuando desee
 - sus antecedentes
 - sus informes
 - el listado de Obras Sociales



NUEVO

A continuación, se describen los principales recursos disponibles para valorar clínicamente las variantes génicas halladas en un estudio:

Bases de datos de variantes génicas. Se trata de bases de datos creadas por grupos de trabajo especializados que están disponibles en la red. En ellas se reportan variantes génicas con información sobre su implicación clínica o fuentes bibliográficas en las que se mencionan. Entre ellas se encuentra ClinVar²⁴, dbSNP²⁵, HGMD²⁶, LOVD²⁷ y LitVar²⁸, entre otras.

Programas predictivos o estudios in silico. Los algoritmos que utilizan estos programas son diferentes e incluyen la importancia de la alteración tanto a nivel de nucleótido como a nivel de aminoácido. Se pueden dividir en dos grupos: aquellos programas que predicen si el cambio es perjudicial para la función o estructura de la proteína resultante (predictores del impacto del cambio como PolyPhen2²⁹, SIFT³⁰, MutationTaster³¹, Align-GVGD³², Grantham³³ o predictores del grado de conservación filogenética como GERP³⁴, SiPhy³⁵, PhyloP³⁶ y programas que predicen si se altera el *splicing* (GeneSplicer³⁷, Human Splice Finder³⁸, NNSplice³⁹ o MaxEntScan⁴⁰, entre otros).

Evaluación de la frecuencia de la variante en población control. Determinar la frecuencia de una variante en la población general o en una población control es de utilidad para conocer su patogenicidad. Esto se puede hacer mediante una búsqueda en las bases de datos poblacionales como la del Proyecto 1000 Genomas o de la Genome Aggregation Database (gnomAD). Según las guías de la ACMG/AMP del año 2015, una frecuencia alélica en población control superior a la esperada para una determinada enfermedad apoya una interpretación benigna⁷.

Software de apoyo a decisiones. Se trata de herramientas web que integran información de distintas bases de datos y que la combinan para llevar a cabo una clasificación según las guías clínicas de la ACMG/AMP del año 2015⁷. Una de ellas es Varsome, la cual permite investigar las variantes en su contexto genómico, recoge datos de múltiples bases de datos y aspira a que la comunidad comparta su conocimiento sobre variantes. Incluye información de 30 bases de

datos externas que describen más de 500 millones de variantes. Además, los resultados no se limitan a variantes conocidas, sino que se puede introducir cualquier tipo de variante en formato HGVS o localización genómica y permite modificar manualmente aquellos criterios dependientes de la familia⁴¹. Otro software similar al anterior que clasifica las variantes según las guías ACMG/AMP es InterVar⁴².

Por parte del laboratorio clínico se pueden realizar distintos estudios para profundizar en la interpretación de determinadas variantes:

Estudios funcionales. Los estudios funcionales son un conjunto de experimentos *in vivo* o *in vitro* que intentan dilucidar las consecuencias que tiene una determinada variante en la función de la proteína. Son una herramienta poderosa para determinar el efecto deletéreo de la variante, pero no todos son efectivos para determinar el impacto sobre el gen o la funcionalidad de la proteína. La evidencia es mayor si el ensayo refleja la totalidad de la función biológica de la proteína comparada con solo una parte de esta función. Los estudios funcionales que determinan el impacto de las variantes a nivel de mRNA pueden ser altamente informativos a la hora de evaluar los efectos en la estabilidad del mRNA, su procesamiento y traducción entre otros⁷.

Estudio de cosegregación. Consisten en analizar la variante hallada en otros miembros de la familia afectados y no afectados. Si la variante está presente en los familiares afectados y ausente en los no afectados, se podría afirmar que la variante cosegrega con la enfermedad. Sin embargo, se debe tener precaución a la hora de usar la cosegregación para clasificar clínicamente una variante, ya que esta evidencia una relación entre el locus y la enfermedad, pero no confirma la patogenicidad de la variante en sí. Además, se debe tener en cuenta la presencia de posibles fenocopias o de que la cosegregación se deba a un desequilibrio de ligamiento con la verdadera variante patogénica. Por otro lado, en casos de enfermedades como el SCMOH, en las que la penetrancia es incompleta o dependiente de la edad, hay que valorar la posibilidad de que existan familiares asintomáticos. Actualmente, también se debe profundizar en la relación biológica entre familiares, ya que existe la posibilidad de no paternidad biológica (donación

de espermatozoides y ovocitos o adopción, principalmente).

Estos estudios no están disponibles en todos los laboratorios de genética ni pueden realizarse con todas las variantes halladas en los estudios genéticos. Una posible estrategia para optimizar su utilidad podría ser aplicarlos solo a aquellas variantes con un alto riesgo de afectar al *splicing* según las herramientas *in silico* consultadas (estudios de cDNA tras RT-PCR) y/o las que hayan sido priorizadas previamente.

ASESORAMIENTO GENÉTICO DE LAS VARIANTES CON SIGNIFICADO DESCONOCIDO Y VARIANTES CON SIGNIFICADO DESCONOCIDO PRIORIZADAS

El hallazgo de VUS, tanto las que se encuentran en genes con una conocida implicación en la enfermedad como aquellas que se encuentran en genes para los que su relación con la misma

es solo potencial, supone un problema tanto para los profesionales encargados de realizar el asesoramiento genético como para los pacientes receptores de dicha información. Es esencial que durante el asesoramiento genético pre-test se informe correctamente de los posibles resultados que se van a obtener y que sea el paciente, de manera autónoma, quien decida si quiere que se realice dicho análisis. Disponer de información sobre las VUS encontradas puede generar estrés tanto para el individuo como para su familia, que en ocasiones deberá realizarse el estudio de cosegregación. En este caso, siguiendo los principios éticos de privacidad y confidencialidad, será siempre el paciente el que decida si quiere informar a sus familiares de los hallazgos del análisis^{43,44}.

Según las recomendaciones de expertos y la declaración europea de consenso publicadas recientemente⁴³, se recomienda informar las VUS halladas en *BRCA*_{1/2} o en otros genes, aunque puntualiza que las VUS halladas en genes de alto

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

riesgo tendrían una mayor importancia clínica que las halladas en genes de bajo riesgo. Sin embargo, esta información no debe usarse en la toma de decisiones clínicas o para análisis predictivo. Se recomienda que el asesoramiento genético siempre quede abierto a la posibilidad de que individuos ya analizados puedan ser contactados en el caso de que aparezca nueva información que afecte a la clasificación de alguna variante en particular, por lo que sería interesante realizar un seguimiento de los portadores de VUS hallados en los estudios genéticos, especialmente de aquellos casos índice en los que se encontró una VUS priorizada⁴³.

>>> CONCLUSIONES

El desarrollo y evolución de diferentes guías de clasificación clínica de variantes ha permitido que el proceso diagnóstico del SCMO sea más estandarizado y sistemático, aunque sigue existiendo un gran número de variantes clasificadas como VUS que tiende a aumentar al incrementarse el número de genes estudiados.

Los algoritmos de priorización de VUS pretenden seleccionar aquellas variantes con potencial deletéreo, en las que se realizará un estudio más pormenorizado para determinar su efecto clínico. Esta priorización se realizará en función de la evidencia clínica de los genes estudiados, así como del resultado de las herramientas web de predicción de patogenicidad utilizadas.

Es necesario realizar un correcto asesoramiento genético pre-test que permita al paciente entender las posibles consecuencias del estudio, para que decida libremente si desea que se realice dicho análisis.

Dado que la clasificación de variantes es dinámica, se recomienda realizar un seguimiento de los portadores de VUS, sobre todo de los portadores de VUS priorizadas.

>>> AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Asociación Española del Laboratorio Clínico que me otorgara la beca post-residencia que me ha permitido desarrollar esta revisión.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 151:1-32. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España (citado 4 Dic 2020). Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210
5. Freimund AE, Beach JA, Christie EL, Bowtell DDL. Mechanisms of Drug Resistance in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *HematolOncol Clin North Am* 2018; 32:983-96. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.007
6. Llorc G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17:956-61. DOI: 10.1007/s12094-015-1435-3
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
8. Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho Y-Y, et al. Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med* 2017; 19: 1105-17. DOI: 10.1038/gim.2017.37
9. Bonache S, Esteban I, Moles-Fernández A, Tenés A, Duran-Lozano L, Montalbán G, et al. Multigene panel testing beyond BRCA1/2 in breast/ovarian cancer Spanish families and clinical actionability of findings. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144:2495-513. DOI: 10.1007/s00432-018-2763-9
10. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med* 2008; 10:294-300. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b5cae
11. Lindor NM, Goldgar DE, Tavtigian SV, Plon SE, Couch FJ. BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management. *Oncologist* 2013; 18:518-24. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0452
12. Thompson BA, Spurdle AB, Plazzer J-P, Greenblatt MS,

ba bioars



ORGENTEC



vircell
MICROBIOLOGIST



QUIDEL



Magnus



HELENA
LABORATORIES



mindray



QUIDEL



HELENA
LABORATORIES



QUIDEL



BIOCARTIS



RANDOX

ESTRATEGIAS MODERNAS EN EL DIAGNÓSTICO



GOLSITE



RBC Bioscience



ALLSHENG



SENTINEL
DIAGNOSTICS



DIA.
PRO



LEPU
MEDICAL



FUJIFILM
Value from Innovation



YHLO

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



Akagi K, Al-Mulla F, et al. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database. *Nat Genet* 2014; 46:107-15. DOI:10.1038/ng.2854

13. Mucaki EJ, Caminsky NG, Perri AM, Lu R, Laederach A, Halvorsen M, et al. A unified analytic framework for prioritization of non-coding variants of uncertain significance in heritable breast and ovarian cancer. *BMC Med Genomics* 2016; 9:19. DOI:10.1186/s12920-016-0178-5

14. Caminsky NG, Mucaki EJ, Perri AM, Lu R, Knoll JHM, Rogan PK. Prioritizing Variants in Complete Hereditary Breast and Ovarian Cancer Genes in Patients Lacking Known BRCA Mutations. *Hum Mutat* 2016; 37:640-52. DOI:10.1002/humu.22972

15. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18:380-91. DOI:10.6004/jnccn.2020.0017

16. Gabaldó Barrios X, Sarabia Meseguer MD, Marín Vera M, Sánchez Bermúdez AI, Macías Cerrolaza JA, Sánchez Henarejos P, et al. Molecular characterization and clinical interpretation of BRCA1/BRCA2 variants in families from Murcia (south-eastern Spain) with hereditary breast and ovarian cancer: clinical-pathological features in BRCA carriers and non-carriers. *Fam Cancer* 2017; 16:477-89. DOI:10.1007/s10689-017-9985-x

17. Sheikh A, Hussain SA, Ghorri Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:2177-85.

18. Blanco A, de la Hoya M, Osorio A, Diez O, Miramar MD, Infante M, et al. Analysis of PALB2 gene in BRCA1/BRCA2 negative Spanish hereditary breast/ovarian cancer families with pancreatic cancer cases. *PLoS ONE* 2013; 8: e67538. DOI:10.1371/journal.pone.0067538

19. Gracia-Aznarez FJ, Fernandez V, Pita G, Peterlongo P, Dominguez O, de la Hoya M, et al. Whole exome sequencing suggests much of non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer is due to moderate and low penetrance susceptibility alleles. *PLoS ONE* 2013; 8: e55681. DOI:10.1371/journal.pone.0055681

20. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol* 2015; 1:943-51. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.2690

21. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017; 123:1721-30. DOI:10.1002/cncr.30498

22. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus Guidelines on

Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:3025-31. DOI:10.1245/s10434-019-07549-8

23. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:9-20.

24. ClinVar (Internet). ClinVar (citado 2 Nov 2020). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

25. Sherry ST, Ward M-H, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 2001; 29:308-11.

26. HGMD (Internet). Human Gene Mutation Database (citado 8 Feb 2021). Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.home>

27. LOVD (Internet). An Open Source DNA variation database system (citado 30 Oct 2020). Disponible en: <http://www.lovd.nl/3.0/home>. LitVar-NCBI-NLM-NIH (Internet). U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information (citado 4 Dic 2020). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/CBBresearch/Lu/Demo/LitVar/>

29. PolyPhen-2 (Internet). Prediction of functional effects of human nsSNPs (citado 4 Dic 2020). Disponible en: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>

30. Sim N-L, Kumar P, Hu J, Henikoff S, Schneider G, Ng PC. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Res* 2012; 40:W452-7. DOI:10.1093/nar/gks539

31. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods* 2014; 11:361-2. DOI:10.1038/nmeth.2890

32. Align GVGD (Internet). Huntsman Cancer Institute University of Utah Align GVGD (citado 4 Dic 2020). Disponible en <http://agvgd.hci.utah.edu/>

33. Grantham R. Amino acid difference formula to help explain protein evolution. *Science* 1974; 185:862-4.

34. Cooper GM, Stone EA, Asimenos G, NISC Comparative Sequencing Program, Green ED, Batzoglou S, et al. Distribution and intensity of constraint in mammalian genomic sequence. *Genome Res* 2005; 15:901-13. DOI:10.1101/gr.3577405

35. Garber M, Guttman M, Clamp M, Zody MC, Friedman N, Xie X. Identifying novel constrained elements by exploiting biased substitution patterns. *Bioinformatics* 2009; 25: i54-62. DOI:10.1093/bioinformatics/btp190

36. Pollard KS, Hubisz MJ, Rosenbloom KR, Siepel A.

Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Res* 2010; 20:110-21. DOI: 10.1101/gr.097857.109

37. Pertea M, Lin X, Salzberg SL. GeneSplicer: a new computational method for splice site prediction. *Nucleic Acids Res* 2001; 29:1185-90.

38. Umd.be (Internet). Human Splicing Finder (citado 4 Dic 2020). Disponible en <https://www.genomnis.com/access-hsf>

39. Reese MG, Eeckman FH, Kulp D, Haussler D. Improved splice site detection in Genie. *J Comput Biol* 1997; 4:311-23. DOI: 10.1089/cmb.1997.4.311

40. Yeo G, Burge CB. Maximum entropy modeling of short sequence motifs with applications to RNA splicing signals. *J Comput Biol* 2004; 11:377-94. DOI: 10.1089/1066527041410418

41. Varsome.com (Internet). Varsome The Human Genomics Community (citado 4 Feb 2020). Disponible en: <https://varsome.com/>

42. Li Q, Wang K. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *The American*

Journal of Human Genetics 2017; 100:267-80. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.01.004

43. Singer CF, Balmaña J, Bürki N, Delaloge S, Filieri ME, Gerdes A-M, et al. Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer - an European consensus statement and expert recommendations. *Eur J Cancer* 2019; 106:54-60. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.007

44. Gronowski AM, Budelier MM, Campbell SM. Ethics for Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2019; 65:1497-507. DOI: 10.1373/clinchem.2019.306670

45. Tavtigian SV, Chenevix-Trench G. Growing recognition of the role for rare missense substitutions in breast cancer susceptibility. *Biomark Med* 2014; 8:589-603. DOI: 10.2217/bmm.13.143

El seguimiento de tus pacientes en una única plataforma

Resultados de calidad en tu laboratorio

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



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



Listo para usar con calibradores y QC incluidos



Presentación de 100 test



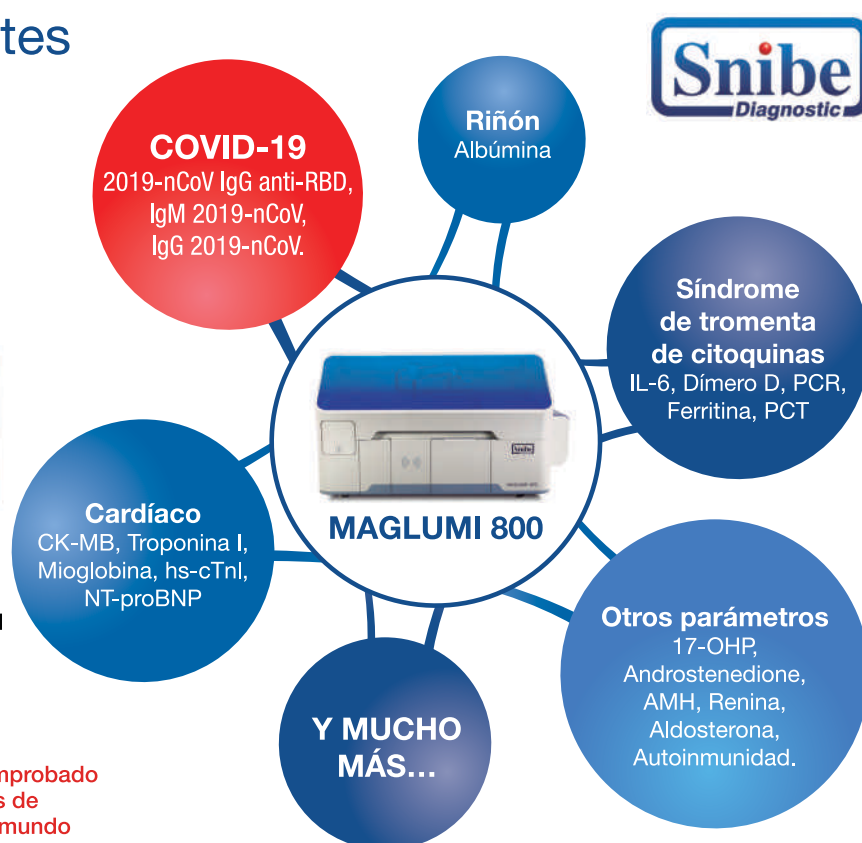
Sólo 10 µl de muestra suero/plasma



Alta sensibilidad y especificidad



Desempeño comprobado por instituciones de referencia en el mundo



GEMATEC
equipamiento para medicina

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





Efectividad del test de sangre oculta en heces por Inmunohistoquímica para el tamizaje de lesiones Colónicas: serie de casos

>>> En nuestro caso clínico del mes, un estudio donde se aborda la efectividad del test inmunohistoquímico de sangre oculta en materia fecal para la detección temprana y prevención de lesiones colorrectales malignas.

>>> AUTORES

Lucía Bayona, Ricardo Acra-Tolari, Carla Mendoza Valiente y Michelle Estrella Vargas

a Médico Gastroenteróloga. Gerente del departamento de gastroenterología del Hospital General Plaza de la Salud. Investigadora Principal ORCID: 0000-0003-4915-0766, Correo-e:

ybayona@hgps.org.do

b Voluntario de investigación del Hospital General Plaza de la Salud. Universidad Iberoamericana (UNIBE). ORCID: 0000-0002-9979-420, Correo-e: ricardo_Acra@hotmail.com

b Universidad Iberoamericana UNIBE. ORCID: 0000-0002-5844-6895, Correo-e:

Carlamendoza97@gmail.com

c Universidad Iberoamericana UNIBE. ORCID:

0000-0002-1448-7767, Correo-e: michiestrella@hotmail.com

Fuente: Ciencia y Salud, Vol. V, No. 2, mayo-agosto, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.22206/cysa.2021.v5i2.pp139-148>. Esta obra está bajo licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

>>> RESUMEN

Introducción: el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer con mayor incidencia en hombres y en mujeres en la República Dominicana. Se ha encontrado una elevada incidencia entre la presencia sangre oculta en heces (SOH) y la expresión de CCR, al igual que para la de pólipos



STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva)

Test más rápido y menos doloroso para el paciente

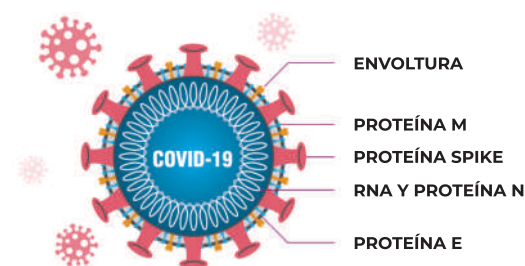


- ✓ **Test más rápido y menos doloroso para el paciente**
- ✓ **Muestra:** Saliva
- ✓ **Altamente sensible:** 100 % para CTs<30
- ✓ **Tiempo de ensayo:** 15-30 minutos
- ✓ **Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional**
- ✓ **No requiere equipamiento extra**

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

- Toma de muestra**
El paciente debe drenar moco, toser y escupir saliva en la copa de recolección.
- Mezcla de las 3 muestras con un hisopo.**
x10
- Mezcla de muestra con el buffer de extracción**
x5
- Aplicación de la muestra**
Resultado en 15-30 minutos
4 Gotas

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



Oficina y Depósito: Vera 575 (Capital Federal) | **Tel/FAX:** (+54 11) 4858-0636 (Rotativas)
info@montebio.com.ar | www.montebio.com.ar

colorrectales. El propósito de este estudio fue identificar datos tangibles que demostraran el uso de esta prueba como herramienta costo-efectiva capaz de detectar lesiones premalignas de CCR.

Metodología: se realizó un estudio observacional-descriptivo, serie de casos, dentro del Hospital General Plaza de la Salud, donde se analizaron pacientes con una prueba de sangre oculta en heces por inmunohistoquímica positiva (SOHi), que luego se realizaron una colonoscopia dentro del periodo de enero 2016 a febrero 2020.

Resultados: se encontraron 378 con pruebas de SOHi positivas, que luego se realizaron colonoscopia, de estos, 90 no presentaron hallazgos patológicos, 128 presentaron pólipos y 160 pacientes presentaron otros tipos de hallazgos patológicos en las colonoscopias.

Conclusión: la prueba de SOHi representa una herramienta costo-efectiva para la detección temprana y prevención de lesiones colorrectales malignas, y recomendamos su uso dentro del tamizaje temprano del cáncer colorrectal.

Palabras clave: inmunohistoquímica; colonoscopia; turbidimétrico; aglutinación; In vitro

>>> INTRODUCCIÓN

Según el Observatorio Global de Cáncer, en el 2018, el cáncer colorrectal (CCR) a nivel mundial fue el tercer cáncer más común. De la misma manera, en República Dominicana representó el tercer cáncer más común en ambos sexos, así como la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y la cuarta en mujeres¹.

La prueba de sangre oculta en heces (SOH) es una prueba de laboratorio que se usa para verificar muestras de heces en busca de sangre oculta². En el 2016, en un estudio realizado por Irma Martín Álvarez et al. se encontró una elevada incidencia entre la presencia sangre oculta en heces y la expresión de CCR. Por otro lado, los resultados positivos de esta prueba también se han relacionado con la presencia de pólipos colorrectales debido a pequeños sangrados intermitentes pro-

venientes de los mismos.^{3,4}

Otro estudio, en el 2019, también determinó que la concentración de hemoglobina en heces mediante pruebas de sangre oculta en heces por inmunohistoquímica (SOHi), funciona como predictor de riesgo para adenomas avanzados y cáncer colorrectal, por lo que se recomienda dentro de su tamizaje, seguido de una colonoscopia en los casos positivos.^{5,6}

Los pólipos colorrectales se definen como crecimientos anormales del revestimiento del colon y el recto, estos tienen diversas clasificaciones dependiendo de su morfología, características histológicas y comportamiento, donde la mayor atención que se les dedica a sus características es debido a su poder de malignizar⁷. Normalmente estos se presentan de forma asintomática, sin embargo, en ocasiones pueden derramar pequeñas cantidades de sangre, las cuales pueden ser detectadas mediante pruebas de SOH⁸.

La prueba de SOH seguida por una colonoscopia en los casos positivos, es la estrategia de elección para el tamizaje poblacional de cáncer colorrectal en la mayoría de los países europeos. En poblaciones de riesgo medio, se recomienda la detección de sangre oculta en heces cada 1 o 2 años, por su inocuidad y bajo costo^{9,10}.

Existen dos tipos de pruebas de SOH: la prueba de Guayaco y la prueba por inmunohistoquímica. La prueba de SOH tipo guayaco utiliza una actividad similar a la enzima peroxidasa, que se encuentra en la hemoglobina, para generar una reacción oxidativa con un reactivo y producir un color azul. Debido a que otras sustancias tienen actividad peroxidasa o pseudoperoxidasa, estas pueden provocar una reacción de falso positivo si están presentes en las heces (carnes rojas, algunas frutas y verduras), también algunos medicamentos de uso común, como la aspirina y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pueden causar hemorragia oculta; por lo tanto, estos y otros medicamentos son irritantes gástricos y deben evitarse antes de realizar esta prueba. La prueba inmunohistoquímica usa una

proteína especializada o anticuerpo que se adhiere a la hemoglobina^{11,12}.

La comparación de los métodos de SOH de tipo Guayaco e inmunohistoquímica es de larga data. Ejemplo de ello es el estudio realizado por Guittet L. et al., en el año 2007, donde compararon los resultados de estas dos pruebas y declaran estar a favor de la sustitución de la prueba de Guayaco por la prueba inmunohistoquímica, debido a que beneficiaría a los pacientes que están en mayor riesgo de padecer adenomas colónicos¹³.

En un estudio realizado en el 2012 se determinó que la prueba SOHi tiene diversas ventajas sobre la prueba de Guayaco para la detección temprana del cáncer colorrectal. Debido a su alta sensibilidad y especificidad y, entre otras ventajas, este método se ha convertido en uno de los más utilizados^{14,15}.

M. Ángeles Gutiérrez-Stampa et al., en el 2019, analizaron la utilidad de la prueba SOHi en pacientes sintomáticos en la unidad de atención primaria, donde concluyeron que la misma tiene una alta eficacia diagnóstica en la detección del CCR¹⁶. De forma similar, Valle Llufrío et al. determinaron, que el método de SOHi es de gran importancia en el diagnóstico temprano de lesiones de colon, por lo que debe realizarse a todo paciente mayor a 50 años¹⁷.

Otros estudios a favor de la prueba de SOHi sobre la de Guayaco afirman que la prueba de inmunohistoquímica es más selectiva y es menos afectada por factores no patológicos (como dieta o consumo de drogas), y que debe ser incluida en las estrategias de personalización del tamizaje en personas con test de Guayaco negativo para reducir el riesgo de CCR^{18,19}.

El propósito de este estudio fue identificar

¿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

in Laboratorios Bacon

@laboratoriosbacon

f Laboratorios Bacon



datos tangibles que demostraran el uso de esta prueba como herramienta costo-efectiva capaz de detectar lesiones premalignas de CCR. El tener presente que esta prueba permite una detección temprana de este tipo de cáncer, debe llevarla a ser tomada en cuenta como analítica de rutina en pacientes con factores de riesgo para el mismo.

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación es de tipo observacional-descriptiva, serie de casos, con datos retrospectivos y transversales donde se analizaron pacientes que se realizaron una prueba de SOHi dentro del periodo de enero del 2016 a febrero del 2020.

La muestra fue de 378 pacientes, quienes presentaron resultados positivos en el test de SOHi, y que luego se realizaron una colonoscopia. Se tomaron en cuenta pacientes de todas la edades y sexo. Al momento de recolectar los datos de la muestra, se agruparon los pacientes en tres grupos: “Pacientes con pólipos”, “Pacientes con otras patologías” y “Pacientes sin hallazgos patológicos”.

En el grupo “Pacientes con pólipos” se incluyeron aquellos que presentaron alguna clase de pólipo, a excepción de los que mostraron adenomas avanzados con desarrollo de malignidad, o los que tenían historia de colectomía. Estos se incluyeron en el grupo de “Pacientes con otras patologías”, junto a los que presentaron otros hallazgos patológicos (divertículos, hemorroides, carcinomas, etc.).

Se excluyeron los pacientes cuyas colonoscopias fueron realizadas previas a la prueba de SOHi. En el caso del paciente haberse realizado dos o más pruebas en el periodo de tiempo seleccionado, se escogió la más próxima a la fecha de la colonoscopia y se descartaron las demás. No se tomaron más criterios de exclusión.

El método de la prueba de sangre oculta en heces utilizado fue el iFOB, el cual es un test inmunológico basado en el principio turbidimétrico por aglutinación de látex, para la deter-

minación cuantitativa *in vitro* de hemoglobina humana en heces. Los reactivos contienen partículas de látex de poliestireno, cubiertas con anticuerpos IgG de cabra anti-hemoglobina humana, en un tampón de 20 mmol/L. La hemoglobina del paciente presente en el tubo recolector, reacciona con las partículas de látex recubiertas, causando una aglutinación que puede ser medida a través de un fotómetro. El grado de turbidez es proporcional a la concentración de la hemoglobina en la muestra.

Las recomendaciones dictadas por el hospital para la realización de esta prueba fueron: evitar tomar la muestra en ciertas condiciones que proveen sangrado tales como hemorroides, trabajo dental, estreñimiento, estudio de tacto rectal, durante o después de tres días del período menstrual, presencia de sangre en la orina, así como también, evitar el consumo de alcohol y aspirina por al menos 48 horas antes de la prueba.

Los reportes de colonoscopias fueron tomados de la base de datos electrónica del hospital, al igual que los reportes de patología. Los pólipos se clasificaron en adenomatosos, hiperplásicos, tubulares, tubulovillosos, villosos, inflamatorios, y en el caso haberse reportado más de un pólipo se clasificó como “Dos o más tipos de pólipos”.

Se excluyó del estudio cualquier dato con el que se pueda identificar la identidad de los pacientes con el motivo de proteger su confidencialidad.

Para el análisis y manejo de los datos se utilizaron los programas Excel y SPSS.

>>> RESULTADOS

De un total de 16,271 pacientes con prueba de SOHi, 1,619 obtuvieron resultados positivos, de los cuales, 378 se realizaron una colonoscopia subsecuente a la prueba. De estos, 90 no presentaron hallazgos patológicos, 128 presentaron pólipos y 160 pacientes presentaron otros tipos de hallazgos patológicos.

Se determinaron los tipos de pólipos más

frecuentes: 43 adenomatosos (34 %), 29 hiperplásicos (23%), 28 tubulares (22%), 16 con dos o más tipos de pólipos (12 %), 6 tubulovelloso (5 %), 3 vellosos (2%) e 3 inflamatorios (2 %). Las principales localizaciones de estos fueron: en el recto (21%), en el colon descendente (20 %), en el colon ascendente (19 %), en el colon sigmoide (14 %), en el colon transversal (10 %) en el ciego (8 %), en el ángulo hepático (3 %), en recto-sigmoide (3 %), en la válvula ileocecal (1 %) y en el ángulo esplénico (1 %).

>> Tabla 1. Clasificación de hallazgos patológicos por grupos etarios. Fuente: análisis de la base de datos del estudio.

Case Processing Summary						
	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GRUPO ETARIO * Diagnostico	378	100.0%	0	0.0%	378	100.0%

			Diagnóstico		
			PÓLIPO	OTRA PATOLOGÍA	ESTUDIO NORMAL
GRUPO ETARIO	0-18 AÑOS	Recuento	1	2	0
		% GRUPO ETARIO	33.3%	66.7%	0.0%
	19-44 AÑOS	Recuento	13	40	36
		% GRUPO ETARIO	14.6%	44.9%	40.4%
	45-64 AÑOS	Recuento	67	76	53
		% GRUPO ETARIO	34.2%	38.8%	27.0%
	65-84 AÑOS	Recuento	43	41	0
		% GRUPO ETARIO	51.2%	48.8%	0.0%
	> 85 AÑOS	Recuento	4	1	1
		% GRUPO ETARIO	66.7%	16.7%	16.7%
Total		Recuento	128	160	90
		% GRUPO ETARIO	33.9%	42.3%	23.8%

			Total
GRUPO ETARIO 0-18 AÑOS	Recuento	3	
	% GRUPO ETARIO	100.0%	
19-44 AÑOS	Recuento	89	
	% GRUPO ETARIO	100.0%	
45-64 AÑOS	Recuento	196	
	% GRUPO ETARIO	100.0%	
65-84 AÑOS	Recuento	84	
	% GRUPO ETARIO	100.0%	
> 85 AÑOS	Recuento	6	
	% GRUPO ETARIO	100.0%	
Total	Recuento	378	
	% GRUPO ETARIO	100.0%	

>> Tabla 2. Hallazgos patológicos según el sexo. Fuente: análisis de la base de datos del estudio.

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

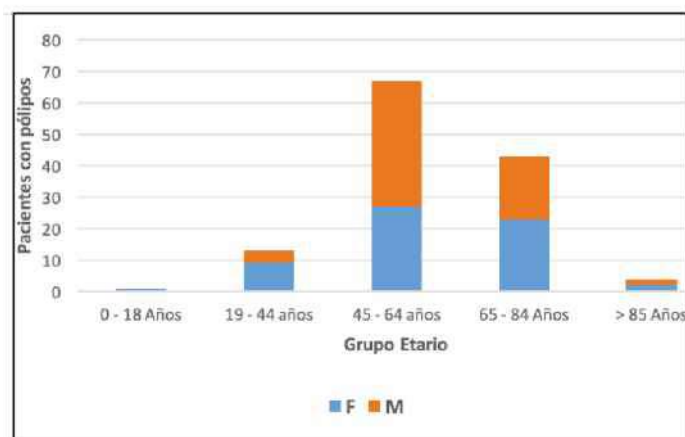
Padre M. Ashkar N°688 - (CP1672) Gral. San Martin, Bs. As. Argentina
(54 11) 4754-2168 rot. - Whatsapp +54 9 11 6228-4796
info@avan.com.ar - www.avan.com.ar

Crosstab					
Diagnostico	PÓLIPO		SEXO		Total
			FEMENINA	MASCULINO	
	PÓLIPO	Recuento	62	66	128
		% SEXO	34.6%	33.2%	33.9%
	OTRA PATOLOGÍA	Recuento	68	92	160
		% SEXO	38.0%	46.2%	42.3%
	ESTUDIO NORMAL	Recuento	49	41	90
		% SEXO	27.4%	20.6%	23.8%
Total	Recuento		179	199	378
	% SEXO		100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: análisis de la base de datos del estudio.

>> **Tabla 3.** Tipos de pólipos más frecuentes según el grupo etario. Fuente: análisis de la base de datos del estudio

>> **Gráfico 1.** Pacientes con pólipos clasificados según el sexo dependiendo del grupo etario. Fuente: análisis de la base de datos del estudio.



Fuente: análisis de la base de datos del estudio.

Tipo de Pólipo	Edad	Frecuencia	Porcentaje
Inflamatorio	0-18 AÑOS	0	0
	19-44 AÑOS	1	33.333
	45-64 AÑOS	2	66.667
	65-84 AÑOS	0	0
	> 85 AÑOS	0	0
	Total	3	100
Velloso	0-18 AÑOS	0	0
	19-44 AÑOS	0	0
	45-64 AÑOS	1	33.333
	65-84 AÑOS	2	66.667
	> 85 AÑOS	0	0
	Total	3	100
Tubulovelloso	0-18 AÑOS	0	0
	19-44 AÑOS	0	0
	45-64 AÑOS	4	66.667
	65-84 AÑOS	2	33.333
	> 85 AÑOS	0	0
	Total	6	100
Dos o más tipos de pólipos	0-18 AÑOS	0	0
	19-44 AÑOS	0	0
	45-64 AÑOS	9	56.25
	65-84 AÑOS	7	43.75
	> 85 AÑOS	0	0
	Total	16	100
Tubular	0-18 AÑOS	0	0
	19-44 AÑOS	2	7.143
	45-64 AÑOS	16	57.143
	65-84 AÑOS	10	35.714
	> 85 AÑOS	0	0
	Total	28	100
Hiperplásico	0-18 AÑOS	0	0
	19-44 AÑOS	7	24.138
	45-64 AÑOS	15	51.724
	65-84 AÑOS	5	17.241
	> 85 AÑOS	2	6.897
	Total	29	100
Adenomatoso	0-18 AÑOS	1	2.326
	19-44 AÑOS	3	6.977
	45-64 AÑOS	20	46.512
	65-84 AÑOS	17	39.535
	> 85 AÑOS	2	4.651
	Total	43	100

Fuente: análisis de la base de datos del estudio.

>>> DISCUSIÓN

Los pólipos colorrectales se presentan en aproximadamente el 25-30 % de los hombres y mujeres de cualquier etnia, mayores de 50 años. No todos los pólipos se convertirán en cáncer, y pueden pasar años antes de que un pólipo se convierta en malignidad. Existen diferentes factores de riesgo que aumentan las probabilidades de padecer estos, como son el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la obesidad, entre otros.^{20,21}

En este estudio el tipo de pólipo más común fue el adenomatoso, coincidiendo con lo descrito por la universidad de Michigan²¹. La mayoría de los pólipos que llegan a malignizarse suelen ser adenomatosos, sin embargo, tienen un bajo porcentaje de convertirse en cáncer. Este proceso puede tardar muchos años, y con un buen tamizaje, el CCR derivado de estos es altamente prevenible. Por otro lado, los pólipos de tipo vellosos y tubulo-

vellosos tienen una gran tendencia a malignizarse, pero, al igual que los adenomatosos, con un buen sistema de tamizaje, donde recomendamos que esté incluido la prueba de SOHi, esto se puede evitar.

La aparición de pólipos tiende a ser más común en hombres que en mujeres²². Este estudio refuerza esta afirmación al mostrar una mayor incidencia de pólipos en el sexo masculino. Sin embargo, es de importancia resaltar que solo hubo cuatro pacientes de sexo masculino más que del sexo femenino.

Otra característica demográfica relevante para el estudio es que el riesgo para desarrollar adenomas colorrectales se duplica entre las edades de 50 a 74 años²². En este estudio, el grupo etario en el cual se observó mayor cantidad de pólipos fue el de 45 a 64 años de edad. Cabe destacar, que en este grupo etario se puede apreciar una mayor

 **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



diferencia entre el número de casos por sexo, donde 40 pacientes eran masculinos y 27 femeninas.

>>> CONCLUSIÓN

En este estudio, más de una tercera parte de los pacientes que tenían una prueba de SOHi positiva, que posteriormente se realizaron una colonoscopia, presentaron algún tipo de pólipo. Cabe resaltar que existen diversas condiciones que pueden ocasionar la presencia de sangre oculta en heces, las cuales no fueron enfocadas en esta investigación, como es la presencia de malignidad, colectomía previa, hemorroides, diverticulosis, entre otros.

Los resultados de este estudio indican que la prueba de SOHi podría funcionar como una herramienta costo-efectiva para la detección temprana de lesiones premalignas. Especialmente si en los casos positivos se indica una colonoscopia. Por ello, es importante que esta prueba se tome en cuenta en los métodos de tamizaje para el CCR.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer al departamento de Laboratorio Clínico del Hospital General Plaza de la Salud, con especial mención a las Licenciadas Anel Guzmán-Marte, Denny De La Rosa y Gilda Tolari, por sus contribuciones y disposición a suministrar datos de gran importancia para el estudio. También cabe darle mención en este apartado a la Dra. Dolores Mejía, la Dra. Jenny Cepeda y a María Fernanda Cedeño, por brindar asesoría metodológica en el desarrollo de este trabajo de investigación. Su disposición a dar su tiempo ha sido muy apreciada. Otra mención muy importante de este agradecimiento es al Dr. Eduardo Fenocchi, luchador principal de América Latina por la prevención de este tipo de cáncer.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, [Citado el 01 de agosto del 2020].
2. Fecal occult blood test - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2020. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/fecal-occult-blood-test/about/pac-20394112> [Citado el 23 de agosto del 2020].
3. Martín Álvarez I, Rodríguez Rodríguez L, García Acosta I, Hernández Morejón D, Melians Abreu SM. Sangre oculta en heces fecales: un valioso auxiliar en el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2016 Jun
4. Fecal Immunochemical Test and Fecal Occult Blood Test | Lab Tests Online [Internet]. Labtestsonline.org. 2020. Disponible en: <https://labtestsonline.org/tests/fecal-impl-test-and-fecal-occult-blood-test> [Citado el 23 de agosto 2020].
5. Navarro M, Hijos G, Ramírez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanás Á. Fecal Hemoglobin Concentration, a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. Frontiers in Medicine. 2019;6.
6. Peña Herrera D. (2016). Determinación de sangre oculta en heces mediante el método inmunoquímico fecal, como herramienta para diagnosticar lesiones precancerosas colorrectales en el Hospital Pablo Arturo Suárez periodo noviembre 2015 junio 2016 (Trabajo de Investigación previo a la obtención del Título de Licenciado en Laboratorio Clínico e Histotecnológico. Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador).
7. Wickramasinghe D, Samaranayaka S, Lakmal C, Mathotaarachchi S, Kanishka Lal C, Keppetiyagama C et al. Types and Patterns of Colonic Polyps Encountered at a Tertiary Care Center in a Developing Country in South Asia. Analytical Cellular Pathology. 2014; 2014:1-4.
8. Publishing H. Colon Polyps - Harvard Health [Internet]. Harvard Health.
9. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? Gastroenterología y Hepatología. 2009;32(8):565-76.
10. Jover R, Carballo FL, Ponce M, Pérez-Riquelme F, Salas D, Cruzado-Quevedo J, et al. El test de Sangre Oculta en heces inmunológico es más coste-efectivo que el Guayaco. Comparación entre dos programas de cribado poblacional
11. Church J, Delaney C, Fazio V. Current therapy in colon and rectal surgery. Philadelphia, Penn.: Elsevier Mosby, the Curtis Center; 2005.
18. Burón A, Macià F, Andreu M, Pellisé M, Castells X, Grau J. Cribado poblacional de cáncer colorrectal: cánceres de intervalo y relación con el resultado cuantitativo del test inmunológico de sangre oculta en heces. Med Clin (Barc). 2019;152(8):303-6.
19. Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, et al. Advances in fe
20. Colon Polyps: Symptoms, Causes, Diagnosis, Treatment, and Prevention [Internet]. Cleveland Clinic. 2020 [cited 26 August 2020]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15370-colon-polyps>
21. Colon and Rectal Polyps | Michigan Medicine [Internet]. Uofmhealth.org. 2020
22. Corley D, Jensen C, Marks A, Zhao W, de Boer J, Levin T et al. Variation of Adenoma Prevalence by Age, Sex, Race, and Colon Location in a Large Population: Implications for Screening and Quality Programs. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(2):172-80.

**AHORA
IgG CUANTITATIVO**

**LABORATORIO
LEMONS**

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



Evolución en el corto plazo del compromiso renal en niños con enfermedad por el coronavirus 2019

>>> A continuación, presentamos otro trabajo de investigación del Hospital General de Niños “Dr. Pérez de Elizalde”, donde abordan la evolución a corto plazo de pacientes pediátricos que presentaron compromiso renal durante la internación por COVID-19.

>>> AUTORES

Dra. Sandra M. Martina, Dra. Luciana Meni Battagliaa, Dra. M. Laura Beaudoina, Dra. M. Cecilia Torres Pérez y Dr. Alejandro Balestraccia
Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

>>> CORRESPONDENCIA

smmartin265@gmail.com

Fuente: *Arch Argent Pediatr* 2021;119(6):414-423.
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.414>

>>> RESUMEN

El compromiso renal en los pacientes pediátricos con enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) varía entre el 10 %

y el 80 %. Dado que existe limitada información sobre su pronóstico, se realizó este estudio con el objetivo de describir la evolución en el corto plazo de pacientes a quienes se les detectó compromiso renal durante la internación por COVID-19.

Estudio observacional y transversal que incluyó pacientes entre 1 mes y 18 años con COVID-19 con compromiso renal. Se excluyeron aquellos con patología renal conocida. Se identificaron 27 pacientes con afectación renal, en 14 de ellos se pudo realizar seguimiento para estudiar la evolución renal luego de 3 meses del diagnóstico. Todos habían normalizado los niveles de creatinina plasmática durante la internación y al momento del control ambulatorio, realizado a los 145 días (92-193), todos se encontraban normotensos y con hallazgos urinarios normales, excepto uno que persistía con microhematuria. La evolución fue favorable; la mayoría de los pacientes presentaron

remisión completa del compromiso renal.

Palabras clave: COVID-19, lesión renal aguda, niño, pronóstico.

>>> INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se reconoció al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) como el factor causal de la enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) que provocó una pandemia. La infección por SARS-CoV-2 tiene alta prevalencia de neumonía, pero también afecta otros órganos.¹ La enfermedad en los niños suele tener un curso benigno en comparación con el de los adultos, y la mitad permanecen asintomáticos.¹ Sin embargo, puede presentarse con compromiso multisistémico incluyendo el desarrollo de shock hiperinflamatorio.¹

La prevalencia de compromiso renal en niños con COVID-19 varía entre el 10 y el 80 %, según la gravedad del cuadro clínico.²⁻⁴ Según conocimiento de los autores, aún no existen estudios que describan la evolución de estos pacientes. Por consiguiente, el objetivo de este trabajo fue describir la evolución renal en el corto plazo de pacientes con compromiso de dicho órgano durante la internación por COVID-19.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de diseño observacional y transversal que incluyó a pacientes internados en el Hospital de Niños Pedro de Elizalde entre mayo y octubre de 2020 que presentaron: a) infección por SARS-CoV-2 confirmada y compromiso renal, identificados en un estudio multicéntrico previo destinado a evaluar la prevalencia de afectación renal en COVID-19, y que requería como mínimo un valor de creatinina y/o un estudio de orina para su inclusión; y b) edad entre 1 mes y 18 años. Se citó a los pacientes identificados para estudiar la evolución renal luego de tres meses del diagnóstico. Se excluyeron aquellos con enfermedad renal conocida.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y se solicitó consentimiento

informado y/o asentimiento por escrito según correspondiera (protocolo N.º 3597-2021). Se consideró compromiso renal a la presencia de lesión renal aguda (LRA), proteinuria patológica, hematuria, leucocituria y/o hipertensión arterial (HTA). Durante la internación se registraron los siguientes datos: edad, sexo, patologías previas, gravedad clínica al ingreso, requerimiento de internación en la unidad de terapia intensiva (UTI) y de terapia de reemplazo renal (TRR), creatinina, proteinuria, hematuria, leucocituria y tensión arterial. En el control nefrológico ambulatorio se consignaron: días desde el diagnóstico de COVID-19, peso, talla, creatinina a los que no la hubieran normalizado al alta, tensión arterial, sedimento urinario e índice proteinuria/creatininuria.

Definiciones

Infección por SARS-CoV-2: Detectada por test de reacción en cadena de polimerasa en secreciones nasofaríngeas o serología positiva (IgM y/o IgG).³

El compromiso renal fue evaluado según la presencia o ausencia de: LRA: creatinina (mg/dl) >1,5 veces por encima del valor superior normal para la edad.^{3,5}

Hematuria: >5 hematíes por campo de alta resolución.⁶

Proteinuria patológica: presencia de 1 o más cruces en tira reactiva o índice proteinuria/creatininuria en muestra aislada de orina >0,2.⁷

Leucocituria: presencia de ≥ 5 leucocitos por campo de alta resolución.⁸

HTA: tensión arterial sistólica y/o diastólica $\geq$ percentilo 95 y < percentilo 95 + 12 mmHg para edad, sexo y talla en menores de 16 años y tensión arterial sistólica entre 140-159 mmHg y/o diastólica entre 90-99 mmHg en mayores de 16 años (según las guías del Programa Nacional de Salud Escolar, PROSANE).⁹

La clínica al ingreso se definió como:

-Asintomático: diagnosticado por rastreo de contactos estrechos, sin síntomas.

-Leve: pacientes sin factores de riesgo, sin requerimientos de oxigenoterapia, o hidratación parenteral con signos vitales normales y síntomas inespecíficos.

-Moderada: pacientes con dificultad respiratoria, que requieren oxigenoterapia y/o hidratación parenteral o cuadros leves pertenecientes a grupos de riesgo.

-Grave: pacientes con dificultad respiratoria grave con clínica compatible con shock séptico compensado.

-Crítica: pacientes con claudicación respiratoria inminente, shock descompensado o paro cardio-respiratorio.¹⁰

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP): niños con fiebre mayor a 3 días y dos de los siguientes: a) erupción cutánea o conjuntivitis bilateral o signos de inflamación mucocutánea; b) hipotensión o shock; c) disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias; d) coagulopatía; y e) síntomas gastrointestinales agudos, con marcadores elevados de inflamación.^{11,12}

Análisis estadístico

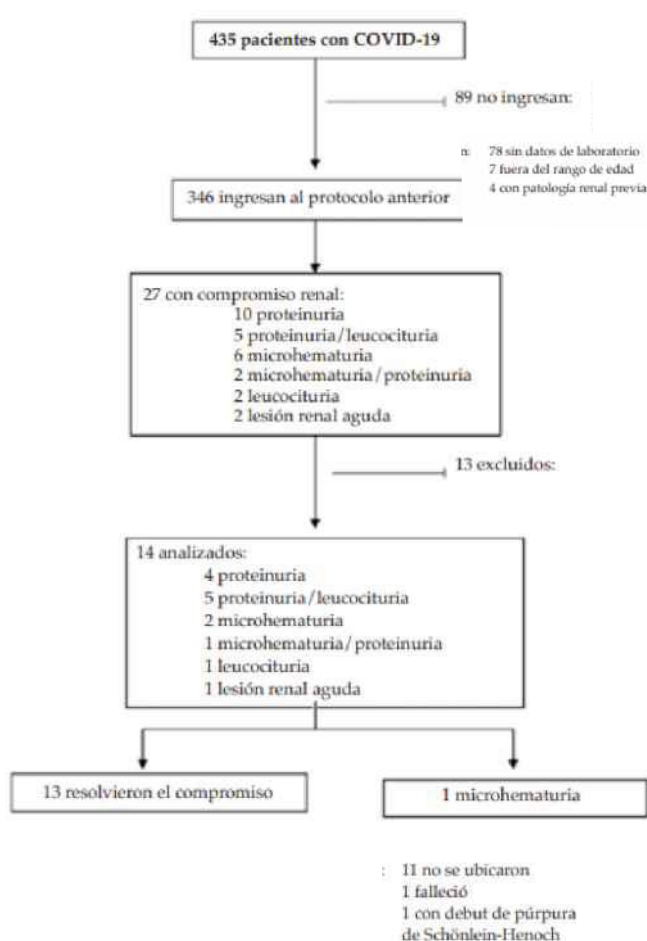
Análisis descriptivo, las variables continuas se expresaron como mediana (intervalo) debido a que los datos carecieron de distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) y las categóricas como frecuencia de presentación y/o porcentaje. Se utilizó el programa Statistix 7® (IBM versión, FL).

RESULTADOS

En el período estudiado, se internaron 435 pacientes con COVID-19. Tras revisar sus historias clínicas para el estudio mencionado, se incluyeron 346 casos (255 con formas leves y/o asintomáticas) de los cuales 27 (7,8 %) tuvieron compromiso renal (Figura 1). Siete de estos últimos tenían patologías previas. La manifestación más frecuente de compromiso fue la proteinuria, observada en 17 casos, seguida por la microhematuria en 8, leucocituria en 7 y LRA en 2; ninguno requirió TRR ni presentó HTA. Todos normalizaron los valores plasmáticos durante la internación, pero carecían de estudios de orina previos al egreso hospitalario para determinar si el cuadro renal había remitido por completo. Para investigar su evolución se intentó

contactarlos para controlarlos en forma ambulatoria. Trece no pudieron ser evaluados: 11 no fueron ubicados, 1 presentó púrpura de Schönlein-Henoch a los 3 meses, y el restante falleció a los 2 meses por sepsis, con histiocitosis como patología de base (Figura 1). Por lo tanto, se pudo evaluar la evolución renal en 14 pacientes (8 de sexo masculino; mediana de edad: 5,2 años; intervalo: 0,5-16,1). En este subgrupo, la distribución de la afectación renal fue la siguiente: proteinuria en 10 casos, leucocituria en 6, microhematuria en 3 y LRA en 1. Tres tenían patologías previas y 4 de ellos presentaron formas graves (Tabla 1). Estos últimos requirieron internación en UTI durante 2,5 días (1-7) por SIMP, 1 requirió asistencia ventilatoria mecánica, 2 inotrópicos, 1 tuvo LRA y todos presentaron proteinuria significativa. Al ser evaluados en el control ambulatorio, los pacientes llevaban 140 (92-193) días desde el inicio de la infección. Todos se mantenían normotensos y habían normalizado los hallazgos urinarios, excepto un paciente que continuaba con microhematuria (Tabla 1).

>>> **Figura 1.** Flujograma de pacientes incluidos



e32



SIMPLE, MODERNO Y CONFIABLE

- » Trabaja directamente a partir del tubo de hemograma (EDTA)
- » Método de westergren (método de referencia)
- » 32 resultados en sólo 25 minutos
- » Sin consumibles y libre de mantenimiento
- » No genera desechos

Consulte con su Asesor Comercial.
Más información: ventas@wiener-lab.com

-  Wiener lab.
-  @Wiener_lab
-  @Wienerlabgroup
-  Wiener lab Group

 **Wiener lab.**

www.wiener-lab.com
marketing@wiener-lab.com

>> **Tabla 1.** Evolución del compromiso renal en pacientes con infección por COVID-19

Datos demográficos					Cuadro clínico			Hallazgos renales durante la internación					Hallazgos renales durante el control ambulatorio			
Paciente	Compromiso renal	Edad	Sexo	Patología previa	Al ingreso	Días en UTI	SIMP	Creatinina (mg/dl)	Prot/Cr	Hematuria	Leucocituria	Urocultivo	Días posdiagnóstico	Prot/Cr	Hematuria	Leucocituria
1	P, L	5,25	F	No	Moderado	0	No	0,3	0,26	No	Si	NR	148	0,15	No	No
2	P, L	4,25	M	No	Grave	7	Si	0,46	0,69	No	No	NR	193	0,14	No	No
3	P	2,83	F	BOR	Asintomático	0	No	NR	0,22	No	No	NR	148	0,17	No	No
4	P, L	12,08	F	No	Moderado	0	No	0,53	0,27	No	Si	<i>Streptococcus oralis</i> (contaminante)	118	0,07	No	No
5	P, L	4,58	F	No	Leve	0	No	0,51	0,63	No	Si	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁹ UFC/ml	128	0,15	No	No
6	P	2,50	M	BOR	Leve	0	No	0,46	0,27	No	No	NR	168	0,16	No	No
7	LRA, P, L	5,16	M	No	Grave	4	Si	3,08	++	No	Si	Negativo	142	negativa	No	No
8	H	11,91	M	No	Leve	0	No	0,47	Negativa	Si	No	NR	113	0,15	>15	No
9	P, L	6,66	F	No	Asintomático	0	No	0,46	0,22	No	Si	NR	163	0,11	No	No
10	P	2,5	M	Síndrome de West	Leve	0	No	0,26	0,3	No	No	NR	159	0,19	No	No
11	P, L	8,58	M	No	Grave	1	Si	0,59	+	No	Si	NR	163	0,09	No	No
12	L	0,75	F	No	Leve	0	No	0,15	Negativa	No	Si	Negativo	101	0,23	No	No
13	H, L	6,41	M	No	Leve	0	No	0,42	+	Si	No	NR	123	0,18	No	No
14	H, P	11,91	M	No	Grave	1	Si	0,55	+	Si	No	Negativo	92	0,1	No	No

>>> **DISCUSIÓN**

La etiopatogenia del compromiso renal provocado por COVID-19 es poco conocida, e implica daño glomerular y tubular por invasión viral sumado a un desequilibrio en los sistemas renina-angiotensina-aldosterona e inflamatorio.^{13,14}

Los pacientes pediátricos con COVID-19 tienen un curso más benigno que los adultos, con una tasa de mortalidad menor del 1 %.¹ Por indicación del Ministerio de Salud de Argentina, al inicio de la pandemia se internaban todos los pacientes, aún aquellos asintomáticos. La afectación renal de los pacientes internados en el hospital, incluidos en el estudio multicéntrico previo (no publicado), fue del 7,8 %. En adultos internados el compromiso renal es de aproximadamente el 30 %, ¹⁴ en tanto que en pediatría es variable. Stewart y cols.,³ observaron, en 52 niños, una prevalencia de 77 %; por el contrario, en acuerdo con otras series pediátricas,^{1,2} en los pacientes incluidos en este trabajo, el compromiso renal fue menos frecuente, probablemente debido a que la mayoría cursaron con formas leves.

En relación con el tipo de afectación renal, en adultos se observó proteinuria significativa en

el 40-60 %, hematuria en el 20-40 %, leucocituria en el 30 % y LRA en el 15 %, con requerimiento de TRR en el 5 % de los casos.^{13,14} Por otra parte, en los pacientes pediátricos se comunicaron creatinina elevada en el 46 %, proteinuria significativa en el 42 % y microhematuria en el 77 %.³ En los pacientes incluidos en el presente estudio, los hallazgos fueron, en su mayoría, leves e inespecíficos, y pueden ser causados por factores ajenos a la COVID-19. En ellos, al igual que en los adultos, predominó la proteinuria significativa.^{12,14}

La evolución del daño renal en pacientes pediátricos que cursaron COVID-19 es incierta. En esta serie, fue excelente independientemente de la gravedad de la enfermedad. De hecho, de los 4 pacientes evaluados con afectación renal que requirieron internación en UTI, todos presentaron SIMP y solo 1 tuvo LRA sin requerimiento de TRR y con normalización de la función renal previo al egreso hospitalario. Stewart y cols.³ observaron que el 38 % de los internados en UTI presentó LRA (46 % con SIMP) sin necesidad de diálisis. Los pacientes con formas graves incluidos en el presente estudio, al igual que todos los restantes, resolvieron los hallazgos urinarios a los 3 meses de evolución; excepto uno que persistió con microhematuria. La presencia de patologías previas

tampoco empeoró el compromiso renal.

Las limitaciones de este trabajo son el tamaño muestral pequeño, el alto porcentaje de pérdida de seguimiento, el escaso número de pacientes con formas graves estudiados y el seguimiento relativamente corto, ya que es sabido que los pacientes con LRA deben ser controlados en el largo plazo.¹⁵ Sin embargo, pese a que los hallazgos no deben generalizarse, por tratarse de una enfermedad nueva esta información podría resultar de utilidad clínica.

>>> CONCLUSIÓN

En la mayoría de los pacientes aquí estudiados, el compromiso renal a corto plazo remitió por completo. Se requieren más estudios para corroborar estos datos.

FINANCIAMIENTO: Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar.

>>> REFERENCIAS

1. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6):689-96.
2. Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol.* 2020; 36(1):163-9.
3. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(8): e28-9.
4. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome

CASA BERMELLÓN



- Coronavirus-2 Pandemic: Experience from PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med.* 2020; 48(12):1809-18.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2 (Suppl 1):1-138. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
 6. Moustafa FE, Eid R, Hamdy N. Pediatric glomerular hematuria: a clinicopathological study. *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24(7):613-21.
 7. de Lucas Collantes C, Izquierdo García E. Proteinuria. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:69-79.
 8. Comité de Nefrología. Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria: Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(6):579-81.
 9. Argentina. Ministerio de Salud. Interpretación y uso de las nuevas tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE). Enero 2020. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/interpretacion-uso-nuevas-tablasreferencia-de-presion-arterial-prosane-2020.pdf>
 10. Argentina. Ministerio de Salud. Estrategias de abordaje para la atención de la infección respiratoria aguda (IRA) pediátrica en el II y III nivel de atención en contexto de pandemia. Recomendaciones 29 de mayo de 2020. [Acceso: el 15 de noviembre de 2020] Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/covid19-estrategias-abordaje-infeccion-respiratoria-agudapediatrica-2y3-nivel-pandemia.pdf>
 11. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia, diagnóstico y manejo institucional de casos en pediatría. [Acceso: 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casospediatrica>
 12. Bustos B, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, Díaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: a case series quantitative systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 2021; 37(41):44-7.
 13. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020; 46(7):1339-48.
 14. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(12):747-64.
 15. Askenazi D, Feig D, Graham N, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 years longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69(1): 184-9.

**DISFRUTA NUESTROS EJEMPLARES
DESDE CUALQUIER DISPOSITIVO**

www.revistabioanalisis.com



FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail: formacioncontinua@fbcbl.unl.edu.ar

Web: www.fbcbl.unl.edu.ar

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail: formacioncontinua@fbcbl.unl.edu.ar

Web: www.fbcbl.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 2022

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/>

Especialización en Endocrinología

Fecha: 2022 Caba Argentina

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: posgrado@ffyb.uba.ar

El laboratorio en la Salud Materno - Fetal y del Recien Nacido

Fecha: a confirmar 2022

Modalidad: Online

Organiza: COBICO

Info: cobico@cobico.com.ar

Módulos de Química Clínica

Fecha: A confirmar

Modalidad: Online

Organiza COBICO

Info: cobico@cobico.com.ar

>>> 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

XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA

Fecha: 2022

Lugar: La Rioja

Modalidad: **REPROGRAMADO 2022**

Web: www.jornadasbioquimicasnoa.org

E-mail: jornadasbioqNOA2020@gmail.com

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 2022

Lugar: Medellín, Colombia

E-mail: congreso.saludpublica@udea.edu.co

Web: <http://saludpublica.udea.edu.co>

XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021

Fecha: 28 de noviembre al 2 de diciembre de 2022

Lugar: Munich Alemania

Email: info@rwgroup.com.ar

AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC

CONFERENCE

Lugar: Brisbane Australia

Email: conference@aacb.asn.au

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

XXV CONGRESO COLABIOCLI

Fecha: Marzo 30 al 2 de abril 2022

Lugar: León México

Mail: colabiocli2019.2021Bol@gmail.com

web: <https://colabiocli.com/xxv-congreso-latinoamericano-de-bioquimica-clinica/>

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

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

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
ventas@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

>>> **Stamboulia Laboratorio**

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

>>> **Wiener lab**

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

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics
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
Micología
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

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

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular
en Fundación Bioquímica Argentina)

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

**Laboratorio receptor de
derivaciones en Inmunología**

MANLAB

Meganalizar

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

**Laboratorio receptor de
derivaciones en Inmunoserología**

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

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

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

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

**Laboratorio receptor de
derivaciones en Medicina
Genómica**

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular
en Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

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 Tecnologías IVD

Coya Sistemas S.R.L

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

.

B.G. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A

CASA BERMELLÓN

 bermelloncasadevinos www.bermellon.ar



Reservas: +54 9 261 750 2500 - casa@bermellon.ar

BUSCA NUEVOS CLIENTES POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

PARA MÁS INFO



261 681-6777



ventas@revistabioanalisis.com



www.revistabioanalisis.com

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalisis.com