

Revista

**bioanálisis**

www.revistabioanálisis.com

Año 18 - N° 129

Septiembre 2022



**Revisión bibliográfica de los avances  
más recientes en la comprensión  
etiológica de la enfermedad de Alzheimer**

Mieloma múltiple con IgM de superficie  
precedido por síndrome  
mielodisplásico en paciente anciana

Terapia hormonal en adultos transgénero

Terapias celulares: rol de los  
nuevos anticuerpos en el manejo  
de neoplasias linfoides

## Portafolio

# Salud de la Mujer




*Las soluciones diagnósticas del Portafolio de Salud de la Mujer integradas a la práctica clínica, acompañan a la mujer en cada etapa de su vida.*



**Fertilidad**



**Cuidado  
del embarazo**



**Cáncer  
cervical**



**Marcadores  
óseos**

**cobas®**

**harmony®**

**cobas®**  
HPV TEST

**CINtec® PLUS**  
CLARITY AND CONFIDENCE

**CINtec®**  
HISTOLOGY

Productos aprobados por A.N.M.A.T.  
COBAS y CINtec son marcas registradas de Roche.  
El test Harmony no se realiza en Argentina.  
*Uso profesional exclusivo*

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

[argentina.diagnostics@roche.com](mailto:argentina.diagnostics@roche.com)

[roche.com.ar](http://roche.com.ar)

Linked  Roche Argentina



 **NextLAB<sup>®</sup>** <sup>10</sup>  
E LEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software  
para la gestión integral  
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

## Staff Revista Bioanálisis <<

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

## >>> Editorial

Septiembre y primavera van de la mano... Su llegada realza nuestra alegría por un nuevo renacer. En Bioanálisis su esencia se siente y este mes llega una edición muy actual.

La enfermedad de Alzheimer es una demencia que es ampliamente estudiada y cuenta con grandes avances en la comprensión de su patogenia; sin embargo, todavía tiene una deuda pendiente con su tratamiento efectivo.

Desde el equipo del laboratorio Stambouljian un estudio sobre la administración de hormonas masculinas o femeninas, una de las terapias más frecuente en los adultos transgénero.

Como cada mes un caso clínico. En esta ocasión, una paciente con diagnóstico y tratamiento oportuno de mieloma múltiple precedido por síndrome mielodisplásico.

Las terapias inmunes han aportado un esperanzador avance en el abordaje terapéutico en muchas enfermedades. Creemos importante el artículo de la aplicación de estas terapias en neoplasias linfoides como los linfomas no Hodgkin.

La muerte súbita en jóvenes adultos siempre causa un impacto en la sociedad. Por esta razón es importante establecer los factores de riesgo para evitarla.

Con nuestro mayor afecto...

*"La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades". Sócrates*

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

Revisión bibliográfica de los avances más recientes en la comprensión etiológica de la enfermedad de Alzheimer

Pág. 8.



>> Pág 60. Factores de riesgos de muerte súbita  
cardiaca en adolescentes: una revisión sistemática

Formación de Posgrado. Pág 68 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 70 <<

Terapia hormonal en adultos  
transgénero

Pág. 32.

Mieloma múltiple con IgM de  
superficie precedido por síndrome  
mielodisplásico en paciente anciana

Pág. 40.

Terapias celulares: rol de los  
nuevos anticuerpos en el manejo  
de neoplasias linfoides

Pág. 48.

# EN MANLAB® CADA PACIENTE ES ÚNICO.



## CERTIFICACIONES AUDITORÍAS INTERNAS Y EXTERNAS

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

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

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



GESTION  
DE LA CALIDAD

RI-9000-1609



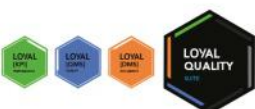


SMO

## SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD



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



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

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



## Revisión bibliográfica de los avances más recientes en la comprensión etiológica de la enfermedad de Alzheimer

>>> Entre las personas mayores la demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer. A pesar de los avances en el entendimiento de su fisiopatogenia no se ha podido alcanzar un tratamiento efectivo ya que es una patología multifactorial.

### >>> AUTORES

Téllez Ramírez, Uziel Amit<sup>1</sup>; Paniagua Medina, María Eugenia<sup>2</sup>; Reyes Ruiz, Ana Paulina<sup>3</sup>; Silva Borja, María de los Ángeles<sup>3</sup>; Díaz Ricoy, Oscar Uriel<sup>3</sup>

1 Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

2 UAEM-IMSS, México

3 UAA, México

### >>> CORRESPONDENCIA

leiru.bandicoot@gmail.com

**Fuente:** Lux Médica, 2021, 16(48), Septiembre-Diciembre, ISSN: 2007-1655.

<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/articulo/view/2964>

### >>> RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa caracterizada por una desintegración continua y homogénea, que ocasiona una pérdida progresiva de la memoria y deterioro de las capacidades cognitivas. La EA representa más del 60% de los casos de demencia en adultos de 65 años o más, con una afectación predominante en las áreas frontal y temporal del cerebro. Las dos hipótesis principales con respecto al desarrollo de EA son la hiperfosforilación de la proteína tau, que en situaciones normales forma parte de los axones neuronales, siendo la encargada de la unión de microtúbulos asociados al citoesqueleto de la célula, cuya malformación conduce a ovillos neurofibrilares y muerte neuronal; y la hipótesis amiloide, que describe la acumulación de placas A $\beta$ , generadas mediante la agregación extracelular de péptidos  $\beta$ -amiloides insolubles.



# 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 Genetrics S.A**

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

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

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

En el presente artículo de revisión se realiza una búsqueda en la literatura moderna sobre la etiología de la EA, creando una recopilación de los mecanismos más estudiados recientemente en la enfermedad, y cómo estos pueden interactuar entre sí, incluyendo los últimos avances respecto a la proteína tau, el péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), el gen APOE-4, la disfunción mitocondrial, enfermedades vasculares y la proteína alfa sinucleína, entre otras así como las principales áreas cerebrales afectadas por este padecimiento. También se evalúan distintos tratamientos empleados a partir de la etiología conocida, buscando la eliminación de placas  $A\beta$  del parénquima cerebral y la detención de la formación de los enredos neurofibrilares característicos de esta patología.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, péptido  $\beta$ -amiloide, hiperfosforilación de TAU, Enfermedades vasculares, gen APOE-4.

## >>> INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome clínico crónico o progresivo que afecta a distintas áreas corticales. Se caracteriza por una disminución de las capacidades intelectuales mayor que el deterioro normal por envejecimiento. Las funciones corticales afectadas incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio.<sup>1</sup>

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa progresiva que representa más del 60% de los casos de demencia en adultos de 65 años o más.<sup>2,3,4</sup>

En 1984, el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares (NINCDS) y la Asociación de Enfermedades de Alzheimer y Trastornos Relacionados (ADRDA) publicaron por primera vez los criterios necesarios para diagnosticar esta enfermedad.<sup>5</sup> La actualización más reciente de estos criterios fue publicada en 2011 por el Instituto Nacional del Envejecimiento y Asociación de Alzheimer (NIA-AA), y se denominó como “marco de investigación”, este se centra en el uso de biomarcadores en personas vivas para el diagnóstico de EA.<sup>6</sup>

El uso de resonancias magnéticas y fluidos biológicos pueden ayudar a determinar el proceso patológico de esta enfermedad. Los biomarcadores se clasifican en depósitos de amiloide  $\beta$ , tau patológica y neurodegeneración.<sup>7</sup>

Se han propuesto dos biomarcadores clave en la detección y diagnóstico de esta enfermedad: la cantidad total de tau regular y tau hiperfosforilado, y la relación en el fluido cerebroespinal entre amiloide  $\beta_{40}/\beta_{42}$ . Sin embargo, un estudio concluyó que personas de edad avanzada (>70 años) con estos biomarcadores afectados, tenían sólo un 20% de probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo en cinco años, mientras que las personas con estos biomarcadores sin afectación tenían una probabilidad del 10%.<sup>8</sup>

Así, muy probablemente no sólo tau y  $A\beta$  sean los responsables de causar EA. El cerebro afectado exhibe astrogliosis, atrofia de las células nerviosas y pérdida neuronal. Si bien el cerebro se caracteriza por la distribución extensiva de placas seniles (que se componen principalmente de un núcleo de péptido beta amiloide ( $A\beta$ ) extracelular rodeado de terminaciones axonales agrandadas) y los ovillos neurofibrilares (NFT), los cuales son compuestos de filamentos helicoidales de la proteína tau hiperfosforilada, recientemente surgen evidencias de nuevas vías patológicas que pueden conducir al desarrollo de EA.<sup>9,10</sup>

La llamada hipótesis amiloide se basa en la creencia de que el péptido es la causa principal de la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, múltiples estudios han tratado de demostrar que existen otras causas de semejante relevancia a la hipótesis amiloide.<sup>7,8,11,12</sup> Otra razón que cuestiona la hipótesis amiloide como principal causa de Alzheimer es que todos los intentos de desarrollar medicamentos dirigidos al  $A\beta$  para tratar la EA han fracasado.<sup>1,13</sup>

La recopilación de información de los factores que se relacionan con la etiología de EA permite visualizar un panorama general en donde estos se interrelacionan, no sería posible distinguir las conexiones. Además, la comparativa entre ellos, tiene utilidad para determinar el grado de impacto con el que contribuye cada uno a la patogenia. Por ello, la revisión de la bibliografía moder-

na de cada factor etiológico se vuelve necesaria para generar nuevas perspectivas de la enfermedad y enfocar investigaciones futuras hacia los factores que prometen mejores resultados en la terapéutica.

### >>> OBJETIVO

Mediante una revisión bibliográfica, determinar los progresos recientes que se han hecho en la comprensión de la etiología de la EA, con apoyo de la medicina molecular y haciendo énfasis en los fracasos o éxitos farmacológicos modernos y antiguos que puedan determinar las causantes fisiopatológicas de la enfermedad.

### >>> METODOLOGÍA

Se consultaron diversos artículos científicos centrados en el tema de EA. Como resultado de una investigación preliminar se eligieron los factores etiológicos más frecuentes y actualizados en

el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Una vez identificados se inició la búsqueda de artículos con menos de cinco años de antigüedad, referentes a estos factores y artículos de investigación de nuevos fármacos que ponen a prueba las hipótesis etiológicas. La búsqueda se realizó en plataformas de divulgación científica certificada, para garantizar la validez de la información: Google Académico, Elsevier, PubMed, NCBI y Cochrane.

### TAU

Tau es una de las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP), que aumenta su estabilidad al anclarse a su dominio lateral y promover su ensamblaje. En las tauopatías su localización puede ser en el cuerpo neuronal o las dendritas.<sup>12,14,15</sup>

En el humano, tau es codificada por el gen de la proteína asociada a microtúbulos tau (MAPT), que comprende 16 exones. Dichos exones pueden producir seis isoformas diferentes de tau,

## Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano  
Bromatológico  
Veterinario  
Agronómico  
Bioanalítica  
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

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

mediante el empalme alternativo de los exones.<sup>2, 3,10</sup> Las isoformas de tau con tres (3R) o cuatro (4R) repeticiones de unión a microtúbulos se crean a partir del empalme alternativo del exón 10 (E10). Las isoformas de tau tienen entre 352 y 441 aminoácidos.<sup>11</sup>

La fosforilación es la principal modificación postraduccional de tau y determina su función. En el cerebro con EA, tau está hiperfosforilada, lo que inhibe su función de mantener el ensamblaje de microtúbulos, originando así inestabilidad citoesquelética neuronal.<sup>12</sup>

La tau anormal puede interactuar directamente con las nucleoporinas del complejo de poros nucleares NPC (Nuclear Pore Complex) afectando su morfología, interrumpiendo el transporte nucleocitoplasmático en enfermedades neurodegenerativas como la EA.<sup>17,18</sup>

### Mecanismos que pueden llevar a la hiperfosforilación de tau:

Comportamiento priónico por hiperfosforilación de tau. La tau cerebral normal contiene 2-3 moles de fosfato por mol de tau. En el cerebro patológico, esta cantidad puede ser entre tres y cuatro veces mayor. Se han identificado múltiples sitios donde tau puede hiperfosforilarse, siendo algunos residuos de Serina y Treonina especialmente susceptibles a transformar tau normal en tau patológica.<sup>19</sup>

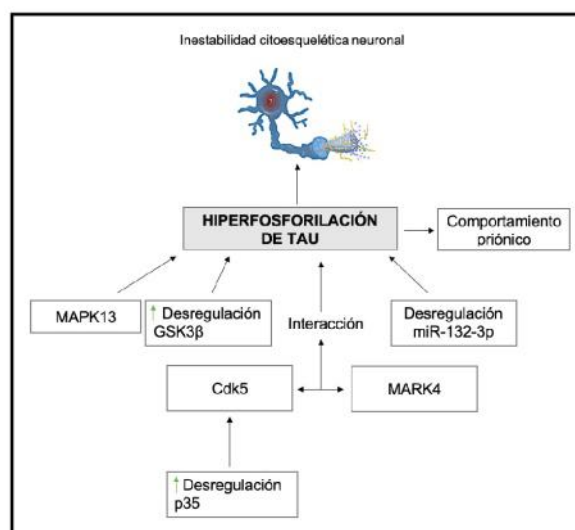
Recientemente se inyectó la forma hiperfosforilada y oligomérica de tau en ratas sin patologías detectables. Se encontró una propiedad parecida a prión en la que se captura tau normal, ocasionando un cambio conformacional y aumentando su propagación alterando la morfología de las fibrillas proteicas, además de inducir su hiperfosforilación en sitios específicos (Ser202/Thr205, Thr212, Ser214, Thr217, Ser262, y Ser422) *in vivo*.<sup>19,21,22</sup>

La autoagregación fibrilar representa uno de los elementos fundamentales para los NF-T.<sup>17,23</sup> Una nueva molécula ha probado ser efectiva en ratones al reducir los niveles de tau insolubles totales y fosforilados, lo cual puede representar un importante enfoque terapéutico.<sup>24</sup>

Fosforilación de tau por distintas proteínas. La proteína quinasa activada por mitógeno 13 (MAPK13), glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) y la proteína de quinasa dependiente de ciclina 5 (Cdk5) fosforila tau *in vitro*.<sup>25,26</sup> Dos subunidades de GSK (GSK3 $\alpha$ / $\beta$ ) interactúan con otras 19 proteínas asociadas con la fosforilación de tau. La desregulación de GSK3 $\beta$  se ha implicado en la patogénesis de la EA, y la reducción de su actividad puede tener eficacia terapéutica.<sup>26</sup> La interacción entre Cdk5 y MARK4 (quinasa afín reguladora de microtúbulos 4) fosforila tau en los sitios dirigidos de Cdk5 (especialmente Ser262). Esto resulta de la mayor activación de MARK4 ya que Cdk5 la fosforila en su dominio "spacer".<sup>27</sup>

Hiperfosforilación de tau por distintos tipos de ARN. Existe desregulación del miR-132-3p en ratones que presentan mayor actividad de la isoforma 3R de tau. El blanco de este miARN podría estar involucrado en vías de señalización que conducen a la EA.<sup>20</sup> También, los niveles de expresión del miR-125b son mayores en pacientes con EA y deterioro cognitivo medio (DCM).<sup>28</sup> Por otra parte, CDK5 se encuentra regulada por la proteína p35. Cuando es desregulada, CDK5 se mueve libremente por el citoplasma fosforilando proteínas como tau.<sup>26</sup> La p35 puede ser cortada en un fragmento C-terminal por una activación de la calpaína, generando a p10 y a p25. En la EA, la sobreactivación de la p35 y sus proteínas derivadas de fragmentaciones como la p25 pueden ser producidas por una sobreexpresión del miR-125b (Figura 1).<sup>28,29</sup>

>> **Figura 1.** Mecanismos de hiperfosforilación de tau e inestabilidad citoesquelética neuronal.



# 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

## Amiloide $\beta$

El péptido amiloide ( $A\beta$ ) es una cadena de aminoácidos de longitud variable, producto de la proteólisis de la proteína precursora del amiloide (APP). Participa en diversas funciones celulares como factor neurotrófico y neuroprotector, bloqueador de apoptosis neuronal en ausencia de factores tróficos, e incluso podría atrapar iones metálicos peligrosos.<sup>30,31,32</sup>

En la EA, hay un desequilibrio entre la producción y eliminación de  $A\beta$ , acumulándose en forma de placas dentro del cerebro.<sup>33</sup>

### Isoformas del $A\beta$

Monómero  $A\beta$ . Puede considerarse una forma benigna predecesora del péptido amiloide, generada fisiológicamente por neuronas activadas en los procesos sinápticos. Los monómeros  $A\beta$ -40 y  $A\beta$ -42 contribuyen al reciclado de las vesículas sinápticas en las neuronas, cuyo proceso de liberación está sumamente controlado por la  $\beta$  y gamma secretasa. Especialmente, el monómero  $A\beta$ -42 posee una tendencia a agregarse, fenómeno que en magnitudes significativas en el LCR puede aumentar su viscosidad y disminuir sus niveles del monómero  $A\beta$ -42; esto último es un biomarcador temprano para pacientes con alteraciones cognitivas leves con EA y también un biomarcador parcial de la disfunción del proceso de plegamiento.<sup>34</sup>

Oligómeros de  $A\beta$  mal plegados. Proviene de cualquier monómero  $A\beta$  que mediante una transformación de su estructura tridimensional da lugar a dímeros o multímeros, adquiriendo solubilidad. Estos oligómeros se unen a proteínas y receptores.<sup>34</sup>

Fibrillas de  $A\beta$ . Isoforma de  $A\beta$  identificable en cerebros de pacientes con EA, tiene entre 39 y 43 aminoácidos, y ha sido demostrada su toxicidad en neuronas en cultivo.<sup>35</sup> Son insolubles, formando filamentos con una estructura de lámina plegada, característica de su toxicidad. Son la principal isoforma que constituye las placas de  $A\beta$ .<sup>34</sup>

## La hipótesis amiloide

El  $A\beta$  ha sido propuesto como el principal precursor de la EA, causando una cascada de reacciones que conducirán finalmente a un deterioro cognitivo.<sup>36</sup> Esto se conoce como la hipótesis amiloide. La APP es una proteína transmembrana que se puede procesar a través de dos vías mutuamente excluyentes, la amiloidogénica y la no amiloidogénica.<sup>37</sup> En la vía amiloidogénica, la APP es procesada mediante proteólisis por la  $\beta$ -secretasa o la  $\alpha$ -secretasa. La  $\alpha$ -secretasa produce un fragmento carboxiterminal 83 (CTF83), mientras que la  $\beta$ -secretasa produce un fragmento carboxiterminal 99 (CTF99). Después, la  $\gamma$ -secretasa vuelve a separar los fragmentos previamente generados (CTF83 y CTF99) para formar un pequeño péptido p3 de CTF83 y  $A\beta$  de CTF99. Los principales péptidos generados son  $A\beta$ 40 y  $A\beta$ -42.<sup>9,36,37</sup> La proporción de  $A\beta$ 42 es menor con respecto al  $A\beta$ 40. Cuando esto se invierte, se aumenta la posibilidad de que se formen placas seniles.<sup>9</sup>

### Alcances y limitaciones de la hipótesis amiloide

El gen codificante para APP se encuentra en el cromosoma 21, resultando así interesante conocer la situación de las personas con trisomía 21 con respecto a la EA, bajo la hipótesis de que estas personas tendrían 1.5 veces la cantidad normal de  $A\beta$ . Los pacientes con trisomía 21 presentan esta patología alrededor de los 40 años.<sup>38</sup> La quinurenina y el ácido quinolínico juegan un papel en el desarrollo de EA en estos pacientes. Mediante la sobreexpresión de IDO1 (enzima moduladora en la vía de la quinurenina) y la sobreexpresión de un gen estimulado por interferón (ISG), se pueden establecer dos posibles mecanismos fisiopatológicos de la EA.<sup>39,40,41</sup>

### Moléculas que ayudan en la degradación de $A\beta$

La proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteína (LRP1). Funciona como receptor eliminador y regula el metabolismo de los residuos peptídicos  $A\beta$  llevándolos desde el líquido intersticial cerebral a la sangre sistémica; en pacientes con EA el direccionamiento de sustancias que activan al receptor LRP1 podría aumentar la eliminación del  $A\beta$ . Aún no se ha evidenciado una

relación entre LRP1 y el desarrollo de EA.<sup>33,43</sup> LRP1 también participa en la regulación del papel patológico de ApoE.<sup>42,44</sup>

**Neprilisina.** La metalopeptidasa neprilisina endógena (NEP) es una enzima capaz de degradar a la proteína  $\beta$ -amiloide. La administración sistémica de NEP baja los niveles de  $A\beta$  en sangre. Sin embargo, dicha administración no puede atravesar la barrera hematoencefálica.<sup>45,46</sup>

**Anexina A1.** La molécula de resolución anexina A1 (ANXA1) es un mediador antiinflamatorio de glucocorticoides que se asocia con procesos antiinflamatorios y ayuda con la eliminación selectiva de células similares a neuronas apoptóticas. La ANXA1 recombinante actúa limitando el proceso inflamatorio lo que resulta en una activación de la microglía, modulando la fagocitosis y la secreción de citocinas y especies neurotóxicas, ya que la ANXA1 forma una unión con el

receptor 1 del péptido de formilo FPRL1. Este último sugiere un vínculo entre  $A\beta$  y FPRL1.<sup>47</sup>

**Enzima degradadora de insulina (IDE).** Esta enzima es capaz de degradar varios péptidos formadores de polímero  $A\beta$ . En un estudio, el tratamiento con pioglitazona en medios de cultivo de ovario de hámster transfectadas con la proteína precursora amiloide de ratón (APP) 695 redujo los niveles de  $A\beta$  1-42 extracelular, evitando un deterioro de la memoria.<sup>48,49</sup>

Se ha demostrado que el receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) tiene la capacidad de regular la transcripción de la IDE. PPAR $\gamma$  también puede unirse al elemento sensible al proliferador de peroxisomas (PPRE) en el promotor de un gen objetivo, la enzima de escisión  $\beta$ -amiloide 1 (BACE1).<sup>49</sup>

iCHROMA II

BIO TECHNOLOGY  
boditech



## RESULTADOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN 12 MINUTOS

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA).

- Equipamiento tan pequeño que no ocupa espacio •
- Kits de 25 determinaciones a un **PRECIO ESPECIAL** •
- **Velocidad 30 test/hora** •
- **5  $\mu$ l de muestra** •

 gematec

Avalos 3651 | (1605) | Munro | Buenos Aires | Argentina.

Tel/Fax (54 11) 4512 5666 | ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar



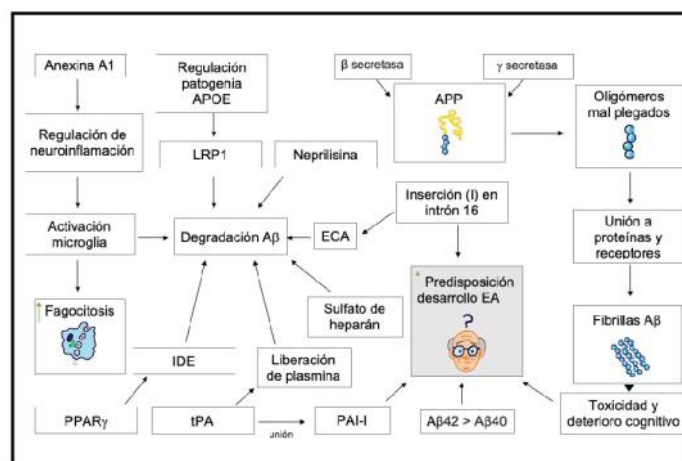
Activadores tisulares de plasminógenos (tPA). Son enzimas que separan al plasminógeno liberando plasmina, una proteasa capaz de degradar A $\beta$  en sus formas agregadas. El inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibe esta cascada de tPA/plasmina mediante su unión con tPA.<sup>50,51</sup>

En pacientes con EA la expresión de PAI-1 es elevada en zonas circundantes a las placas de A $\beta$  en el cerebro, produciendo una disminución del catabolismo del A $\beta$ .<sup>50</sup> El uso de espinosina en ratones mejoró el déficit de actividad de la plasmina en el hipocampo.<sup>49</sup>

Enzima convertidora de angiotensina (ECA). Dentro de ECA se encontró una posible inserción (I)/delección (D) en el intrón 16. El gen I aumenta el riesgo de padecer EA, mientras que el gen D se asocia a la protección contra esta. ECA es capaz de degradar A $\beta$ <sub>1-40</sub> *in vitro*, generando una disminución en su agregación cerebral.<sup>53,54</sup>

Sulfato de heparán. Esta vía está mediada por la chaperona molecular clusterina, la cual captura selectivamente proteínas mal plegadas. Después sufren endocitosis a través del receptor heparán-sulfato (HS). Esta vía clusterina-HS facilita la degradación del péptido  $\beta$  amiloide y otras proteínas citosólicas (Figura 2).<sup>55</sup>

>> **Figura 2.** Mecanismo de participación del péptido amiloide (A $\beta$ ) en el desarrollo de la E.



Productos finales de glicación avanzada (AGEs). Los AGEs son moléculas que se unen a los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGE). Esta interacción produce espe-

cies reactivas de oxígeno (ROS). En los cerebros de pacientes con EA, los niveles de los AGE son anormalmente elevados. Una posible razón es que la degradación de los AGE requiere glutatión, que se encuentra reducido en estos pacientes. Asimismo, los niveles de RAGE también son elevados en pacientes con EA. RAGE desempeña un papel crucial en la producción de A $\beta$  y el fracaso de la degradación del A $\beta$ . Al activarse RAGE e interactuar con los AGE, aumentan las ROS generadas, lo que eleva la síntesis de A $\beta$ , resultando en un acúmulo de placas neurofibrilares por fallo de los mecanismos de degradación. Aunado al daño neuronal que ROS provoca, este podría ser un eje fisiopatológico de la demencia senil.<sup>56,57,58</sup>

### Los fracasos farmacológicos exhiben algunos problemas de la hipótesis amiloide

Actualmente los tratamientos farmacológicos están orientados a atenuar los síntomas. Existen los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezil, rivastigmina y galantamina) y aquellos con actividad antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no competitivo y agonista de la dopamina (memantina).<sup>59</sup>

Los anticuerpos monoclonales son fármacos orientados a curar la enfermedad, ya que reaccionan con los agregados amiloides de forma dependiente de la conformación y de la secuencia con agregados amiloides. Sin embargo, ninguno reconoce placas de A $\beta$  en todas las condiciones.<sup>60</sup> El bapineuzumab se sintetiza a partir de la versión para humano del anticuerpo monoclonal murino 3D6, se une a la región N-terminal del A $\beta$  y activa la fagocitosis microglial y la producción de citocinas (IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ ), para que así se elimine el exceso de restos de A $\beta$ ; sin embargo, con su uso no se han demostrado mejoras cognitivas, lo que exhibe una relación pobre con respecto al desarrollo de la EA.<sup>61,62</sup> De forma similar el crenezumab reconoce especies oligoméricas y placas amiloides, con nulos efectos como tratamiento de EA.<sup>63</sup>

El solanezumab es otro fármaco de acción similar al bapineuzumab, pero se dirige al A $\beta$  soluble monomérico; no se demostraron cambios significativos en la cognición o el volumen de atrofia cerebral. El aducanumab es un fármaco que promete unirse y reducir los oligómeros solubles





## PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

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

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

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



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



RIQAS



PLANTA DE LABORATORIO  
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

 011 2206-6000

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

STAMBOULIAN  
SERVICIOS DE SALUD

de amiloide, recientemente aprobado por la FDA en EUA, aunque aún existe polémica sobre su eficacia.<sup>65</sup>

Los fármacos destinados a inhibir las enzimas que separan APP (semagacestat, avagacestat, verubecestat y lanabecestat) no han mostrado ser efectivos en la reducción de la demencia moderada.<sup>66,67,68,69,70</sup>

### **Algunos tratamientos podrían mostrar diferentes vías fisiopatológicas que conducen a la EA**

El Azeliragon es una molécula inhibidora de RAGE de administración oral. La interacción entre RAGE y amiloide resulta en daños fisiopatológicos en neuronas, microglia, astrocitos, etc.<sup>71</sup> Sin embargo, no se ha encontrado una mejora cognitiva significativa entre los participantes con su uso.<sup>72</sup>

Por otra parte, varios miARN se han visto implicados en el desarrollo de EA. El miR-7 se ha visto involucrado en el sistema de ubiquitina proteasoma. El miR-7 se encuentra sobreexpresado en pacientes con EA, regulando negativamente la expresión de la UBE2A, una enzima conjugadora de ubiquitina. La degradación del A $\beta$  por proteólisis se ve afectada y esto podría conducir al desarrollo de placas amiloides.<sup>73</sup> Además de este miARN, los miR34a y miR29b se han visto involucrados en al menos tres vías de degradación de A $\beta$ .<sup>74</sup>

### **Patogenicidad del A $\beta$ y las placas de A $\beta$**

Investigaciones recientes muestran que el incremento de placas de A $\beta$  no necesariamente está relacionado con la intensificación de la EA, puesto que estas se pueden presentar tanto en individuos con daño cognitivo como en individuos cognitivamente normales. Además, ratones genéticamente modificados para la APP han presentado anormalidades fisiológicas y del comportamiento antes de la aparición de las placas de A $\beta$ ; lo cual sugiere que las placas por sí solas no son responsables de la totalidad del daño cognitivo asociado a la EA, los oligómeros de A $\beta$  pueden desempeñar un papel más importante en la neurotoxicidad por sus efectos de sinapto toxicidad. El A $\beta$  induce diferentes anormalidades que se pre-

sentan en la EA, como la estimulación de la formación de los NFT. Además, alteraciones neuríticas y sinápticas se presentan mayormente en zonas corticales cercanas a las placas de A $\beta$ . En los cambios neuríticos, las dendritas de neuronas corticales pasan de ser rectas a enroscadas, se cree que tal cambio disminuye la eficiencia de transmisión de las señales nerviosas a través de las dendritas.<sup>75</sup>

### **La Hipótesis de la Disfunción del Beta Amiloide (BAD)**

La hipótesis consiste en que el proceso fisiopatológico del A $\beta$  comienza cuando se altera la homeostasis de la formación y metabolismo del péptido, bajo la premisa de que este desempeña un papel fisiológico. Las concentraciones del A $\beta$  son reguladas por la actividad de la gamma y beta secretasa, y dependen de los requerimientos de cada neurona.

Los monómeros mal plegados de A $\beta$  conducen a una deficiencia del monómero fisiológico de A $\beta$ . La homeostasis en la concentración del monómero es esencial para la actividad sináptica. La  $\beta$ -secretasa, mediante un mecanismo de retroalimentación positiva compensa, el decremento en la concentración del monómero, incrementando la producción del monómero de A $\beta$  y la tasa de mal plegamiento. Por ende, incrementa la concentración de la forma fisiológica del monómero A $\beta$  y también de su forma mal plegada. Comienza un ciclo vicioso en donde el mecanismo de compensación empeora la patogenicidad. Un aumento de la  $\beta$ -secretasa es un marcador temprano de la EA. Además, en la EA esporádica la expresión de su gen es elevada.<sup>35,51</sup> Esta hipótesis explica detalles que no han podido ser descritos en la teoría clásica de la cascada amiloide.

### **La teoría del estrés oxidativo como principal causa biológica para el desarrollo de EA**

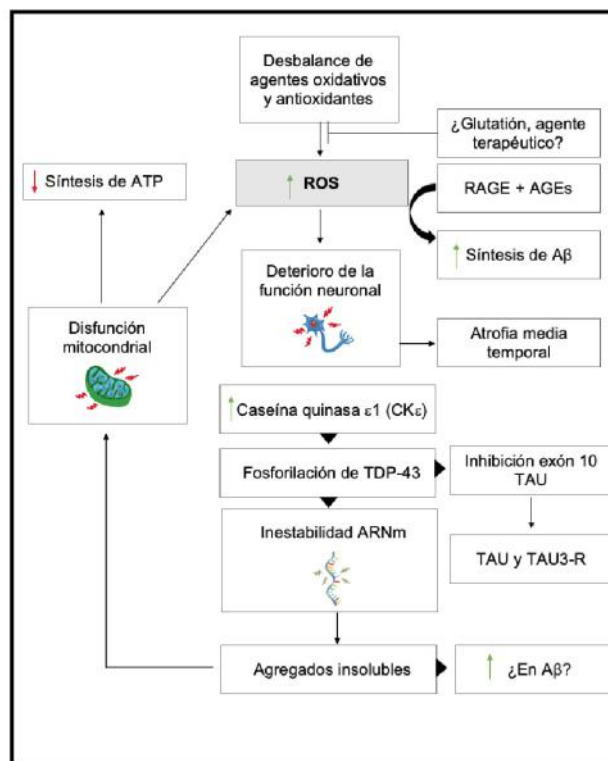
Hoy en día la hipótesis del envejecimiento más estudiada y aceptada es la teoría del estrés oxidativo, que surge cuando se produce un desbalance negativo entre los agentes oxidantes producidos y el sistema neutralizador antioxidante.<sup>76,77,78</sup>

Las ROS en exceso deterioran la función

biomolecular de las células neuronales, dirigiéndose a moléculas como ADN, ARN, lípidos y proteínas. El antioxidante glutatión juega un papel importante en la prevención del estrés oxidativo, ayudando a mitigar el efecto nocivo de las ROS, por ello se ha propuesto como potencial blanco terapéutico frente a la EA.<sup>79,80,81</sup>

La guanina del ADN y ARN puede transformarse en 8-hidroxiguanina y 8hidroxi-2-desoxiguanosina. Las proteínas pueden ser carboniladas o nitradas. Los lípidos de las membranas celulares pueden ser sometidas a peroxidación lipídica, aumentando la permeabilidad membranar; gracias a esto moléculas como el  $Ca^{2+}$  o  $K^{+}$ , pueden entrar libremente causando mutilación de las proteínas de membrana, enzimas y receptores, provocando desestabilización neuronal (Figura 3).<sup>79</sup>

>> **Figura 3.** Mecanismo de participación del estrés oxidativo en el desarrollo de la EA.



Detección rápida de SARS-CoV-2  
en formato multiplex y en un solo paso!

## Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST

### VARIANTE OMICRON

La mutación debido a la delección 69/70 de la proteína S, como se observa en los linajes B.1.1.529 (Omicron), B.1.1.7 (Alpha) y B.1.525 (Eta), no afectan la seguridad y eficacia del kit.

### CARACTERÍSTICAS

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

## La personalidad podría influir en el desarrollo de demencia frontotemporal y EA

Las neuronas von Economo (NvE) son un tipo de neuronas presentes en distintas áreas del cerebro, como la corteza entorrinal, la formación del hipocampo, la corteza cingulada anterior, la ínsula ventral, el área dorsomedial de Brodmann 9 (BA9) y, recientemente descubiertas, en la corteza frontopolar medial.<sup>82</sup>

Por su localización, se ha postulado que son importantes en procesos sociales superiores, atención y motivación, en el monitoreo, control de errores, y control emocional.<sup>83</sup> En casos de demencia frontotemporal y en pacientes con EA, un estudio demostró un decremento significativo en cantidad de NvE, con respecto a pacientes sin demencia. Cabe resaltar que algunos pacientes con demencia frontotemporal no tenían tauopatías y eran positivos frente a TDP<sup>43,84,85</sup>

### TDP-43

La proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43) codificada por el gen TARDBP, es una proteína de unión a ADN y ARN que bajo circunstancias fisiológicas normales se encuentra en el núcleo. Se ha visto involucrada en el empalme de los genes APOA2, CFTR y SMN. Se considera como un factor patológico secundario en la EA, su fosforilación anormal se ha visto implicada principalmente en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).<sup>86,87,88</sup> La forma patológica de la TDP-43, presente en 19% a 57% de los casos de la EA esporádica, se produce por mecanismos anormales de fosforilación, ubiquitinación, y proteólisis, que la convierten en agregados insolubles, los cuales posteriormente constituyen inclusiones en los cuerpos neuronales, menos frecuentemente, en células gliales.<sup>89,90</sup> Se observa su participación en los siguientes mecanismos subyacentes a la EA:

Interacción de TDP-43 con depósitos de A $\beta$ . Se ha observado TDP-43 cerca de depósitos de Dominio Intracelular de APP (AICD), resultantes de la proteólisis de APP por la  $\gamma$  secretasa; también una relación entre la disminución de su concentración con el aumento de los niveles del A $\beta$  oligomérico y la disminución de placas de A $\beta$ , exacerbando la neurodegeneración en ratones con

EA.<sup>88,90</sup>

Hiperfosforilación de tau por TDP-43. Se han observado niveles anormalmente altos de caseína quinasa  $\epsilon$ 1 (CK $\epsilon$ ) en cerebros con EA, lo que puede llevar a la fosforilación de TDP-43, debido a la regulación de tau que ejerce TDP-43 mediante su ARNm, promoviendo la inestabilidad del ARNm de tau, inhibiendo además la inclusión del exón 10, elevando en consecuencia la cantidad de tau y tau-3R.<sup>91,92,93</sup>

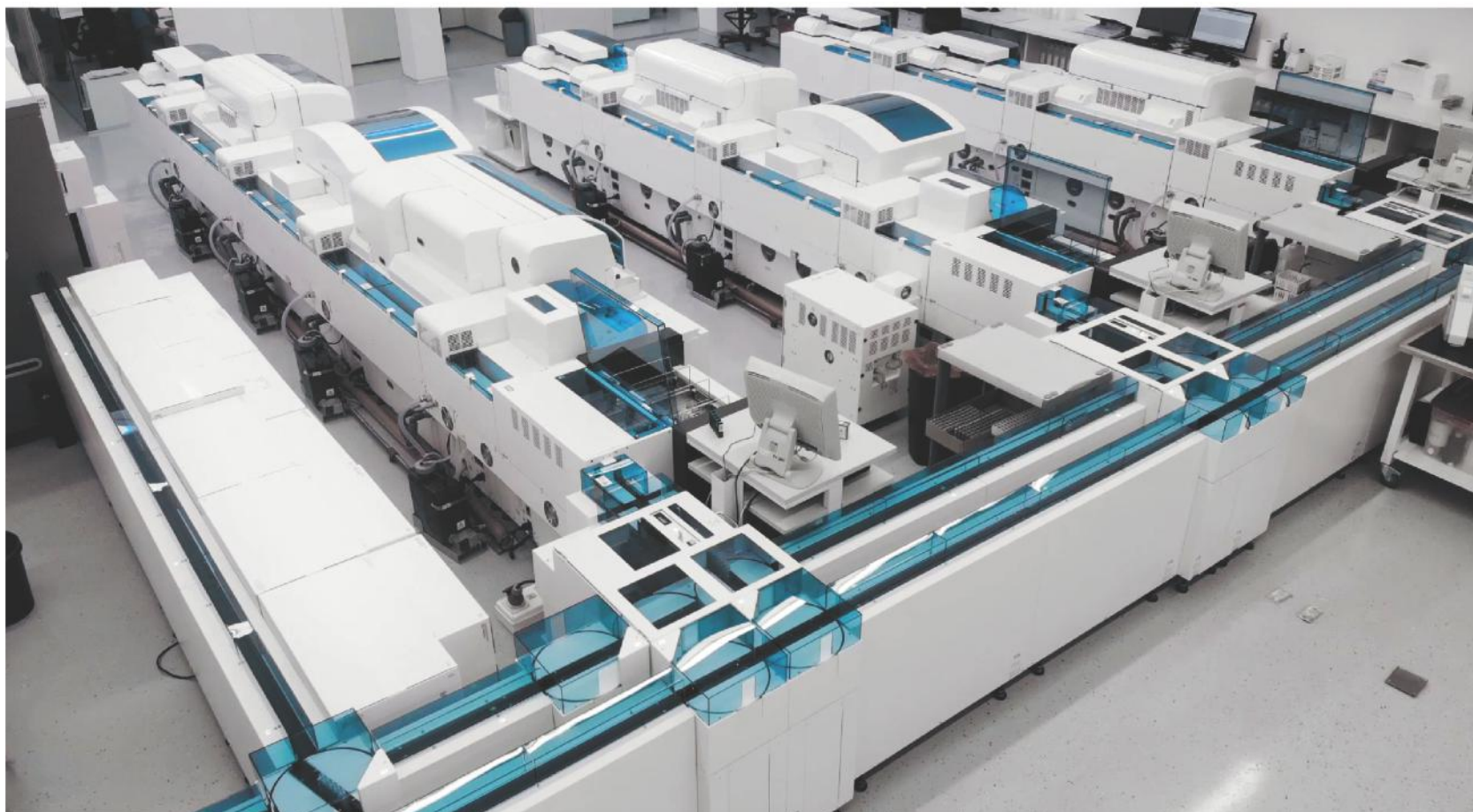
Atrofia media temporal asociada a TDP-43. Se ha asociado mediante técnicas modernas de neuroimagen. Un estudio con 342 participantes observó un agravamiento de la memoria (53% positivos para TDP-43), y una mayor pérdida progresiva del volumen temporomedial que en los sujetos TDP negativos en todas las etapas de Braak.<sup>94</sup>

Inducción de disfunción mitocondrial por TDP-43. Se ha observado principalmente en ELA, Enfermedad de Huntington y EA.<sup>89,95</sup> Una pequeña cantidad de la TDP-43 es transportada a la mitocondria, uniéndose al ARNm mitocondrial transcrito y regulando su traducción. En condiciones de estrés celular o mutaciones se convierte en su forma patológica fosforilada insoluble que se acumula en inclusiones mitocondriales, provocando alteraciones específicas en la transcripción y traducción del ARNm mitocondrial que afectan la morfología del organelo.<sup>89,95,96</sup> La disfunción de este se manifiesta por la pérdida del potencial de membrana, el aumento en la producción de ROS, y la reducción de la síntesis de ATP.<sup>95,96</sup>

### APOE-4

La apolipoproteína E es una glicoproteína codificada por el gen APOE, que participa en el catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Los tres principales alelos APOE son APOE2, APOE3 y APOE4 ( $\epsilon$ 4) que generan isoformas proteicas del mismo nombre. Dos aminoácidos y sus posiciones, específicamente 112 y 158, son la diferencia entre ellas y afectan sus funciones en el transporte de lípidos y aclaramiento de A $\beta$ . La presencia de Arg 112 en APOE4 en lugar de Cys permite la interacción de los dominios de la proteína y reduce su estabilidad. En neuronas bajo

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](http://www.oaa.org.ar)

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

estrés, esto exagera la susceptibilidad a proteólisis, produciendo cambios neurodegenerativos y fragmentos de APOE4 neurotóxicos implicados en disfunción mitocondrial y muerte neuronal.<sup>100</sup>

La función celular se ve alterada en presencia de APOE4. En las células microgliales parecidas a humanas (iMGLS) disminuye su quimiotaxis a sitios lesionados y su fagocitosis, mientras aumenta la producción de citocinas en condiciones proinflamatorias.<sup>101,102</sup> Las neuronas presentan una mayor producción de A $\beta$ 42 y mayor número de sinapsis. Los astrocitos acumulan colesterol.<sup>102</sup>

El alelo  $\epsilon$ 4 es un factor genético predisponente a padecer EA de inicio tardío, ya que del 40 al 80% de los afectados lo tienen. Sin embargo, APOE4 se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis y desarrollo de EA en un 8-12x en humanos homocigóticos.<sup>99</sup> Se ha sugerido un papel de interferencia con la producción y/o degradación del A $\beta$ . Una vía propuesta se relaciona con el receptor desencadenante expresado en células mieloides 2 (TREM2). TREM2 se expresa en células microgliales, y en modelos de ratones este ayuda a la degradación de A $\beta$  al alterar su estructura. Los ratones deficientes de TREM2 exhiben mayor daño neurítico.<sup>104,105,106</sup>

La variante TREM2 R47H le confiere una pérdida de función a TREM2 regular. Esto se traduce en una expresión reducida de TREM2 alrededor de las placas y una menor afinidad de las células mieloides frente a placas A $\beta$ .<sup>104</sup> APOE usualmente fagocita neuronas apoptóticas dependiendo de la expresión de TREM2. La variante TREM2 R47H reduce la afinidad de TREM2 por apoE.<sup>107</sup>

Por otra parte, el alelo  $\epsilon$ 2 de APOE reduce la posibilidad de desarrollar EA al disminuir la agregación del A $\beta$ , especialmente en ausencia del alelo  $\epsilon$ 4; debido a que APOE4 suele opacar su actividad protectora cuando sí está presente, puede ser esta otra vía de patogenicidad del alelo  $\epsilon$ 4.<sup>108,109</sup>

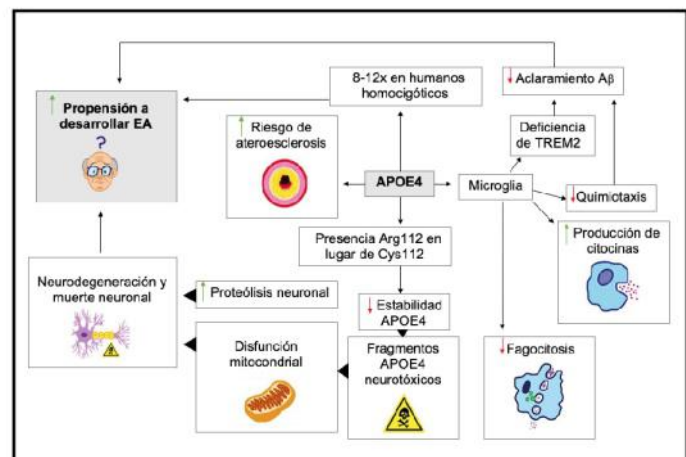
APOE3 Christchurch (R136S) es una mutación recientemente descubierta que se cree podría proteger contra los efectos cognitivos de la

EA al limitar la patología de tau.<sup>110</sup>

Los oligonucleótidos antisentido, correctores moleculares de estructuras pequeñas y las pequeñas moléculas que mejoran la isoprenilación de APOE4 mediada por transportador dependiente de ATP A1 (ABCA1) son terapias prometedoras relacionadas con APOE4.<sup>111</sup>

Los oligonucleótidos antisentido podrían reducir la expresión de APOE4, disminuyendo la cantidad de placas A $\beta$ . Estudios donde se implementó al inicio de la patogénesis en ratones sin placas de A $\beta$  han mostrado resultados positivos.<sup>112</sup> Los otros dos métodos podrían ser efectivos para corregir y/o aminorar la formación de placas de A $\beta$  (Figura 4).<sup>113,114</sup>

>> **Figura 4.** Mecanismo de participación del APOE4 en el desarrollo de la EA.



### Alfa Sinucleína

Esta proteína es codificada por el gen SNCA y actúa como reguladora de los receptores de proteínas de fijación soluble de NSF (factor sensible a la N-etilmaleimida) del complejo SNA-RE, además de regular la apoptosis y diferenciación neuronal.<sup>115,116,117</sup>

Una investigación determinó la alfa sinucleína y beta sinucleína como dos componentes peptídicos no amiloides de las placas seniles. Se formuló la hipótesis de su acción como precursoras de las placas seniles solubles propias de enfermedades neurodegenerativas dada su tendencia a formar estructuras  $\beta$ . La alfa sinucleína (140 aminoácidos) puede ser separada para

formar la beta sinucleína (134 aminoácidos), por lo cual fue descrita como la precursora de los componentes no amiloides de las placas seniles.<sup>118</sup>

La alfa sinucleína es reconocida en la enfermedad de Parkinson o la demencia asociada a cuerpos de Lewy.<sup>119</sup> Sin embargo, se han identificado concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA.<sup>120,121</sup>

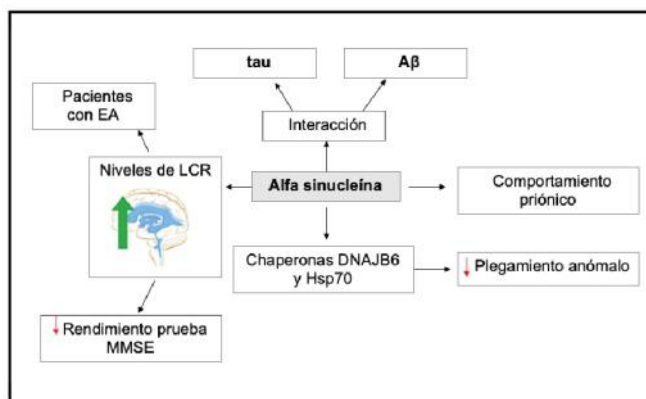
### La interacción electrostática entre alfa sinucleína y tau

Tanto *in vitro* como *in vivo*, estas dos proteínas se oligomerizan y agregan mutuamente. Ambas tienen un comportamiento similar a prion, así su forma patológica mal plegada puede moldear la  $\alpha$ -sinucleína endógena, formando polímeros patológicos que se propagan en el SNC.<sup>122,123</sup>

La interacción entre alfa sinucleína y tau

mal plegada origina la formación de placas amiloides. La alfa sinucleína se puede dividir en una región N-terminal, una región central y una región C-terminal. La interacción electrostática entre la región C-terminal con carga negativa y K18 de tau con carga positiva lleva a la formación de placas amiloides (Figura 5). Las chaperonas DNAJB6 y Hsp70 reducen el plegamiento anormal de la alfa sinucleína.<sup>124,125,126</sup>

>> **Figura 5.** Mecanismo de participación de la alfa sinucleína en el desarrollo de la EA.



## μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

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

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

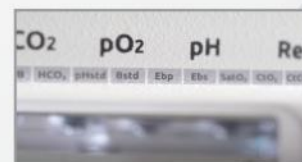
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10"



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



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

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

RIQAS

## Enfermedades vasculares

La EA es la forma más común de demencia, seguida de la demencia vascular (VaD). Estudios epidemiológicos demuestran que las enfermedades vasculares son un factor de riesgo para el desarrollo de EA. Aproximadamente el 50% de los pacientes de EA presentan los principales signos de esta enfermedad, así como un historial de patologías vasculares, ambos incrementando con la edad.<sup>127,128</sup>

Al envejecer, las arterias centrales se vuelven rígidas, generando un aumento de la tensión arterial junto con la velocidad del flujo pulsátil. El aumento en la velocidad de flujo aórtico reduce la perfusión en el lóbulo frontal y aumenta la reactividad cerebrovascular en los lóbulos frontal, temporal y occipital.<sup>129,130</sup> Esto propone que las personas hipertensas sean más propensas a desarrollar demencia y EA en edades avanzadas. Así mismo, una hipotensión en la vida media-avanzada eleva a razón de 200% el riesgo de desarrollar EA.<sup>131,132</sup>

La hipoperfusión cerebral puede ser causada por depósitos de A $\beta$ , mediante un mecanismo que produce ROS, liberando endotelinas para la contracción de pericitos, finalizando en constricción capilar.<sup>133</sup>

Estudios demuestran un aumento de la presión significativo de 10 a 15 años antes del diagnóstico de EA, además de un posterior incremento en el acúmulo de neurofibrillas. No obstante, también se identifica una hipotensión general en los años precedentes al diagnóstico, con una disminución constante.<sup>134</sup>

Igualmente, la aterosclerosis, el acúmulo de grasa, y otras sustancias en las paredes de los vasos, son un factor común en pacientes de EA, principalmente en las arterias carótidas e ilíacas; aumentando la severidad de esta con la disminución del desempeño cognitivo. Una hipótesis que relaciona la aterosclerosis y EA se puede definir de la siguiente manera:

El drenaje perivascular representa la principal vía de eliminación para el A $\beta$ , drenando del líquido intersticial al espacio perivascular y, final-

mente, a los ganglios linfáticos cervicales. Análisis biomecánicos confirman que las ondas de reflexión de la pared arterial después de la onda de pulso cardíaco son las impulsoras para el tránsito del líquido intersticial. Así, al existir rigidez arterial, se reduce el movimiento de la pared del vaso, ocasionando una menor eliminación y su consecuente acumulación.<sup>135</sup>

## Disfunción renal y su contribución al proceso neurodegenerativo

El daño renal, manifestado por una menor tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), desbalance en la relación albúmina-creatinina en orina (UACR), entre otros, se relaciona con el declive cognitivo en edades avanzadas.<sup>136</sup>

Durante la enfermedad renal terminal (E-RSD) hasta 87% de pacientes presenta demencia.<sup>137</sup> El papel de los riñones como vía de eliminación del A $\beta$  se refleja en pacientes con disfunción renal crónica (CKD), quienes tienen mayores niveles de A $\beta$  en suero.<sup>138</sup>

En la disfunción renal existe relación entre la UACR y el desarrollo de EA. Una albuminuria  $\geq 30.0$  mg/g afecta a la barrera hematoencefálica y la eliminación de A $\beta$ , aumentando en un 35% el riesgo de desarrollar demencia.<sup>139,140,141</sup> La acumulación de toxinas urémicas también contribuye al desarrollo de desórdenes neuropsiquiátricos como la EA.<sup>142</sup> Además, el infarto cerebral silencioso, lesión de sustancia blanca y atrofia cerebral son prevalentes en pacientes con daño renal severo, contribuyendo al proceso neurodegenerativo.<sup>137,141</sup>

## Cascada de coagulación

Las plaquetas constituyen la fuente primaria de A $\beta$  en el torrente sanguíneo periférico al portar elementos de la cascada amiloide, como la APP, la alfa secretasa y la beta secretasa. Los niveles plasmáticos de péptido A $\beta$  son dependientes de la activación plaquetaria, y con esta se liberan fragmentos del péptido que se depositan en el endotelio cerebrovascular, contribuyendo al desarrollo de angiopatías.<sup>143,144</sup> También se ha sugerido que GSK3B, presente en las plaquetas, tiene una actividad incrementada en pacientes de EA, favoreciendo la fosforilación anormal de tau,



Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>Ca<sup>++</sup>Li<sup>+</sup>

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

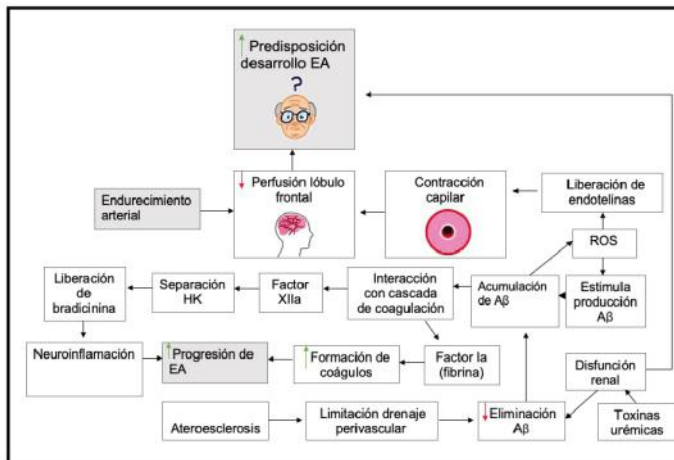
| [info@diestroweb.com](mailto:info@diestroweb.com)

| [www.diestroweb.com](http://www.diestroweb.com)



con un riesgo mayor de formar ovillos neurofibrilares (Figura 6).<sup>143</sup>

>> **Figura 6.** Participación de diferentes enfermedades vasculares en el desarrollo de la EA.



El A $\beta$  desencadena la neuroinflamación mediante el sistema de activación por contacto (CAS), el cual inicia con el factor de coagulación XII (FXII), resultando en la separación del quinínogeno de alto peso molecular (HK) mediado por la calicreína plasmática liberando bradicinina proinflamatoria. El HK es un indicador de la inflamación.<sup>145</sup> En plasma de pacientes con EA existe mayor actividad de separación de HK, así como una mayor activación de CAS en ratones inyectados con A $\beta$ 42. Una depleción del FXII mejora el rendimiento cognitivo y reduce la neuroinflamación en ratones con EA.<sup>146,147</sup> La fibrina (factor Ia) en la EA se encuentra en áreas de disfunción sináptica y patología amiloide interactuando con A $\beta$ , lo que conlleva a una formación de coágulos. La disminución sistemática de fibrina en ratones con EA demostró mejoría en la progresión de la enfermedad, por lo que un tratamiento con anti-coagulantes tradicionales resulta beneficioso para pacientes con demencia.<sup>148</sup>

## >>> DISCUSIÓN

Entre los diferentes factores etiológicos discutidos se observan puntos en común. Esta investigación presenta resultados consistentes con otros artículos en cuanto a que el alelo  $\epsilon 4$  es considerado uno de los factores genéticos que otorgan mayor riesgo a padecer EA de inicio tardío.<sup>98,99,149</sup> En algunos de los mecanismos evaluados se discute el rol de la edad en el avance

influencia del individuo, como en la teoría del estrés oxidativo y enfermedades vasculares. Si bien el estrés oxidativo no es exclusivo del envejecimiento, este aumenta sobre todo en personas de edades avanzadas.<sup>76</sup> De igual manera, se ha encontrado que las enfermedades vasculares, como el endurecimiento arterial o la hipertensión, juegan un papel importante en el riesgo de desarrollo de EA, lo que coincide con otros autores.<sup>129,135</sup>

Sin lugar a duda, los avances en la medicina moderna seguirán siendo indispensables en la comprensión de patologías con etiología variada y mecanismos moleculares de difícil comprensión como lo es la EA.

## >>> CONCLUSIÓN

La enfermedad de EA es el resultado de diversas anomalías como la hiperfosforilación de tau y las placas amiloides; factores que contribuyen al desequilibrio entre la producción y la eliminación del péptido A $\beta$ , lo cual, en ausencia de tratamiento externo, provoca la rápida evolución de la enfermedad. Cada una de las etiologías mencionadas contribuyen al desarrollo y evolución de la EA.

Gracias a los avances tecnológicos y estudios en laboratorio en animales se han planteado maneras de aumentar la eliminación directa de A $\beta$ . Sin embargo, dado que la causa de la EA es multifactorial, no se ha podido concretar un tratamiento definitivo para los pacientes que sufren dicha enfermedad.

## >>> REFERENCIAS

1. Dementia [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [citado el 20 de Abril de 2020]. Disponible de: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/dementia>
2. CIE-10 [Internet]. CIE-10 código Foo | Demencia en la enfermedad de Alzheimer (G30.-). [citado el 20 de Abril de 2020]. Disponible de: <https://icdcode.info/espanol/cie-10/codigo-foo.html>
3. What Is Alzheimer's Disease? [citado el 20 de Abril de 2020]. Disponible de: <https://www.psychiatry.org/patients-families/alzheimers/what-is-alzheimers-disease>
4. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues ClinNeurosci.* 2003;5(1):101-8.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-44.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the

National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):263-9.

7. Jack CR Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-62.

8. Petersen RC, Lundt ES, Themeau TM, Weigand SD, Knopman DS, Mielke MM, et al. Predicting Progression to Mild Cognitive Impairment. *Ann Neurol*. 2019;85(1):155-60.

9. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2018 Jan 30;12:

10. Kumar A. Alzheimer Disease [Internet]. StatPearls [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>

11. Espíndola SL, Damianich A, Alvarez RJ, Sartor M, Belforte JE, Ferrario JE, Gallo JM, Avale ME. Modulation of Tau Isoforms Imbalance Precludes Tau Pathology and Cognitive Decline in a Mouse Model of Tauopathy. *Cell Rep*. 2018;23(3):709-715.

12. Pîrșcoveanu DFV, Pirici I, Tudorică V, Bălșeanu TA, Albu VC, Bondari S, Bumbea AM, Pîrșcoveanu M. Tau protein in neurodegenerative diseases - a review. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(4):1141-1150

13. dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, et al. Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *CMC*. 2018;25(26):3141-59.

14. Karp, G., Iwasa, J. and Marshall, W. *Cell and Molecular Biology, Concepts and Experiments*. 8th ed. 2019; pp.311-313.

15. Morris M, Maeda S, Vossell K, Mucke L. The Many Faces of Tau. *Neuron*. 2011 May;70(3):410-26.

16. Symbol report for MAPT [Internet]. HGNC. [cited 2020 Feb 29]. Available from: [https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#/hgnc\\_id/HGNC:6893](https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#/hgnc_id/HGNC:6893)

17. Eftekharzadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, Coyne A, Schiantarelli J, Carlomagno Y, et al. Tau Protein Disrupts Nucleocytoplasmic Transport in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2018. 09 5;99(5):925-940.e7.

18. Floch AG, Palancade B, Doye V. Fifty years of nuclear pores and nucleocytoplasmic transport studies: multiple tools revealing complex rules. *Methods Cell Biol*. 2014;122:1-40.

19. Miao J, Shi R, Li L, Chen F, Zhou Y, Tung Y et al. Pathological Tau from Alzheimer's Brain Induces Site-Specific Hyperphosphorylation and SDS- and Reducing Agent-Resistant Aggregation of Tau *in vivo*. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11:34.

20. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Regional and temporal miRNAs expression profile in

a transgenic mouse model of tauopathy: implication for its pathogenesis. *Mol Psychiatry*. 2020;10

21. RAY, C. George; RYAN, Kenneth James. *Sherris medical microbiology*. McGrawHill, 2010:260-261

22. Gasca, A. T., Vicente, M. I. A., & Díaz, A. T. Las misteriosas y peligrosas enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles: nuevos y revolucionarios conceptos en patología. *Manual formativo de ACTA*. 2006; (41):23-33.

23. Guo, T., Noble, W., & Hanger, D. P. Roles of tau protein in health and disease. *Acta neuropathologica*, 2017;133(5):665-704.

24. Davidowitz EJ, Krishnamurthy PK, Lopez P, Jimenez H, Adrien L, Davies P, et al. *In Vivo* Validation of a Small Molecule Inhibitor of Tau Self-Association in htau Mice. *JAD*. 2020;73(1):147-61.

25. Baumann K, Mandelkow EM, Biernat J, Piwnicka-Worms H, Mandelkow E. Abnormal Alzheimer-like phosphorylation of tau-protein by cyclin-dependent kinases cdk2 and cdk5. *FEBS Lett*, 1993; 336(3):417-424.

26. Cavallini, A., Brewerton, S., Bell, A., Sargent, S., Glover, S., Hardy, C., Moore, R., Calley, J., Ramachandran, D., Poidinger, M., Karran, E., Davies, P., Hutton, M., Szekeres, P., & Bose, S. An unbiased approach to identifying tau kinases that phosphorylate tau at sites associated with Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2013;288(32), 23331-23347

27. Saito T, Oba T, Shimizu S, Asada A, Iijima KM, Ando K. Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262. *Hum Mol Genet*. 2019;28(18):3062-71.

28. Ma, X., Liu, L., & Meng, J. MicroRNA-125b promotes neurons cell apoptosis and Tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2017;661:57-62

29. Wang, Y., Veremeyko, T., Wong, A. H.-K., El Fatimy, R., Wei, Z., Cai, W., & Krichevsky, A. M. (2017). Downregulation of miR-132/212 impairs Snitrosylation balance and induces tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 51, 156-166. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.015

30. Estrada Rodríguez, A. E., & Zomosa Signorete, V. C. Papel de la agregación del péptido Beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Educación Bioquímica*. 2017;36(1):2-11.

31. Giordano, R. Análisis bioquímico en el diagnóstico temprano de Alzheimer. *Proteínas Tau y Beta-amiloide*. Anuario fundación Dr. J.R Villavicencio. 2006; No XIV: 40-41

32. Glenner G, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-890.

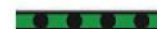
33. Kim DE, Priefer R. Therapeutic Potential of Direct Clearance of the Amyloid-β in Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. 2020;10(2):E93.

34. Hillen H. The Beta Amyloid Dysfunction (BAD) Hypothesis for Alzheimer's Disease.

DIAGNOS MED S.R.L.



EUROIMMUN  
a PerkinElmer company



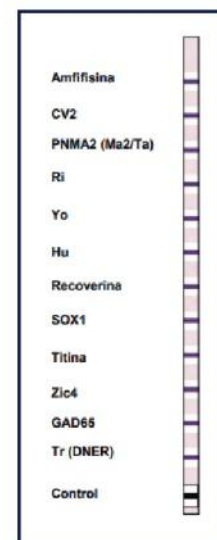
## Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SNP)

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

Ralizamos pedidos mensuales.

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

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



- Front Neurosci. 2019 Nov 7;13 [Citado el 16 de abril de 2020] Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.01154/full>
35. Manzano-León, N., & Mas-Oliva, J. Estrés oxidativo, péptido  $\beta$ -amiloide y enfermedad de Alzheimer. *Gaceta médica de México*. 2006;142(3):229-238.
36. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991;12:383-8.
37. Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, et al. Role of Amyloid- $\beta$  and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. *JAD*. 2018;64(51):S611-S631.
38. Kolata G. Down syndrome--Alzheimer's linked. *Science*. 1985;230(4730):1152-3.
39. Majláth Z, Toldi J, Vécsei L. The potential role of kynurenines in Alzheimer's disease: pathomechanism and therapeutic possibilities by influencing the glutamate receptors. *J Neural Transm*. 2014;121(8):881-9.
40. Powers RK, Culp-Hill R, Ludwig MP, Smith KP, Waugh KA, Minter R, et al. Trisomy 21 activates the kynurenine pathway via increased dosage of interferon receptors. *Nat Commun*. 2019;10:4766.
41. Roy ER, Wang B, Wan Y, Chiu G, Cole A, Yin Z, et al. Type I interferon response drives neuroinflammation and synapse loss in Alzheimer disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(4):1912-30.
42. Shinohara, M., Tachibana, M., Kanekiyo, T., & Bu, G. . Role of LRP1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies. *Journal of lipid research*. 2017;58(7):1267-1281.
43. Van Gool, B., Storck, S. E., Reekmans, S. M., Lechat, B., Gordts, P. L., Pradier, L., ... & Roebroek, A. J. LRP1 Has a Predominant Role in Production over Clearance of A $\beta$  in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*. 2019;6(10):7234-7245.
44. Bilousova, T., Melnik, M., Miyoshi, E., Gonzalez, B. L., Poon, W. W., Vinters, H. V., ... & Albay III, R. Apolipoprotein E/Amyloid- $\beta$  Complex Accumulates in Alzheimer Disease Cortical Synapses via Apolipoprotein E Receptors and Is Enhanced by APOE4. *e American journal of pathology*. 2019;189(8):1621-1636.
45. Grimmer, T., Goldhardt, O., Yakushev, I., Ortner, M., Sorg, C., Diehl-Schmid, J., ... & Miners, S. Associations of Nephilysin Activity in CSF with Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2019;19(1):43-50.
46. Campos, C. R., Kemble, A. M., Niewoehner, J., Freskgård, P. O., & Ulrich, E. Brain Shuttle Nephilysin reduces central Amyloid- $\beta$  levels. *Plos one*. 2020;15(3):e0229850.
47. Ries, M., Loliola, R., Shah, U. N., Gentleman, S. M., Solito, E., & Sastre, M. e antiinflammatory Annexin A1 induces the clearance and degradation of the amyloid $\beta$  peptide. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):234.
48. Kurochkin, I. V., Guarnera, E., & Berezovsky, I. N. Insulin-degrading enzyme in the fight against Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*, 2018;39(1):49-58.
49. Quan, Q., Qian, Y., Li, X., & Li, M. Pioglitazone Reduces  $\beta$  Amyloid Levels via Inhibition of PPAR $\gamma$  Phosphorylation in a Neuronal Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 2019;11:178.
50. Jacobsen JS, Comery TA, Martone RL, Elokda H, Crandall DL, Oganessian A, et al. Enhanced clearance of A in brain by sustaining the plasmin proteolysis cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Jun 24;105(25):8754-9. [Citado el 18 y 19 de Abril de 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2438386/>
51. Ries M, Sastre M. Mechanisms of A $\beta$  Clearance and Degradation by Glial Cells. *Front Aging Neurosci*. 2016 Jul 5;8: [Citado el 18 y 19 de Abril de 2020] Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00160/full>
52. Cai M, Jung I, Kwon H, Cho E, Jeon J, Yun J, et al. Spinosin Attenuates Alzheimer's Disease-Associated Synaptic Dysfunction via Regulation of Plasmin Activity. *Biomolecules & Therapeutics*. 2020 Mar 1;28(2):131-6 [Citado el 18 y 19 de Abril de 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059816/>
53. Hemming, M. L., & Selkoe, D. J. Amyloid  $\beta$ -protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(45):37644-37650.
54. Hu, J., Igarashi, A., Kamata, M., & Nakagawa, H. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ ); retards A $\beta$  aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(51):47863-47868.
55. Itakura E, Chiba M, Murata T, Matsuura A. Heparan sulfate is a clearance receptor for aberrant extracellular proteins. *Journal of Cell Biology*. 2020;219(3):e20191126.
56. Srikanth V, Maczurek A, Phan T, Steele M, Westcott B, Juskiw D, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(5):763-77.
57. Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, Othman I, Aamir K, Shaikh MF. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. *Cells*. 2020;9(2):E383.
58. Prasad K. AGE-RAGE stress: a changing landscape in pathology and treatment of Alzheimer's disease. *Mol Cell Biochem*. 2019;459(1-2):95-112.
59. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7:1161.
60. Hatami, A., Albay, R., Monjazeb, S., Milton, S., & Glabe, C. Monoclonal antibodies against A $\beta$ 42 fibrils distinguish multiple aggregation state polymorphisms in vitro and in Alzheimer disease brain. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(46):32131-32143.
61. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alz Res Therapy*. 2016;8(1):18.
62. Fuller JP, Stavenhagen JB, Christensen S, Kartberg F, Glennie MJ, Teeling JL. Comparing the efficacy and neuroinflammatory potential of three anti- $\beta$  antibodies. *Acta Neuropathol*. 2015;130(5):699-711.
63. Crenezumab | ALZFORUM [Internet]. Alzforum.org. 2020 [citado el 16 de Abril 2020]. Disponible de: <https://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab>
64. Schwarz AJ, Sundell KL, Charil A, Case MG, Jaeger RK, Scott D, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy from the EXPEDITION 3 trial in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019;5(1):328-37.
65. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2020;19(2):111-2.
66. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(4):341-50
67. Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreassen N, Brody M, et al. Targeting Prodromal Alzheimer Disease with Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1324-33
68. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1408-20.
69. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):199.
70. Scratch Lanabecestat: This BACE Inhibitor Doesn't Work in Symptomatic AD, Either | ALZFORUM [Internet]. Alzforum.org. 2020 [cited 16 April 2020]. Available from: <https://www.alzforum.org/news/research-news/scratchlanabecestat-bace-inhibitor-doesnt-work-symptomatic-ad-either>
71. Lue L, Yan S, Stern D, Walker D. Preventing Activation of Receptor for Advanced Glycation Endproducts in Alzheimer's Disease. *CDTCSND*. 2005;4(3):249-66.
72. Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, Valcarce C, Dunn I, Altstiel L. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(2):149-54.
73. Zhao Y, Alexandrov P, Jaber V, Lukiw W. Deficiency in the Ubiquitin Conjugating Enzyme UBE2A in Alzheimer's Disease (AD) is Linked to Deficits in a Natural Circular miRNA-7 Sponge (circRNA; ciRS-7). *Genes*. 2016;7(12):116.
74. Madadi S, Schwarzenbach H, Saidijam M, Mahjub R, Soleimani M. Potential microRNA-related targets in clearance pathways of amyloid- $\beta$ : novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Cell Biosci*. 2019;9:91.
75. Amakiri N, Kubosumi A, Tran J, Reddy PH. Amyloid Beta and MicroRNAs in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:430.
76. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19
77. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018;14:450-64.
78. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239-47.
79. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019;24(8):E1583.
80. Shukla D, Mandal PK, Tripathi M, Vishwakarma G, Mishra R, Sandal K. Quantitation



# Analizador Multiparamétrico

## Totalmente Automatizado

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



### Enfermedades Infecciosas

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

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

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

### Autoinmunidad

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

### Fijación del Complemento

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

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



**BIODIAGNOSTICO**

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

- of *in vivo* brain glutathione conformers in cingulate cortex among age-matched control, MCI, and AD patients using MEGA-PRESS. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(1):194-217.
81. Pocernich CB, Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(5):625-30.
82. González-Acosta CA, Escobar MI, Casanova MF, Pimienta HJ, Buriticá E. Von Economo Neurons in the Human Medial Frontopolar Cortex. *Front Neuroanat.* 2018;12:64.
83. Audu F, Torta DME, Sacco K, D'Agata F, Geda E, Duca S, et al. Functional anatomy of cortical areas characterized by Von Economo neurons. *Brain Struct Funct.* 2013;218(1):1-20.
84. Santillo AF, Nilsson C, Englund E. von Economo neurons are selectively targeted in frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(5):572-9.
85. Rogalski EJ, Gefen T, Shi J, Samimi M, Bigio E, Weintraub S, et al. Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cogn Neurosci.* 2013;25(1):29-36.
86. Chen-Plotkin AS, Lee VM, Trojanowski JQ. TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(4):211-20.
87. Geser F, Martinez-Lage M, Kwong LK, Lee VM, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol.* 2009;256(8):1205-14.
88. Huang W, Zhou Y, Tu L, Ba Z, Huang J, Huang N, et al. TDP-43: From Alzheimer's Disease to Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:26.
89. Davis SA, Itaman S, Khalid-Janney CM, Sherard JA, Dowell JA, Cairns NJ, et al. TDP-43 interacts with mitochondrial proteins critical for mitophagy and mitochondrial dynamics. *Neuroscience Letters.* 2018;678:8-15.
90. Davis SA, Gan KA, Dowell JA, Cairns NJ, Gitcho MA. TDP-43 expression influences amyloid $\beta$  plaque deposition and tau aggregation. *Neurobiology of Disease.* 2017;103:154-62.
91. Gu J, Hu W, Tan X, Qu S, Chu D, Gong CX, et al. Elevation of casein kinase 1 $\epsilon$  associated with TDP-43 and tau pathologies in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2020;30(2):283-97.
92. Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, Nonaka T, Niizato K, Tsuchiya K, et al. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2009;117(2):125-36.
93. Gu J, Wu F, Xu W, Shi J, Hu W, Jin N, et al. TDP-43 suppresses tau expression via promoting its mRNA instability. *Nucleic Acids Research.* 2017;45(10):6177-93.
94. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Murray ME, Tosakulwong N, Liesinger AM, et al. TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2014;127(6):811-24.
95. Wang W, Wang L, Lu J, Siedlak SL, Fujioka H, Liang J, et al. The inhibition of TDP-43 mitochondrial localization blocks its neuronal toxicity. *Nat Med.* 2016;22(8):869-78.
96. Wang P, Deng J, Dong J, Liu J, Bigio EH, Mesulam M, et al. TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response. *PLoS Genet.* 2019;15(5):e1007947.
97. APOE apolipoprotein E [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [citado el 27 de Abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/348>
98. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009;63(3):287-303.
99. Uddin, M. S., Kabir, M. T., Al Mamun, A., Abdel-Daim, M. M., Barreto, G.E., & Ashraf, G. M. (2018). APOE and Alzheimer's Disease: Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer's Pathogenesis. *Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s12035-018-1237-z
100. Suidan, G. L., & Ramaswamy, G. Targeting Apolipoprotein E for Alzheimer's Disease: An Industry Perspective. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(9):2161.
101. Kontinen H, Cabral-da-Silva MeC, Ohtonen S, Wojciechowski S, Shakirzyanova A, Caligola S, et al. PSEN1 $\Delta$ E9, APP<sup>swe</sup>, and APOE4 Confer Disparate Phenotypes in Human iPSC-Derived Microglia. *Stem Cell Reports.* 2019;13(4):669-83.
102. Lin Y, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen H, Penney J, et al. APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. *Neuron.* 2018;98(6):1141-1154.e7.
103. Wolfe CM, Fitz NF, Nam KN, Lefterov I, Koldamova R. The Role of APOE and TREM2 in Alzheimer's Disease-Current Understanding and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2018;20(1):E81.
104. McQuade A, Blurton-Jones M. Microglia in Alzheimer's Disease: Exploring How Genetics and Phenotype Influence Risk. *J Mol Biol.* 2019;431(9):1805-17.
105. Wang Y, Ulland TK, Ulrich JD, Song W, Tzaferis JA, Hole JT, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med.* 2016;213(5):667-75.
106. Cheng-Hathaway PJ, Reed-Geaghan EG, Jay TR, Casali BT, Bemiller SM, Puntambekar SS, et al. The Trem2 R47H variant confers loss-of-function-like phenotypes in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration.* 2018;13(1):29
107. Atagi Y, Liu C, Painter MM, Chen X, Verbeeck C, Zheng H, et al. Apolipoprotein E Is a Ligand for Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2). *J Biol Chem.* 2015;290(43):26043-50
108. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu C, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(9):501-18.
109. Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, Huentelman MJ, Beach TG, Caselli RJ, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun.* 2020;11(1):667.
110. Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med.* 2019;25(11):1680-3.
111. Williams T, Borchelt DR, Chakrabarty P. Therapeutic approaches targeting Apolipoprotein E function in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):8.
112. Huynh TV, Liao F, Francis CM, Robinson GO, Serrano JR, Jiang H, et al. Age Dependent Effects of apo E Reduction Using Antisense Oligonucleotides in a Model of  $\beta$ -amyloidosis. *Neuron.* 2017;96(5):1013-1023.e4.
113. Boehm-Cagan A, Bar R, Liraz O, Bielicki JK, Johansson JO, Michaelson DM. ABCA1 Agonist Reverses the ApoE4-Driven Cognitive and Brain Pathologies. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(3):1219-33.
114. Chen HK, Liu Z, Meyer-Franke A, Brodbeck J, Miranda RD, McGuire JG, et al. Small molecule structure correctors abolish detrimental effects of apolipoprotein E4 in cultured neurons. *J Biol Chem.* 2012;287(8):5253-66.
115. Genenames.org [Internet]. 2020 [citado el 7 de Mayo de 2020]. Disponible de: [https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#/hgnc\\_id/HGNC:11138](https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#/hgnc_id/HGNC:11138)
116. Bonini NM, Giasson BI. Snaring the function of alpha-synuclein. *Cell.* 2005;123(3):359-61.
117. Emamzadeh FN. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res MedSci.* 2016;21:29.
118. Ueda K, Fukushima H, Maslah E, Xia Y, Iwai A, Yoshimoto M, et al. Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(23):11282-11286.
119. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.  $\alpha$ Synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-40.
120. Korff A, Liu C, Ghingina C, Shi M, Zhang J.  $\alpha$ -Synuclein in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):679-88.
121. Twohig D, Nielsen HM.  $\alpha$ -synuclein in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):23.
122. Vasilis E, Dominguez-Mejide A, Outeiro TF. Spreading of  $\alpha$ -Synuclein and Tau: A Systematic Comparison of the Mechanisms Involved. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:107.
123. Hijaz BA, Volpicelli-Daley LA. Initiation and propagation of  $\alpha$ -synuclein aggregation in the nervous system. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):19.
124. Aprile FA, Källstig E, Limorenko G, Vendruscolo M, Ron D, Hansen C. The molecular chaperones DNAJB6 and Hsp70 cooperate to suppress  $\alpha$ -synuclein aggregation. *Sci Rep.* 2017;7(1):9039.
125. Bhasne K, Sebastian S, Jain N, Mukhopadhyay S. Synergistic Amyloid Switch Triggered by Early Heterotypic Oligomerization of Intrinsically Disordered  $\alpha$ Synuclein and Tau. *Journal of Molecular Biology.* 2018;430(16):2508-20.
126. Lu J, Zhang S, Ma X, Jia C, Liu Z, Huang C, et al. Structural basis of the interplay between  $\alpha$ -synuclein and Tau in regulating pathological amyloid aggregation. *J Biol Chem.* 2020;295(21):7470-7480.
127. Snyder, H. M., Corriveau, R. A., Cra, S., Faber, J. E., Greenberg, S. M., Knopman, D., Carrillo, M. C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2015;11(6):710-717.

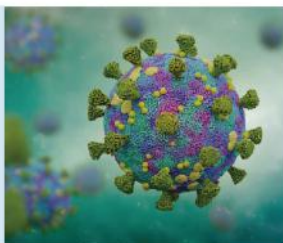
128. Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):2-10.
129. Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet.* 2015;6:112.
130. Jefferson AL, Cambrero FE, Liu D, Moore EE, Neal JE, Terry JG, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation.* 2018;138(18):1951-62.
131. Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratiglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke.* 2003;34(3):594-9.
132. McGrath ER, Beiser AS, De Carli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology.* 2017;89(24):2447-54.
133. Nortley R, Korte N, Izquierdo P, Hirunpattarasilp C, Mishra A, Jaunmuktane Z, et al. Amyloid  $\beta$  oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science.* 2019;365(6450):eaav9518.
134. Breteler M. M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: Neurobiology of Aging. 2000;21(2):153-160.
135. Klohs J. An Integrated View on Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis.* 2019;19(3-4):109-127.
136. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology.* 2009;73(12):920-7.
137. Kuo, Y., Li, C., Sung, J. et al. Risk of dementia in patients with end-stage renal disease under maintenance dialysis—a nationwide population-based study with consideration of competing risk of mortality. *Alz Res Therapy.* 2019;11(1):31.
138. Liu Y, Xiang Y, Wang Y, Jiao S, Wang Q, Bu X, et al. Association Between Serum Amyloid-Beta and Renal Functions: Implications for Roles of Kidney in AmyloidBeta Clearance. *Mol Neurobiol.* 2015;52(1):115-9.
139. Takae, K., Hata, J., Ohara, T., Yoshida, D., Shibata, M., Mukai, N., et al. Albuminuria Increases the Risks for Both Alzheimer Disease and Vascular Dementia in &RPPXQLW Dwelling Japanese Elderly: The Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e006693
140. Deckers K, Camerino I, van Boxtel MP, Verhey FR, Irving K, Brayne C, et al. Dementia risk in renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurology.* 2017;88(2):198-208.
141. Kurella Tamura M, Pajewski NM, Bryan RN, Weiner DE, Diamond M, Van Buren P, et al. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults. *Neurology.* 2016;86(13):1208-16.
142. Simões E Silva AC, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL. Neuropsychiatric Disorders in Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:932.
143. Laske C, Sopova K, Stellos K. Platelet Activation in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Clinical Value. *CVP.* 2012;10(5):626-30.
144. Stellos K, Panagiota V, Kögel A, Leyhe T, Gawaz M, Laske C. Predictive Value of Platelet Activation for the Rate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(11):1817-20.
145. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):28-39.
- se Model. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(15):1910-23.
149. Vemuri P, Knopman DS, Lesnick TG, Przybelski SA, Mielke MM, Graff Radford J, et al. Evaluation of Amyloid Protective Factors and Alzheimer Disease Neurodegeneration Protective Factors in Elderly Individuals. *JAMA Neurol.* 2017;74(6):718.



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



STAMBOULIAN  
SERVICIOS DE SALUD

## Terapia hormonal en adultos transgénero

>>> En nuestros días la atención de los adultos transgénero con terapia hormonal debe ser abordada con una mirada integral desde el equipo de salud

### >>> AUTORES

María Laura Arce, María Dolores Fabbro

1 Unidad Química y Endocrinología, Stamboulían Laboratorio

### >>> CORRESPONDENCIA

Bioq. María Laura Arce  
mlarce@stamboulían.com.ar  
Bioq. María Dolores Fabbro  
mdfabbro@stamboulían.com.ar

### >>> INTRODUCCIÓN

En nuestro país en mayo de 2012, se sancionó la Ley 26.743 de identidad de género, que reconoce el derecho a tener la identidad sexual

autopercebida en el documento nacional de identidad, así como también el acceso a la atención sanitaria integral, acceso a intervenciones quirúrgicas totales y parciales y/o tratamientos integrales hormonales para adecuar el cuerpo a la identidad de género autopercebida.

La terapia hormonal de afirmación de género tiene como objetivo, la reducción de los niveles de hormonas sexuales endógenas para atenuar las características sexuales secundarias del sexo biológico y reemplazar los niveles de hormonas para que coincidan con la identidad de género autopercebido.

No hay un solo tipo de terapia; existen distintas combinaciones de drogas que se administran teniendo en cuenta los cambios corporales deseados por cada persona, así como su estado





# 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.**



**COYA**  
sistemas

Creado por

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

- 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.

clínico y la relación riesgo-beneficio de las drogas en cada caso. El manejo hormonal, es diferente según la edad y la etapa de desarrollo de la persona. Las guías de práctica clínica plantean directrices específicas para el inicio de la terapia hormonal que orientan al personal de salud sobre el manejo médico y la monitorización, con el propósito de prevenir posibles efectos adversos o complicaciones derivadas de la terapia. Las pautas de tratamiento se basan principalmente en la experiencia clínica de los expertos en el campo y en extrapolaciones de las recomendaciones que actualmente se utilizan en el tratamiento de hombres con hipogonadismo y la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

### **Trans masculino**

En la transición de género femenino a masculino, también conocido como transgénero masculino, el objetivo primario es producir la virilización. Esto se logra utilizando testosterona exógena, la cual produce modificaciones corporales, entre ellas la supresión de la menstruación y desarrollo de la mama, incremento de la masa muscular magra, crecimiento del clítoris y profundización de la voz.

Dichos cambios no se producen de inmediato, al primer mes, pueden observarse cambios en la oleosidad de la piel, a los tres meses, puede producirse el cese de la menstruación, aumento del vello facial y corporal, redistribución de la masa grasa, y a los seis meses el endometrio se encuentra inactivo y atrófico.

El laboratorio es un pilar fundamental en el monitoreo de la terapia hormonal cruzada, ya que el objetivo es mantener los niveles de testosterona dentro de rangos fisiológicos masculinos y así prevenir reacciones adversas debidas a la terapia con andrógenos. La testosterona se controla inicialmente cada 2 a 3 meses, hasta obtener valores en rangos masculinos normales. Los niveles de estradiol deben controlarse los primeros seis meses de tratamiento con testosterona o hasta que no exista ningún tipo de sangrado uterino por seis meses.

### **Riesgos**

El uso de hormonas masculinizantes aumenta el riesgo a padecer policitemia con hematocritos mayores a 50%, ya que el aumento de los niveles de andrógenos, estimula la eritropoyesis. Se han postulado varios mecanismos para explicar cómo se produce, entre ellos la estimulación directa de las células progenitoras en la médula ósea, la estimulación de eritropoyetina (EPO) y cambios en el set point fisiológico de EPO para un nivel dado de hemoglobina, y un incremento en la disponibilidad y utilización de hierro por supresión de la transcripción de hepcidina.

En cuanto al perfil hepático el tratamiento con metil-testosterona, puede ocasionar elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (hasta 3 veces).

Respecto al perfil lipídico hay aumento significativo de triglicéridos a partir de los tres meses de la administración de testosterona, LDL colesterol aumenta a partir de los 12 meses y la fracción HDL disminuye significativamente a partir de los 24 meses de instaurada la terapia (Tabla 1).

### **Trans femenino**

En la transición de género masculino a femenino el tratamiento sólo con dosis fisiológicas de estrógeno no es suficiente para suprimir los niveles de testosterona en un rango normal femenino. Para conseguir este objetivo, la terapia se asocia a Inhibidores de gonadotropinas, análogos de GnRH y antiandrógenos.

Estos últimos, pueden inhibir la producción de testosterona o bloquear el receptor de andrógenos, y así lograr disminuir las concentraciones de testosterona a rangos normales femeninos y lograr la feminización, induciendo formación de mama, cambiando la distribución de la grasa corporal y el patrón de crecimiento masculino del vello.

Durante el monitoreo de la terapia hormonal de afirmación se deben cumplir dos objetivos terapéuticos, mantener un nivel de testosterona y de estradiol sérico que no exceda el rango fisiológico de mujeres biológicas pre menopá-

usicas en el límite superior de la fase folicular normal.

Los efectos físicos feminizantes en la mayoría de los casos inician dentro de los primeros tres meses de iniciado el tratamiento y progresan durante los siguientes tres años. Los cambios más tempranos son la disminución de la libido y de las erecciones. En los primeros seis meses es común el aumento del tamaño mamario, que se hace máximo a los dos o tres años del comienzo de la terapia.

### Riesgos

En cuanto a los riesgos asociados a la terapia, las recomendaciones de las guías internacionales sugieren que, si el tratamiento comienza después de los 40 años de edad, se utilicen formulaciones de estrógenos transdérmicas para evitar el primer paso hepático que aumentaría el riesgo a padecer enfermedades metabólicas.

En el caso de la utilización de antiandrógenos (espironolactona), su utilización se asocia al riesgo de hiperkalemia, por lo que se sugiere su monitoreo.

La supresión de andrógenos asociada a la sustitución de estrógenos, puede aumentar la grasa visceral, aumentar los valores de triglicéridos, puede provocar insulinoresistencia, disfunción hepática y aumento de la presión arterial.

Según la vía de administración, los estrógenos impactan de manera diferente en el perfil

lipídico. El uso oral puede producir aumento de triglicéridos y con esto el aumento de las probabilidades de padecer pancreatitis y eventos cardiovasculares. Tanto el colesterol total como HDL y LDL no se modifican significativamente por la terapia.

Se ha observado aumento del 100% en la concentración de prolactina en mujeres trans tomando estrógenos en combinación con acetato de ciproterona y elevaciones menores con espironolactona. De todas maneras, no está claro si el aumento de prolactina se debe a los estrógenos o la terapia antiandrogénica.

Las guías actuales de la *Endocrine Society* y *WPATH* sugieren que el riesgo de prolactinoma es bajo y recomiendan el dosaje periódico de prolactina en mujeres trans.

No hay estudios que examinen el efecto de la terapia hormonal feminizante en el antígeno prostático específico (PSA). Se sabe que la privación de andrógenos como parte de la terapia con estrógenos se asocia con un riesgo sustancialmente menor de cáncer de próstata que la población general masculina. Fisiológicamente, en personas con próstata tratadas con estrógenos, se esperaría que el PSA fuese más bajo que el intervalo de referencia específico para la edad. No hay datos suficientes para recomendar un límite específico para las personas trans que usan terapia hormonal feminizante. Es necesario entonces el seguimiento del individuo según su historia clínica y una monitorización seriada de la velocidad del

**MEG@NALIZAR**  
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● **Endocrinología** ● **Química Clínica** ● **Marcadores Tumorales** ● **Marcadores Virales**  
● **Hematología** ● **Inmunología** ● **Drogas Anticonvulsionantes** ● **Inmunosupresores**

● **Serología**

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

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

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



PSA o de imágenes si se considera relevante (Tabla 1).

>> **Tabla 1:** Riesgos asociados con la terapia de hormonas sexuales.

TRANS HOMBRE	TRANS MUJER
Eritrocitosis	Enfermedad tromboembólica
Disfunción hepática	Macroprolactinoma
Enfermedad coronaria	Cáncer de mama
Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad coronaria
Hipertensión	Enfermedad cerebrovascular
Cáncer de mama o útero	Colelitiasis
	Hipertrigliceridemia

### Laboratorio

En la población transgénero que recibe terapia de hormonización se plantea un nuevo reto al incorporar rangos de referencia en el informe de resultado ya que los laboratorios siempre deben informar un rango de referencia para garantizar que las notificaciones de resultados críticos se activen y actúen de manera adecuada. El informe dual de los rangos de referencia masculinos y femeninos es una opción potencial y hace imprescindible que los actuales sistemas de información de laboratorio sean más versátiles.

Un ejemplo de esto es la evaluación de la función renal por fórmulas (Cockcroft- Gault, MDRD, CKD epi). Éstas consideran el sexo de paciente en el cálculo debido a que se asume una contribución mayor de la creatinina sérica en varones por mayor masa muscular independientemente de la función renal, es decir que todas las estimaciones para mujeres son sistemáticamente más bajas que para varones. A partir de los tres meses de tratamiento con testosterona se registra aumento del valor de la creatinina sérica, mientras que la administración de estrógenos no modifica significativamente la concentración de creatinina, al menos durante el primer año de tratamiento. Esto implica que tanto en la terapia con testosterona como con estrógenos las fórmulas para mujer podrían subestimar la función renal.

En pacientes trans diabéticos o que necesiten administración de contraste radio iodado para diagnóstico, o en tratamiento con drogas, es imprescindible asegurar la condición renal. En estos casos lo más apropiado sería usar el clearance de creatinina con recolección de orina de 24 horas.

Durante el tratamiento de transición de género se producen cambios en los valores hormonales (Tabla 2); al no existir valores de referencia para pacientes en tratamiento, sería imprescindible contar en el informe tanto con los valores femeninos como masculinos. Esta herramienta podría ser de utilidad para el médico en el seguimiento y evolución del tratamiento.

>> **Tabla 2:** Variables bioquímicas afectadas por la terapia hormonal cruzada. S/c: sin cambios

	TRANS HOMBRE	TRANS MUJER
TRIGLICÉRIDOS	Aumenta	s/c
HDL - COLESTEROL	Disminuye	s/c
LDL- COLESTEROL	Aumenta	s/c
APO A	Disminuye	Aumenta
APO B	Aumenta	Disminuye
HEMATOCRITO	Aumenta	Disminuye
HEMOGLOBINA	Aumenta	Disminuye
HEMATÍES	Aumenta	Disminuye
GLUCOSA	s/c	Aumenta
PROLACTINA	Disminuye	Aumenta
CREATININA	Aumenta	Disminuye al año de la terapia.
AST	Aumenta	s/c
ALT	Aumenta	s/c
BILIRRUBINA TOTAL	s/c	Disminuye
FOSFATASA ALCALINA	s/c	Disminuye

### >>> CONCLUSIÓN

Las limitaciones de los registros médicos electrónicos, los sistemas de información de laboratorio y la incomprensión de los profesionales de la salud sobre la identidad de género puede aumentar la angustia y afectar la salud mental de los individuos trans provocando la renuencia de éstos a regresar a la consulta.

La sanción de la ley de identidad de género, trajo un nuevo desafío al equipo de salud. Ante la mayor frecuencia de pacientes con terapia hormonal cruzada, se hace imprescindible una mejor formación en el tema para poder responder a los requerimientos de los pacientes y actualizar procedimientos. Es indispensable la posibilidad de generar un informe dual de los rangos de referencia masculinos y femeninos en población transgénero que recibe terapia de hormonización, ya que sería una opción potencial que sirva como herramienta para el profesional médico tanto para seguimiento y control de la terapia como para asesorar a los pacientes acerca de la evolución de su tratamiento.

# bioars



## ESTRATEGIAS MODERNAS EN EL DIAGNÓSTICO

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



## >>> BIBLIOGRAFÍA

-Ley 26.743 de 2012. Derecho a la identidad de género de las personas. Sancionada: mayo 9 de 2012. Promulgada: mayo 23 de 2012.

-Adaury, Arlette, Sandoval, Jorge, Ríos, Rafael, Cartes, Alejandra, Salinas, Hugo. (2018). Terapia hormonal en la transición femenino a masculino, androgénica, para trans masculino o para hombre transgénero. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(3), 318-328.

<https://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000300319>

-Adaury, Arlette, Sandoval, Jorge, Ríos, Rafael, Cartes, Alejandra, & Salinas, Hugo. (2018). Terapia hormonal en persona transgénero según World Professional Association for Transgender Health (WPATH) () y guías clínicas de la Endocrine Society. (). *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(4), 426-441. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000400426>

-Sierra Osorio, AM, Rivera, MA, & Tovar, H. (2018). Género disfórico/género incongruente. Terapia hormonal en adultos. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 5(4), 32-36. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.452>

-Guidelines for the Primary and Gender-Affirming Care of Transgender and Gender Nonbinary People Center of Excellence for Transgender Health Department of Family & Community Medicine University of California, San Francisco 2nd Edition – Published June 17, 2016 Editor - Madeline B. Deutsch, MD, MPH

-Wylie C. Hembree (presidente), Peggy T. Cohen-Kettenis, Louis Gooren, Sabine E. Hannema, Walter J. Meyer, M. Hassan Murad, Stephen M. Rosenthal, Joshua D. Safer, Vin Tangpricha, Guy G. T'Sjoen (2017) Tratamiento Endocrinológico para Personas con Disforia de Género o Incongruencia de Género: Guía sobre Prácticas Clínicas de la Endocrine Society.

-Abdala, Rubén, Nagelberg, Alberto, Silveira, Fernando, Otero, Patricia, & Mormandi, Eduardo. (2018). Perfil de seguridad a corto plazo de la terapia hormonal cruzada en trans-varones. *Medicina (Buenos Aires)*, 78(6), 399-402.

-Marina Elichiry, Cecilia Marzoa, Claudia Capandegui, Eleonora Lamm, María Valeria Branca (2020) Guía de tratamiento de modificación corporal hormonal para personas trans. Programa Provincial de Implementación de Políticas de Género y Diversidad Sexual en Salud Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires.

-Alejandre, M. E., Usandizaga, G., & Madalena, L. B. (2022). Atención bioquímica con perspectiva de género. *Revista Bioquímica Y Patología Clínica*, 86(2), 43-46.

-Zapata Pizarro, Antonio, Díaz Díaz, Karina, Barra Ahumada, Luis, Maureira Sales, Lorena, Linares Moreno, Jeanette, & Zapata Pizarro, Franco. (2019). Atención de salud de personas transgéneros para médicos no especialistas en Chile. *Revista médica de Chile*, 147(1), 65-72.

<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000100065>

-Sierra Osorio, A. M., Rivera, M. A., & Tovar, H. (2018). Gender Dysphoric / Gender Incongruent. Hormone therapy in adults. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 5(4), 32-36. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.452>

-Delgado-Ron, Andres, Guambo, Johanna (2020) Revisión de la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de afirmación de género off-label de medicamentos autorizados en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador. *Revista Científica INSPILIP.V (3)*. Num 2. Cod ISSN 2588-0551.

-Lisa M. Wilson, Kellan E. Baker, Ritu Sharma, Vadim Dukhanin, Kristen McArthur y Karen A. Robinson (2020) Efectos de los antiandrógenos en los niveles de prolactina entre mujeres transgénero en terapia con estrógenos: una revisión sistemática, *International Journal of Transgender Health*, 21 :4, 391-402, DOI: 10.1080/15532739.2020.1819505

-Cheung AS, Lim HY, Cook T, Zwickl S, Ginger A, Chiang C, Zajac JD. Approach to Interpreting Common Laboratory Pathology Tests in Transgender Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8; 106(3):893-901. doi: 10.1210/clinem/dgaa546. PMID: 32810277; PMCID: PMC7947878.

-Martins, Maria Isabel Morgan. Oliveira, Jason

Sant'Ana de. Santos, Ana Maria Pujol Vieira dos. Evaluación de parámetros sistémicos y bioquímicos en hombres transgénero después de la terapia hormonal. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Año 05, Ed. 11, Vol. 19, págs. 99-114. Noviembre de 2020. ISSN: 2448-0959, Enlace de acceso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salud/evaluacion-de-parametros>

-Madeline B. Deutsch, MD Effects of Cross-Sex Hormone Treatment on Transgender Women and Men Obstet Gynecol. 2015 March; 125(3): 605–610.

-Ana Antun, Qi Zhang, Shalender Bhasin, Andrew Bradlyn, W. Dana Flanders, Darios Getahun, Timothy L. Lash, Rebecca Nash, Douglas Roblin, Michael J. Silverberg, Vin Tangpricha, Suma Vupputuri, Michael Goodman. Longitudinal Changes in Hematologic Parameters Among Transgender People Receiving Hormone Therapy. Journal of the Endocrine Society, 2020, Vol. 4, No.

11, 1–11

-Sarah K. Fadich, Alin Kalayjian, Dina N. Greene, and Lauren R. Cirrincione. A Retrospective Analysis of Creatinine-Based Kidney Function with and Without Sex Assigned at Birth Among Transgender Adults. Annals of Pharmacotherapy 2022, Vol. 56(7) 791–799.



**GLYMS®**

Información en tiempo real

### Nuestro servicio

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

**Con un único costo mensual.**

## SOFTWARE PARA LABORATORIOS

Más de 20 años trabajando en salud

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

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

[administracion@glyms.com](mailto:administracion@glyms.com)



## Mieloma múltiple con IgM de superficie precedido por síndrome mielodisplásico en paciente anciana

>>> En la siguiente presentación de un caso clínico de un paciente donde el abordaje por citometría de flujo de asociaciones inusuales de síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple condujo a su oportuno tratamiento.

### >>> AUTORES

Stalin Tello Vera<sup>1</sup>, Carlos Sánchez Neira<sup>1</sup>, Andrés Galindo Céspedes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo”. Chiclayo, Perú.

### >>> CORRESPONDENCIA

stalintellovera2018@gmail.com

**Fuente:** *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2022;38(3):e1650

### >>> RESUMEN

**Introducción:** El mieloma múltiple con expresión

de inmunoglobulina M de superficie constituye una enfermedad rara cuya causa es desconocida y se caracteriza por una alta tasa de anomalías genéticas en las células plasmáticas o sus precursores.

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y sus asociaciones con la expresión inmunofenotípica de inmunoglobulina M de superficie e inmunohistoquímica de CD20 en una paciente afectada de mieloma múltiple precedido por síndrome mielodisplásico.

**Presentación del caso:** Paciente femenina, 68 años de edad. Admitida en el Servicio de Hematología Clínica. Al momento del diagnóstico presentó palidez, trombocitopenia, hipercalcemia y lesiones óseas. Inicialmente, mediante citometría de flujo



se detectaron patrones aberrantes para granulocitos, neutrófilos, monocitos y serie eritroide, sugerentes de síndrome mielodisplásico. Posteriormente se observó aumento de las células plasmáticas del 18 % en el frotis de médula ósea, exhibiendo una morfología similar a linfocitos. Se reportó una población patológica de 6 % de la celularidad total, mostrando positividad para CD38, CD117 e inmunoglobulina M de superficie, negatividad para CD19 y CD45, fenotipo coherente con células plasmáticas anormales. Adicionalmente resultados de inmunohistoquímica relataron tinción difusa de CD20 en biopsia de médula ósea. La paciente logró recuperarse luego de un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

**Conclusión:** Los resultados resaltan la importancia de diagnosticar y monitorear casos únicos que permitan un tratamiento oportuno del paciente.

**Palabras clave:** síndromes mielodisplásicos; células plasmáticas; inmunoglobulina m; mieloma múltiple; inmunofenotipificación; inmunohistoquímica.

## >>> INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) presentan un grupo heterogéneo de células progenitoras hematopoyéticas anormales en la médula ósea que conllevan un riesgo variable de evolución a neoplasias mieloides.<sup>1,2</sup>

La presencia concomitante de mieloma múltiple (MM) y SMD es rara e implica un desorden clonal en la maduración de las células plasmáticas.<sup>3</sup>

El MM es causado por un número excesivo de anomalías genéticas en las células plasmáticas o sus precursores (plasmoblastos). Tales

# DENGUE

## Dengue Ag NS1

OnSite® Dengue Ag Rapid Test kit x 30 det.

## Controles Ag NS1

Positiva Dengue Ag External Control Negativo y Positivo x 5 ml

## Dengue IgG

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

## Dengue IgG/IgM

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

## Dengue Ag NS1-IgG/IgM

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



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

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

anomalías se deben a una gran cantidad de eventos genéticos incluidas, mutaciones, polimorfismos de un sólo nucleótido, deleciones y duplicaciones de las regiones de un gen, una región o incluso un brazo completo de un cromosoma; translocaciones cromosómicas y variaciones en la expresión de genes intactos, entre otros.<sup>4</sup>

La inmunoglobulina M (IgM) es una proteína de membrana presente en la maduración de los linfocitos B y suele representar un fenotipo agresivo cuando se expresa en MM, se asocia generalmente con pronóstico desfavorable y una esperanza de sobrevivida más corta que la de los pacientes con mieloma típico.<sup>(5)</sup> En el presente trabajo se reportó un caso de MM en paciente con antecedentes de SMD con el objetivo de determinar las características clínicas y sus asociaciones con la expresión inmunofenotípica de inmunoglobulina M de superficie e inmunohistoquímica de CD20.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de sexo femenino de 67 años de edad. Admitida por pancitopenia en el servicio de hematología de un Hospital de Nivel III de Chiclayo-Perú. Con antecedentes de discrasia de células plasmáticas que representaron 18 % de la celularidad evaluada en el frotis de médula ósea. Al momento de la consulta la paciente presentó palidez ++/+++; ausencia de equimosis, petequias o sangrado activo.

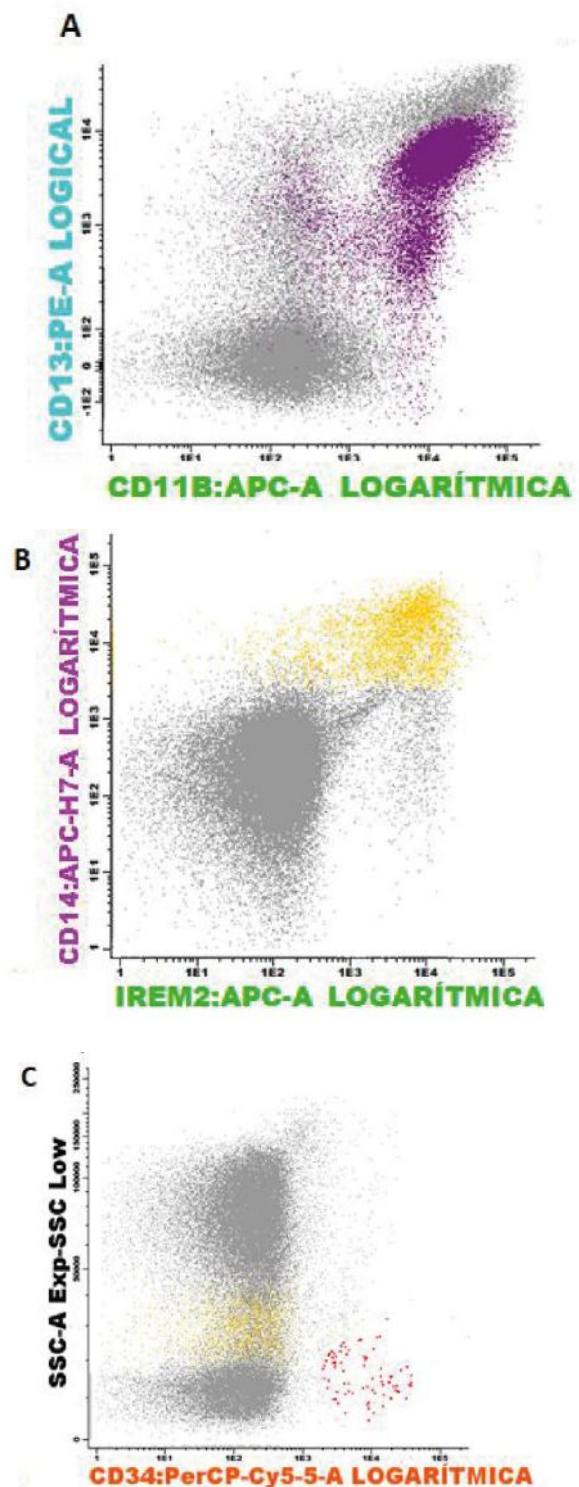
### Exámenes auxiliares

Hemoglobina (Hb): 8.9 g/dL, Volumen corpuscular medio: 108 fL, Leucocitos:  $5.15 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Plaquetas:  $105 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Ácido úrico: 7.5 mg/dL, Creatinina: 0.67 mg/dL, Urea: 40 mg/dL, Glucosa: 100 mg/dL, Lactato deshidrogenasa: 401 mg/dL, IgA: 12 md/dL, IgM: 9 md/dL, IgG: 519 md/dL, Bilirrubina total: 0.75 mg/dL, Calcio sérico: 10.1 mg/dL,  $\beta$ 2-microglobulina: 7.21  $\mu\text{g/mL}$ , Prueba de Coombs: negativo, TGO: 49 U/L, TGP: 96 U/L, TSH: 3.31  $\mu\text{UI/ml}$ , T4 libre: 1.36 ng/dL, Examen de orina completo: normal.

### Citometría de flujo de la médula ósea

El día 22/07/2019 se apreció un patrón madurativo aberrante en los granulocitos neutrófilos, monocitos y serie eritroide; con escaso número de precursores CD34+:0.15 %, sugerente de SMD (Figura 1).

>> **Figura 1.** Poblaciones aberrantes de neutrófilos y monocitos en síndrome mielodisplásico. Se aprecia un patrón aberrante de A neutrófilos en color púrpura; B monocitos en color amarillo. Escaso número de C precursores CD34+ en rojo.



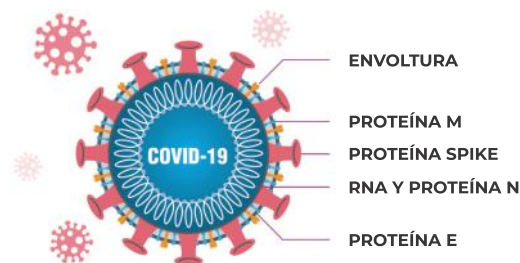


- ✓ **Test más rápido y menos doloroso para el paciente**
- ✓ **Tiempo de ensayo: 15-30 minutos**
- ✓ **Muestra: Saliva**
- ✓ **Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional**
- ✓ **Altamente sensible: 100 % para CTs<30**
- ✓ **No requiere equipamiento extra**

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

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

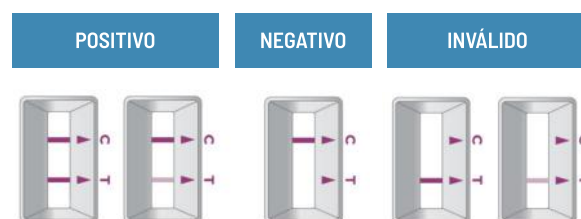
La proteína objetivo del Test Saliva STANDARD Q COVID-19 Ag es la proteína N.



### PROCEDIMIENTO DEL TEST

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

### INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS



### CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

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

Tipo de muestra		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
<b>STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva)</b>	<b>Positivo</b>	18	0	18
	<b>Negativo</b>	1	73	74
	<b>Total</b>	19	73	92
<b>Sensibilidad (N, 95% CI)</b>		94,74% (18/19, 73,97% - 99,87%)		
<b>Especificidad (N, 95% CI)</b>		100% (73/73, 95,07% - 100%)		

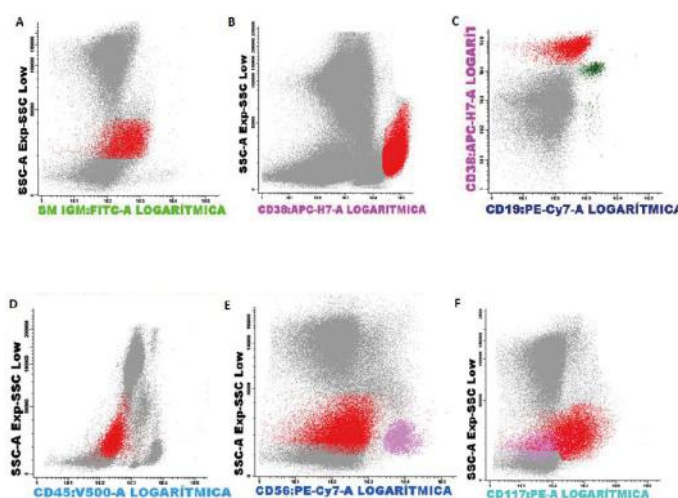
### INFORMACIÓN PARA PEDIDOS

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

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

El día 06/09/2019 se detectó una población, que representó 6 % de la celularidad total, CD38++, CD56+, CD19 negativo, CD45 negativo, CD117+, sIgM+: compatible con células plasmáticas anómalas (Figura 2).

>> **Figura 2.** Poblaciones aberrantes de células plasmáticas en Mieloma Múltiple. Se aprecia una población de plasmocitos (en rojo), A. SmlgM+; B. CD38++; C. CD19nega+; D. CD45nega+; E. CD56nega+; F. CD117+.



### Exámenes adicionales

Tomografía multicorte (TEM) tórax, abdomen y pelvis: Negativo. Survey óseo: Lesiones líticas parietales. Biopsia médula: CD3, CD5, CD10, BCL6, CD34, CD117, CICLINA D1, negativos; CD20 positivo difuso.

### >>> DISCUSIÓN

La frecuencia de mieloma múltiple con la aberración inmunofenotípica sIgM+ es rara. Al igual que en los pacientes con MM sin este marcador, puede exhibir niveles altos de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea más una inmunoglobulina circulante secretada por células plasmáticas malignas, ya sea IgG, IgA, IgM y expresión de una cadena ligera o ninguna.<sup>6,7</sup> Los pacientes con MM también son propensos a presentar crisis de hipercalcemia, es decir, un episodio potencialmente mortal de niveles altos de calcio iónico (Ca<sup>2+</sup>) en la sangre, debido a un exceso de reabsorción ósea y/o falla renal, así mismos niveles

elevados de lactato deshidrogenasa sérica y Beta-2 microglobulina; en el presente caso destacó un incremento de este último.<sup>5</sup>

Los componentes monoclonales (M) parecen ser productos anormales de un único clon que presenta una proliferación excesiva. Algunos componentes M muestran actividad de anticuerpo, dirigida con mayor frecuencia contra auto-antígenos y antígenos bacterianos. Los análisis más recientes sugieren que la expresión de los genes de las inmunoglobulinas que conducen a la producción de los componentes M tiene lugar de manera antigénicamente dirigida.<sup>3</sup> Así mismo el deterioro de la producción de inmunoglobulina M en el mieloma múltiple puede deberse a la presencia de monocitos o macrófagos que dirigen la maduración de las células B normales hacia células plasmáticas secretoras de otros anticuerpos.<sup>8</sup>

En las células clonales con alta producción de IgM se desconoce la célula específica de origen. Sin embargo, el análisis de las secuencias de los genes de las inmunoglobulinas y de los marcadores de superficie celular sugiere la existencia de una transformación maligna de una célula del centro posgerminal.

Es importante señalar la presencia de CD20 en el presente caso, característico de la maduración de linfocitos B pequeños.<sup>9</sup> Es probable que la paciente haya evolucionado hacia un mieloma y no hacia una leucemia mieloide, como suele suceder en las mielodisplasias, porque no existió exceso de blastos.<sup>10</sup> Existe evidencia que la displasia en monocitos concomitante a MM puede asociarse a menor sobrevida libre de progresión.<sup>11</sup> Lo que no puede corroborarse con el presente caso por el corto periodo de seguimiento, ya que la paciente se recuperó con terapia convencional y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas y en la actualidad se encuentra con buena salud.

Por otra parte, existe evidencia que las células estromales (CEM) de pacientes con SMD y MM presentan alteraciones funcionales similares a través de mecanismos moleculares comunes para inducir la senescencia celular, la muerte celular y la

neovascularización. Específicamente las CEM presentan una proliferación deficiente *in vitro*, asociada a la sobreexpresión de CDKN2A y una regulación a la baja de CXCL12.

La inmunohistoquímica de la biopsia de la médula ósea ha demostrado que las CEM que no lograron proliferar *in vitro* y que expresan CDKN2A se acumulan intensamente en las regiones perivasculares, curiosamente, las CEM de los pacientes revelan una actividad de proliferación mejorada después del bloqueo de CDKN2A. Toda esta evidencia podría explicar la presencia concomitante de ambas patologías en el presente caso, ya que al no existir historia de tratamientos previos para ninguna de las dos, no podría haberse originado por la terapia de una de ellas y más alejado aún por un precursor común, debido a que como sabemos la célula plasmática y las células de linaje mielóide derivan de diferentes precursores.

La importancia del presente caso radicó en el hecho de detectar a tiempo y monitorear casos complejos de asociaciones inusuales de síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple, con énfasis especial en el uso de la citometría de flujo para la evaluación del inmunofenotipo en neoplasias hematológicas, muestra un valor por encima de las técnicas morfológicas convencionales, lo que permite que el paciente sea oportunamente tratado.

### >>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

### >>> CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: Stalin Tello Vera, Carlos Sánchez Neyra.

Curación de datos: Andrés Galindo Céspedes.

## EL SEGUIMIENTO DE TUS PACIENTES EN UNA ÚNICA PLATAFORMA

Resultados de calidad en tu laboratorio



Avalos 3651 | (1605) | Munro | Buenos Aires | Argentina.

Tel/Fax (54 11) 4512 5666 | ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar



Análisis formal: Stalin Tello Vera, Andrés Galindo Céspedes.

Adquisición de fondos: Stalin Tello Vera, Carlos Sánchez Neyra, Andrés Galindo Céspedes.

Investigación: Stalin Tello Vera.

Metodología: Stalin Tello Vera, Carlos Sánchez Neyra.

Administración del proyecto: Stalin Tello Vera.

Recursos: Stalin Tello Vera, Andrés Galindo Céspedes.

Software: Andrés Galindo Céspedes.

Supervisión: Stalin Tello Vera.

Validación: Stalin Tello Vera.

Visualización: Stalin Tello Vera, Carlos Sánchez Neyra.

Redacción – borrador original: Andrés Galindo Céspedes.

Redacción – revisión y edición: Stalin Tello Vera.

Pollet JP, Smadja N, et al. Myélome à IgM: 6 observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 1990;11(1):13-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)80602-2](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(05)80602-2).

7. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JCY, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):118-29.

8. Arbab A, Saada V, Cotteret S, Marzac C, Ghez D. Plasma cell dedifferentiation in refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2021; 193(2):212. DOI: <https://10.1111/bjh.17244>

9. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. *J Clin Exp Hemat*. 2018;58(2):61-7. DOI: <https://10.3960/jslrt.18014>

10. Yan W, Qu X-Y, Li H, Li Y-C, Li Y, Yao K, et al. Coexistence of plasma cell neoplasia and myelodysplastic syndrome with excess blasts: case reports and literature review. *Ann Palliat Med*. 2021 Dec;10(12):12431-12440. DOI: <https://10.21037/apm-21-3210>

11. Maia C, Puig N, Cedena M-T, Goicoechea I, Valdes-Mas R, Vazquez I, et al. Biological and clinical significance of dysplastic hematopoiesis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2020 Jun 25; 135(26):2375-87. DOI: <https://10.1182/blood.2019003382>

12. Choi H, Kim Y, Kang D, Kwon A, Kim J, Min Kim J, et al. Common and different alterations of bone marrow mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. *Cell Prolif*. 2020 May;53(5):e12819. DOI: <https://10.1111/cpr.12819>

## >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. 2019; 86(1):7-13. DOI: <https://10.1159/000489702>

2. Chang YH. Myelodysplastic syndromes and overlap syndromes. *Blood Res*. 2021;56(S1):S51-S64. DOI: <https://10.5045/br.2021.2021010>

3. Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):230-42.

4. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335-48.

5. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):8. DOI: <https://10.1007/s11912-0190754-x>

6. Gramont AD, Grosbois B, Michaux JL, Peny AM,



## Tiras Reactivas para Análisis de Orina



URS-10H: Tiras para la medición de glucosa, proteína, pH, sangre, cetonas, bilirrubina, urobilinógeno, nitrito, densidad específica y leucocitos

Los resultados de la prueba son dados por comparación del color de la tira, con el mapa de colores o reconociendo el cambio de color con los analizadores de orina BW-200, BW-300 y BW-500.

Envase x 100 tiras

Conservar en un lugar fresco, seco y al abrigo de la luz, a temperaturas entre 2 - 30 °C.

Venta exclusiva a laboratorios de análisis clínicos. Uso Profesional Exclusivo



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

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



## Terapias celulares: rol de los nuevos anticuerpos en el manejo de neoplasias linfoides

>>> La siguiente revisión describe los últimos avances de las terapias inmunes en el abordaje de las neoplasias linfoides como los linfomas no Hodgkin.

### >>> AUTORES

Mahuad, C<sup>1</sup>

1 Servicio de Hematología. Hospital Alemán, Buenos Aires

### >>> CORRESPONDENCIA

cmahuad@hospitalaleman.com

**Fuente:** Revista Hematología, 26(1).

<https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/418>

### >>> RESUMEN

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Existen diferentes enfoques, dentro de los que se incluyen los anticuerpos monoclonales, los anticuerpos conjugados, los anticuerpos con mayor actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y los llamados anticuerpos biespecíficos, los inhibidores de puntos de chequeo y las células CART, todos con una tasa importante de éxito. Estos nuevos anticuerpos están estudiándose en el escenario de los linfomas no Hodgkin tanto agresivos como indolentes, con tasas de respuesta general alentadoras que incluyen remisiones completas. Estas respuestas se observan incluso en poblaciones de pacientes muy pretratados, como aquéllos que han recaído luego de CART. Las toxicidades potenciales de los BsAbs



incluyen síndrome de liberación de citoquinas, la neurotoxicidad y la reacción de llamarada tumoral, lo que requiere una serie de estrategias para poder mitigar estos riesgos. En los siguientes párrafos se describen estos nuevos anticuerpos, los principales resultados publicados en los últimos 5 años, su mecanismo de acción, ensayos en curso y principales eventos adversos.

**Palabras claves:** linfomas B, inmunoterapia, agentes nóveles, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos conjugados.

## >>> INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han introducido nuevos anticuerpos monoclonales (mAbs) en el tratamiento de neoplasias linfoides, predominantemente en el escenario de la enfermedad recaída/refractaria (R/R), siendo el principal grupo de estudio los pacientes con diagnóstico de linfoma

no Hodgkin difuso a células grandes B (LNH DCGB) que recaen o progresan al estándar terapéutico de primera línea (1L). Para este grupo existe una clara necesidad no cubierta, y es aquí donde comienzan a introducirse las distintas estrategias de terapias celulares. Las células CART han sido el paradigma de estas nuevas terapias. Sin embargo, en forma paralela, se han desarrollado múltiples mAbs que representan para nuestro medio, quizás una estrategia con mayor posibilidad de acceso en un futuro cercano. Dentro de los nuevos anticuerpos se incluyen los anticuerpos conjugados a drogas (ADC), mAbs con actividad incrementada en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y los llamados anticuerpos biespecíficos -Bispecific T-cell engagers o BiTes- (BsAbs). Estas estrategias representan una opción terapéutica para pacientes no elegibles para tratamientos intensivos, en quienes su enfermedad se ha comportado como refractaria a los estándares de cuidado, sin comprometer ello el desenlace terapéutico favorable.



**7 y 8 de septiembre 2022**

# XX JORNADAS ARGENTINAS DE MICROBIOLOGÍA

Filial Cuyo

Modalidad virtual

más info: <https://jam2022.com.ar/>



**BD**



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



UNIVERSIDAD MAZA

En los párrafos siguientes se describen estos nuevos anticuerpos, los principales resultados publicados en los últimos 5 años, su mecanismo de acción, ensayos en curso y principales eventos adversos.

*Anticuerpos que inducen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)*

### Tafasitamab

Tafasitamab (MOR208) es un anticuerpo monoclonal anti-CD19 que utiliza una nueva tecnología que mejora el potencial de ADCC de los anticuerpos que se fijan al dominio Fc. Los estudios preclínicos mostraron un incremento en la actividad de las células NK cuando tafasitamab era incubado en forma conjunta con células de pacientes con diagnóstico de LLC<sup>1</sup>.

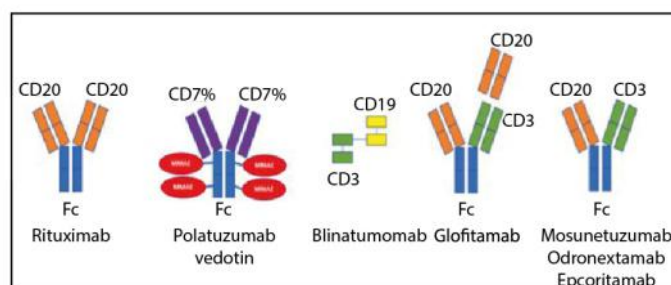
La eficacia clínica de tafasitamab fue evaluada en un ensayo de rama única, multicéntrico, fase 2 (L-MIND), en el cual este anticuerpo fue administrado en combinación con lenalidomida por hasta 12 ciclos, a pacientes con diagnóstico de LNH DCGB R/R que no fueran candidatos a auto-trasplante de médula ósea, seguido por mantenimiento con tafasitamab. En este ensayo se observaron respuestas a largo plazo con una tasa de respuesta global (ORR) del 60% y tasas de remisión completa (RC) del 43%<sup>2,3</sup>. Estos resultados condujeron a una aprobación de emergencia por la FDA de esta combinación en julio de 2020<sup>4</sup>. Como evento adverso frecuente y serio de la combinación se describió la neutropenia, con recuperación habitual dentro de la semana de inicio de G-CSF. La trombocitopenia también fue descrita como evento hematológico frecuente. Dentro de los eventos adversos no hematológicos se incluyeron diarrea, eritema, fatiga, excepcionalmente grado 3 o mayores<sup>2</sup>. Asimismo, el estudio fase 1b FIRST-MIND mostró una tolerabilidad adecuada de la combinación de tafasitamab/lenalidomida con R-CHOP en el escenario de 1L. Actualmente existen abiertos, incluso en nuestro país, ensayos probando la eficacia de esta combinación con reclutamiento activo para el estudio MOR208C310: estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se comparan la eficacia y la seguridad de tafasitamab más

lenalidomida junto con R-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con diagnóstico reciente de LDCGB con riesgo intermedio-alto y alto que no han recibido tratamiento previo.

### Anticuerpos biespecíficos (BsAbs)

Los BsAbs son anticuerpos dirigidos contra un epítopo blanco en la célula tumoral y otro en la célula inmune. De este modo se facilita el acercamiento celular, la activación de la célula efectora a través del mecanismo ADCC, de una forma independiente del HLA<sup>5,7</sup>. En la actualidad hay más de 100 BsAbs en desarrollo con diferentes estructuras bioquímicas y conformación. En la mayoría de los casos, las células inmunes blanco son células T, y los anticuerpos son dirigidos al CD3. En algunos casos, las células blanco son células NK y macrófagos, siendo los BsAbs dirigidos al CD16A. Respecto de la célula B tumoral, el antígeno contra el que usualmente se dirige el anticuerpo es CD19 o CD20. Como se muestra en la figura 1, la estructura química de los BsAbs es variable. Pueden ser clasificados en dos grupos diferentes: BsAbs sin región Fc (conformados por dos cadenas únicas de anticuerpo unidas por un ligante) y BsAbs con una estructura IgG-símil (tienen una región Fab y Fc en su estructura) (Figura 1). Los primeros tienen tamaño pequeño y vida media corta, con lo cual se necesita una administración continua del fármaco, conformando una limitación significativa en su uso. Los segundos, por su estructura misma, tienen un tamaño mayor y mayor vida media, lo que permite un mayor intervalo entre las aplicaciones.

>> **Figura 1.** Estructura de los diferentes BsAbs. MMAE= monometil-auristatina E.<sup>5</sup>



La mayoría de los BsAbs con estructura IgG-símil tienen un dominio Fc con una actividad de fijación reducida al FcγR, lo cual disminuye la frecuencia del síndrome de secreción de citoquinas

(CRS), mejora la tolerancia, reduce las interrupciones de los tratamientos y maximiza, de este modo, su eficacia (Tabla 1).

>> **Tabla 1.** Principales estudios fase 1/2 con BsAbs en LNH DCGB<sup>5</sup>

Fármaco	Blinatumomab	Glofitamab	Mosunetuzumab	Mosunetuzumab	Odronextamab	Odronextamab
Blanco	CD17/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3
Estructura	Cadena única	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil Ev	IgG-símil Sc
Administración	Ev	Ev	Ev	Sc	1 136	1 68
Fase de estudio	2	1	1	1	DCGB >80 mg sin CART previo (n=11) 55%	Dosis 12-60mg (n=22) 68%
Número de pacientes	41	38	270	23	DCGB >80 mg con CART previo (n=24) 33%	Dosis 48-60mg (n=11) 91%
ORR en linfomas agresivos	37%	50%	37%	60%	DCGB >80 mg sin CART previo (n=11) 55%	Dosis 12-60mg (n=22) 46%
RC en linfomas agresivos	22%	29%	20%	20%	DCGB >80 mg con CART previo (n=24) 21%	Dosis 48-60mg (n=11) 55%
CRS >G3	2%	3%	1%	0%	7%	0%
Neurotox G>3	24%	0%	1%	0%	3.7%	3%
Referencia	Cyle, Leuk Lymph 2020	Hutchings, ASH 2020	Matasar, ASH 2020	Phillips, ASH 2020	Bannerji, ASH 2020	Hutchings, ASH 2020

## Blinatumomab

*Blinatumomab* (MT103) fue el primer Bs-Ab aprobado para neoplasias hematológicas. Su aprobación inicial fue para LLA R/R y LLA B con EMR positiva<sup>57</sup>. Está conformado por una única cadena dirigida contra CD19 y CD3 (Figura 1). No contiene dominio Fc, por lo cual su vida media es corta y requiere infusión continua. Blinatumomab fue testado también en LNH B, especialmente en DCGB<sup>8</sup>. Me et al, en un estudio fase 1, incluyeron varios subtipos de LNH B y reportaron que la mejor dosis del anticuerpo era 60 µg/m<sup>2</sup>/día. Por debajo de estas dosis las tasas de respuesta fueron pobres. Los eventos neurológicos fueron los limitantes de dosis. Entre 35 pacientes tratados con esta dosis, la ORR fue 69% (55% en los 11 pacientes con DCGB). La mediana de duración de la respuesta fue de 404 días. Los eventos adversos neurológicos grado 3 se registraron en un 22% de los pacientes. En otro estudio fase 2, con la mayoría de los pacientes recibiendo una dosis progresiva

**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

del anticuerpo (9-28-112 µg/ día con incremento semanal)<sup>9</sup>, la tasa de respuesta en los 21 pacientes con LNH DCGB (promedio 3 líneas previas) fue de 43% con una RC reportada de 19% luego del primer ciclo. Nuevamente la neurotoxicidad fue la limitante (4/5 pacientes debieron suspender el fármaco por eventos neurológicos).

### **Glofitamab**

*Glofitamab* (RG6026) es un BsAb Ig-G símil humanizado de ratón anti CD20/CD3. Tiene una porción Fc modificada desprovista del FcγR y posibilidad de unión al complemento, y dos sitios de unión a CD20 (derivado de obinutuzumab, modificado por glicoingeniería) para incrementar su afinidad a los blancos CD20+ positivos (Figura 1). En un estudio reciente fase 1, los pacientes con diagnóstico de LNH B recibieron glofitamab en dos regímenes diferentes de dosis ascendentes (2.5-10-16 mg o 2.5-10-30 mg) para disminuir el riesgo de CRS<sup>10</sup>. Glofitamab se administró en forma EV cada 3 semanas por hasta 12 ciclos. Obinutuzumab se administró 7 días antes de la primera dosis de glofitamab (depleción de células B), a fin de reducir la prevalencia de CRS. En el estudio se incluyeron 38 pacientes (28 con LNH agresivos: 12 con DCGB; 10 con linfomas indolentes). La mediana de terapias previas fue 3 (rango 1-12): 71% habían sido refractarios al último tratamiento recibido. Dentro de los 24 pacientes con linfomas agresivos evaluables, la ORR fue 50%; RC 29%. 58 pacientes presentaron CRS, sólo uno grado ≥3; ninguno presentó eventos neurológicos grado ≥3.

### **Mosunetuzumab**

*Mosunetuzumab* (RG7828, RO7030816) también es un BsAb humanizado de ratón heterodimérico IgG1 dirigido contra CD20/CD3 con una porción Fc modificada desprovista del FcγR y posibilidad de unión al complemento, con un solo sitio de unión a CD20 (Figura 1). Mosunetuzumab se testeó como monoterapia o en combinación con esquemas tipo CHOP u otras inmunoterapias, tanto en el escenario de enfermedad R/R como en 1L de tratamiento. En 2019 Schuster y col. presentaron los resultados del grupo B del estudio fase 1/1b GO29781, un ensayo de dosis escalada en el cual mosunetuzumab fue administrado en pacien-

tes con LNH R/R con dosis ascendentes en los días 1, 8 y 15 del C1, y luego en dosis fijas en el día 1 de los ciclos subsiguientes, con intervalos de 21 días<sup>11</sup>. El 67% de los pacientes que recibieron mosunetuzumab tenían diagnóstico de linfoma agresivo y 32%, indolente. La ORR fue 37% y la tasa de RC 20% para los linfomas agresivos. En este estudio 30 pacientes fueron tratados con CART. Para esta subpoblación, la ORR fue 39% y la tasa de RC 22%, mostrando eficacia en pacientes previamente expuestos a CART. Es de destacar que a 16 meses de iniciado el tratamiento, el 70% de los pacientes con linfomas agresivos mantenían la respuesta. Respecto de la tolerancia, el 29% presentó CRS, pero sólo 1% CRS grado ≥3 y eventos adversos neurológicos grado ≥3.

Matasar y col.<sup>12</sup> presentaron en 2020 los resultados del estudio GO29781. Mosunetuzumab se administró en forma subcutánea cada 3 semanas por hasta 12 ciclos para reducir la severidad de los CRS y su frecuencia, reducir la necesidad de hospitalización y mejorar la calidad de vida del paciente. Dentro de los 22 pacientes con linfomas agresivos en quienes se evaluó eficacia, la ORR fue 69%, y la tasa de RC 20%. Luego de una mediana de seguimiento de 7 meses, todos los pacientes en RC excepto uno permanecía en RC. La administración SC fue bien tolerada y no hubo CRS grado ≥2 con dosis < 13.5 mg. Todos los CRS ocurrieron durante el C1 y resolvieron sin necesidad de ingreso a unidad cerrada.

En el estudio fase 1b/2 GO40515, mosunetuzumab se administró en combinación con CHOP (M-CHOP) por 6 ciclos totales cada 21 días, en pacientes con diagnóstico de LNH DCGB en 1L y en algunos pacientes R/R<sup>13</sup>. La dosis de mosunetuzumab también fue administrada en forma progresiva para disminuir la frecuencia de CRS. Para los pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable, mosunetuzumab podía administrarse hasta por un total de 11 ciclos adicionales. Dentro de los 27 pacientes con DCGB en 1L, la ORR fue 96% y la tasa de RC 85%. No hubo CRS grado ≥3 ni neurotoxicidad inmunomediada (ICANS) de ningún grado.

Mosunetuzumab está siendo evaluado en 1L en pacientes ancianos con diagnóstico de LNH

DCGB que no pueden recibir esquemas tipo R-CHOP (estudio fase 1/2)<sup>5</sup>.

### Odronextamab

Odronextamab (REGN1979) es una BsAb heterodimérico humano basado en un IgG4 dirigido contra CD20/CD3 (monovalente para ambos antígenos). Se encuentra en curso un estudio fase 1 que incluye pacientes con linfomas indolentes y agresivos R/R (NCT02290951). Odronextamab se administró semanalmente hasta 12 semanas con un rango de dosis entre 0.03-320 mg. Luego, cada 2 semanas como fase de mantenimiento<sup>14</sup>. Se incluyeron 136 pacientes, 78 con DCGB R/R, en su mayoría politratados. Respecto de las toxicidades, el 61% experimentó CRS, pero sólo el 7% grado  $\geq 3$ . El 3.7% presentó ICANS grado  $\geq 3$ . De los 11 pacientes con diagnóstico de DCGB que recibieron odronextamab  $\geq 80$  mg sin haber recibido CART previamente, 6/11 (55%) respondieron y alcanzaron

RC. De los 24 pacientes que habían recibido previamente CART y fueron tratados con dosis  $\geq 80$  mg, 8/24 (33%) respondieron y 5/24 (21%) alcanzaron RC.

### Epcoritamab

Epcoritamab (GEN3013) es un BsAb heterodimérico, humanizado de ratón basado en IgG1 dirigido contra CD20/CD3, con una modificación en la región Fc. Se administra en forma subcutánea. En el estudio NCT03625037 en curso (fase 1/2) en pacientes con DCGB, LF y LCM R/R, epcoritamab fue administrado en ciclos de 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (semanalmente durante los C1-2, cada 15 días en los C3-6 y posteriormente, mensual)<sup>15</sup>. Dentro de los 68 pacientes incluidos, 46 tenían diagnóstico de DCGB R/R. 59% de los pacientes tuvieron algún grado de CRS, no hubo CRS grado  $\geq 3$ . Dos pacientes presentaron ICANS grado 1, 2 pacientes grado 3.

 **BD Vacutainer®**

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:  
Su interés y nuestro compromiso



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



En los pacientes con DCGB que recibieron dosis entre 12 y 60 mg, la ORR fue 68%; RC 46%. En los que recibieron dosis entre 48 y 60 mg, las mismas ascendieron a 91% y 55%, respectivamente. Las tasas de respuesta fueron también destacables en los pacientes con LF, LCM, así como en aquéllos que recayeron luego de CART.

### Anticuerpos conjugados

#### Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin (DCDS4501A) es un anticuerpo anti CD79b que combina el segmento BCR a vedotin, que es un agente disruptor del microtúbulo<sup>6,16</sup>. En un estudio inicial fase 1, polatuzumab mostró una ORR de 56% como monoterapia en pacientes con LNH<sup>17</sup>. La FDA lo aprobó en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en 2019 luego de la publicación del estudio GO29365, en el cual 80 pacientes con LNH DCGB R/R no aptos para autotrasplante de médula ósea (TAMO), fueron aleatorizados 1:1 para recibir BR o polatuzumab-BR. La tasa de respuestas completas (CR) fue superior en el grupo tratamiento (40.0% vs 17.5%;  $p = 0.02$ ), con un 15% de pacientes mostrando respuestas duraderas de más de 20 meses<sup>18</sup>. Los principales eventos adversos registrados fueron fatiga, malestar gastrointestinal, anemia, neutropenia y trombocitopenia. La combinación polatuzumab-BR se encuentra dentro de las preferidas en las últimas guías de NCCN como segunda línea o subsecuente en el tratamiento de LNH DCGB R/R<sup>19</sup>.

#### Loncastuximab-tesirine

El loncastuximab-tesirine (ADCT-402) es un mAb dirigido contra CD19, conjugado con tesirine, una pirrolobensodiazepina, con actividad antitumoral a través del establecimiento de enlaces cruzados entre hebras de ADN<sup>20,21</sup>. El uso de esta medicación como monoterapia fue evaluada en el estudio fase 2 LOTIS-2, que enroló 145 pacientes con LNH DCGB R/R<sup>5,6</sup>. La mayoría de los pacientes incluidos habían recibido al menos 3 líneas previas. Sólo una minoría había sido autotrasplantada o había recibido CART previamente. La ORR fue 48%, habiendo alcanzado la mitad de ellos RC. Debe destacarse que la mitad de los pacientes que alcanzaron RC no habían progresado al momento

de la presentación de los datos del estudio<sup>22</sup>. Loncastuximab-tesirine fue bien tolerado. Hubo citopenias con baja incidencia en grado 3 o mayores. Como eventos adversos no hematológicos se reportaron: fatiga, reacciones a la infusión, náuseas y tos, mayormente grado 1-2<sup>22</sup>.

#### Brentuximab vedotin (Bv)

A diferencia de los otros mAbs, Bv ganó importancia en el tratamiento de neoplasias tanto B como T. Es un anticuerpo conjugado con vedotin, dirigido contra CD30. El CD30 es un antígeno específico de los tejidos inmunes y se expresa tanto en linfocitos B como T, haciéndolo un blanco terapéutico razonable para múltiples neoplasias linfoides dentro de las que se encuentran el linfoma de Hodgkin, ALCL, linfomas T cutáneos y DCGB<sup>23</sup>. La eficacia de Bv en DCGB R/R se reportó en un ensayo fase 2 que incluyó 49 pacientes con LNH DCGB con expresión de CD30, expuestos a Bv en dosis de 1.8 mg/kg como monoterapia en ciclos de 21 días. El tratamiento fue continuo hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. La ORR fue de 44% y CR 17%. Del mismo modo que en otras publicaciones, no hubo correlación entre el nivel de expresión de CD30 y las tasas de respuesta<sup>24</sup>. Dentro del perfil de toxicidad hematológica, la neutropenia es la más relevante. La neuropatía periférica se encuentra dentro de los eventos adversos específicos del Bv, que puede ser irreversible. Es usualmente sensitiva y puede ser responsable tanto de la disminución de la dosis como de la suspensión del fármaco, dependiendo de la severidad del síntoma (Tabla 2).

>> **Tabla 2.** Listado de nuevos anticuerpos monoclonales en el tratamiento de neoplasias linfoides B (excluyendo BiTés). RC: remisión completa, ORR: tasa de respuesta global

Anticuerpo	Blanco	Combinación	Régimen	Principal publicación	Eficacia	Consideraciones especiales
Polatuzumab vedotin	CD79b	Bendamustina+Rituximab	1.8 mg/kg ev en día 2 del C1 y en día 1 en ciclos subsiguientes. BR según estándares en ciclos de 21 días	Sehn et al (2020) (GO29365)	RC 40% con Pola-BR	
Polatuzumab vedotin	CD79b	-	1.8 mg/kg ev cada 21 días	Munschhausser et al. 2019 (ROMULUS)	ORR 54%	
Loncastuximab tesirine	CD19	-	150 mg/kg en C1 y C2, luego 75 mg/kg cada 21 días. Max 1 año	Cairni et al., 2021 (LOTIS-2)	ORR 48%	Evitar luz solar. Ajuste dosis si BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>
Brentuximab Vedotin	CD30	-	1.8 mg/kg ev cada 21 días	Jacobsen et al., 2015	ORR 44% RC 17%	Monitoreo de neuropatía
Tafasitamab	CD19	Lenalidomida	Tafasitamab 12 mg/kg semanal por los primeros 3 meses, luego semanas alternas. Lenalidomida 15 mg/dn D1 -21. Ciclos de 28 días	Salles et al., 2020 (L-MIND)	ORR 60% RC 43%	Soporte con G-CSF





# 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](mailto:ventas@wiener-lab.com)

-  Wiener lab.
-  @Wiener\_lab
-  @Wienerlabgroup
-  Wiener lab Group

 **Wiener lab.**

[www.wiener-lab.com](http://www.wiener-lab.com)  
[marketing@wiener-lab.com](mailto:marketing@wiener-lab.com)

>> **Tabla 3.** Ensayos clínicos con mAbs, ADC o BiaAbs en LNH DCGB. Fuente ClinicalTrials.gov

Tipo de inmunoterapia	Droga	Antígenos blanco	Patología	Fase del estudio	Número NCT
mAb	Rituximab + Acalabrutinib + Lenalidomide + Tafasitamab +/- CHOP	CD19	Untreated non-GC DLBCL	2	NCT04978584
mAb	Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP vs R-CHOP	CD19	Untreated DLBCL	3	NCT04824092
mAb	Tafasitamab + Lenalidomide + R	CD19	Untreated DLBCL	2	NCT04974216
mAb	Tafasitamab alone or + Lenalidomide or + parsaclisib in R/R DLBCL Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP in untreated DLBCL	CD19	Untreated and R/R DLBCL	1	NCT04661007
ADC	Loncastuximab tesirine + Ibrutinib	CD19	R/R DLBCL R/R MCL	1/2	NCT03684694
ADC	Loncastuximab tesirine + R-CHOP	CD19	Untreated DLBCL	1	NCT04974996
ADC	Loncastuximab tesirine + R vs R-GemOx	CD19	R/R DLBCL	3	NCT04384484
ADC	R-GemOx +/- Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	3	NCT04182204
ADC	R-ICE + Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	2	NCT04665765
ADC	R-ICE +/- Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	3	NCT04833114
ADC	R-miniCHOP vs R-miniCHP + Polatuzumab vedotin	CD79b	Untreated DLBCL	3	NCT04332822
ADC	Polatuzumab vedotin venetoclax + R-CHP	CD79b	Untreated DLBCL (Bcl-2 positive in immunohistochemistry)	1	NCT04790903
ADC	Polatuzumab vedotin + R-CHP	CD79b	Untreated High-grade B-cell lymphoma	2	NCT04479267
ADC	Polatuzumab vedotin + R-CHP + etoposide	CD79b	untreated aggressive B-NHL	1	NCT04231877
ADC	Polatuzumab vedotin ViPOR (Venetoclax Ibrutinib Prednisone Obinutuzumab Lenalidomide)	CD79b	B-NHL	1	NCT04739813
ADC	Rituximab + Lenalidomide +/- Brentuximab vedotin	CD30	R/R DLBCL	3	NCT04404283
ADC	Brentuximab vedotin + R-DHAP	CD30	R/R DLBCL	1/2	NCT03356054
ADC	STRO-001	CD74	B-cel lymphoma myeloma	1	NCT03424603
bsAb	Blinatumomab + Lenalidomide	CD19/CD3	B-NHL	1	NCT02568553
bsAb	Glofitamab	CD20/CD3	R/R LBCL	1	NCT04657302
bsAb	Glofitamab-GernOx vs R-GemOx	CD20/CD3	R/R DLBCL	3	NCT04408638
bsAb/ADC	Mosutenuzumab as consolidation after immunochemotherapy (cohort A) Mosunetuzumab alone in elderly/unfit patients (cohort B) Mostmetuxuanab + Polatuzumab vedotini elderly/unfit patients (cohort C)	CD20/CD3 CD79b	Untreated DLBCL	1/2	NCT03677154
bsAb	Glofitamab + R-CHOP	CD20/CD3	Untreated DLBCL	1	NCT03467373
bsAb	Glofitamab + R-CHOP	CD20/CD3	Untreated DLBCL	2	NCT04980222
bsAb/ADC	R-CHOP + Glofitamab R-CHP + Polatuzumab vedotin + Glofitamab	CD20/CD3 CD79b	Untreated DLBCL	1/2	NCT04914741
bsAb	Glofitamab	CD20/CD3	B-NHL relapsing after CAR T-cells	2	NCT04703686
bsAb	Glofitamab or Mosunetuzumab after anti-CD19 CAR T-cells	CD20/CD3	R/R DLBCL	2	NCT04889716
bsAb	Odronektamab	CD20/CD3	R/R B-NHL	1	NCT02290951
bsAb	Epcoritamab	CD20/CD3	R/R B-NHL	1/2	NCT04542824
bsAb	Epcoritamab	CD20/CD3	R/R B-NHL	1/2	NCT03625037
bsAb	Epcoritamab vs R-GerriOx or R-Bendamustine	CD20/033	R/R DLBCL	3	NCT04628494
bsAb	Epcoritamab + various combinations: Arm 1: + R-CHOP untreated DLBCL Arm 2: + R + Lenalidomide R/R FL Arm 3: + R-Bendamustine untreated FL Arm 4: + R-DHAC/X 8,1R DLBCL eligible for ASCT Arm 5: + GernOx R/R DLBCL ineligible for ASCT	CD20/CD3	untreated and R/R DLBCL untreated and R/R FL	1/2	NCT04663347
bsAb	XmAb 13676	CD20/CD3	R/R B-NHL	1	NCT02924402



## >>> PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

El campo de la inmunoterapia en neoplasias linfoproliferativas se encuentra en expansión exponencial, aumentando las opciones terapéuticas, incluso con posibilidades de remisiones sostenidas y, en algunos casos, la curación, para pacientes que años atrás no tenían más opción que el cuidado paliativo. El desarrollo de ADC y BsAbs ha incrementado significativamente las opciones terapéuticas. Existen incluso nuevas moléculas en desarrollo, nuevos blancos en células tumorales y toxinas para ADC, así como diferentes células del sistema inmune reclutadas por BsAbs (BsAbs dirigidos contra CD16A y reclutando células NK y macrófagos)<sup>6,25,26</sup>.

En la tabla 3 se describen algunos de los ensayos clínicos en curso evaluando mAbs, ADC, BsAbs, solos o en combinación con quimioterapia para LNH DCGB. La misma expansión se observa

en el escenario de los linfomas indolentes R/R.

Dentro de los principales desafíos a los que se enfrentan estas tecnologías figuran, en primera instancia, la evaluación en etapas más tempranas del tratamiento (1L), secuencia óptima en los algoritmos terapéuticos, combinaciones óptimas para lograr una mayor eficacia y definir la secuenciación correcta frente a otras terapias novedosas como las células CART. Cabe destacar que, a la fecha, no existe comparación directa entre CART y BsAbs (Figura 2).

Por otro lado, la principal dificultad en el mundo y, sobre todo, en nuestro medio, la representan los costos en salud y el acceso a estas nuevas tecnologías.



### Screening Neonatal

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

### Marcador del Metabolismo

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

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

### Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

### Equipamientos e insumos

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

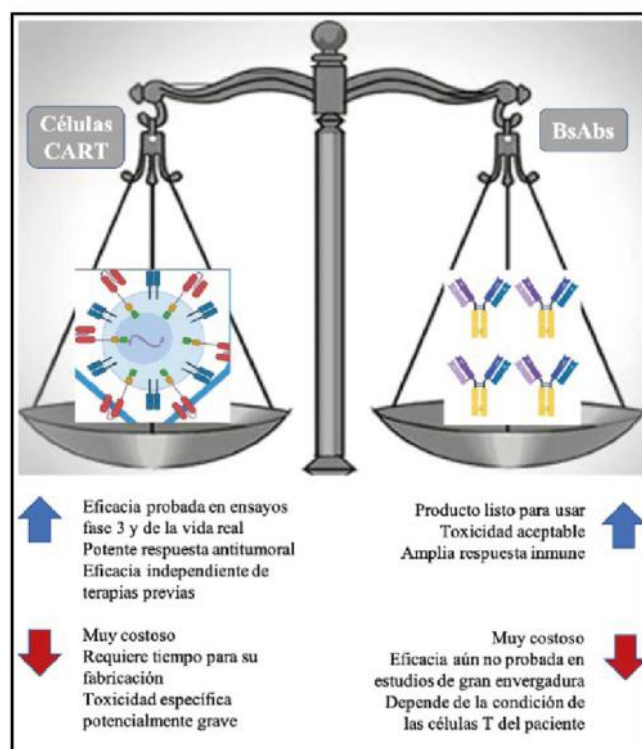
### Asesoramiento General Servicio Técnico



### LABORATORIOS BACON

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

## >> Figura 2. Beneficios y limitaciones de las células CART y BsAbs.



## >>> CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, AstraZeneca, Janssen, Abbvie, Roche, Sandoz y Novartis por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

## >>> BIBLIOGRAFÍA

1. Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, y col. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood* 2010; 115 (6) 1204-1213.
2. Salles G, Duell J, González Barca E, y col. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (7) 978-988.
3. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E y col. Longterm outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106 (9):2417-2426.
4. US Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to Tafasitamab-cxix for diffuse large B-cell lymphoma. 2020;1-2.
5. Paillassa J, Safa F. Novel biologic therapies in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: CAR-T is not the only answer. *Leuk Res Rep* 2021 Dec 10;17:100282.
6. Rampotas A, Sangha G, Collins G. Integration of cell therapies and bispecific antibodies into the treatment pathway of relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*; 2021, Vol. 12: 1-12.
7. Castaneda-Puglianini O, Chavez JC. Bispecific antibodies for non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma. *Drugs Context*. 2021;10:2021-2-4.
8. Goebeler ME, Knop S, Viardot A y col. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10) 1104-1111.
9. Viardot A, Goebeler ME, Hess G y col. Phase 2 study of the bispecific T-cell

engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 127 (11) 1410-1416.

10. Hutchings M, Carlo-Stella C, Bachy E y col. Glofitamab step-up dosing induces high response rates in patients with hard-to-treat refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 136 (2020) 46-48. Nov (Supplement 1).

11. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S y col. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1).

12. Matasar M, Chan Yoon Chea, Dok Hyun Yoon y col. Subcutaneous Mosunetuzumab in relapsed or refractory B-cell lymphoma: promising safety and encouraging efficacy in dose escalation cohorts. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 45-46.

13. Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J y col. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 37-38.

14. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE y col. Odronektamab (REGN1979), a human CD20 x CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patients refractory to CAR T therapy. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 42-43.

15. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, P y col. Subcutaneous Epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 45-46.

16. Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T y col. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29 (7) 1578-1586.

17. Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G y col. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (6) 704-715.

18. Sehn L, Herrera AF, Flowers CR y col. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2) 155-165.

19. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas (Version 1.2022-2.2022).

20. Zammarchi F, Corbett S, Adams L y col. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies. *Blood* 2018; 131 (10) 1094-1105.

21. Hartley JA, Flynn MJ, Bingham JP y col. Pre-clinical pharmacology and mechanism of action of SG3199, the pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimer warhead component of antibody-drug conjugate (ADC) payload tesirine. *Sci. Rep* 2018; 8 (1) 1-10.

22. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP y col. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (6) 790-800.

23. Chiarle R, Prolla A, Prolla G, Gong J, Thorbecke G, Inghirami G col. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin. Immunol* 1999; Vol. 90 157-164.

24. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y y col. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015; 125 (9) 1394-1402.

25. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ y col. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*; 2020 Jul 15; 126 (14): 3192-3201.

26. Salvaris R, Ong J, Gregory GP. Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas. *J. Pers. Med.* 2021, 11 (5): 355.

# EXIAS

M E D I C A L

e1

## ANALIZADOR DE ELECTROLITOS

El Analizador **EXIAS e1 Analyzer** es un sistema analizador de electrolitos destinado para mediciones in vitro de **Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>**, así como **pH y Hct** en sangre entera, suero y plasma.

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

La excelencia técnica y un **sensor de innovadora tecnología** conducen a un rendimiento operativo excepcional.

El diseño robusto e inteligente en un formato compacto hace que el analizador **EXIAS e1 Analyzer** sea adecuado tanto para el **punto de atención al paciente** como para el entorno de **laboratorio**.




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



 adaltis

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



## Factores de riesgos de muerte súbita cardiaca en adolescentes: una revisión sistemática

>>> Se estima que la incidencia de la muerte súbita anualmente afecta alrededor de 4.5 millones de personas. Por esta razón es importante establecer los factores de riesgo para evitar su desenlace.

### >>> AUTORES

Zammir Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Ricardo Palma, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Perú.

### >>> CORRESPONDENCIA

rodriguezcano98@gmail.com

**Fuente:** *Med. Clín. Soc.* 2022;6(1):13-19  
<https://doi.org/10.52379/mcs.v6i1.232>

### >>> RESUMEN

**Introducción:** La muerte súbita cardiaca es un resultado poco común siendo en adolescentes incluso más catastrófico tanto para su entorno

familiar como la sociedad, por lo cual es de vital importancia identificar los factores que pueden conllevar a una persona estar en riesgo de tener esta devastadora muerte.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo de muerte súbita cardiaca en adolescentes.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática donde se tomaron en cuenta todos los artículos en el idioma inglés y español los cuales fueron publicados desde el año 2020 hasta el año 2021, en los sitios de búsqueda PubMed y Google Scholar. Se utilizó la siguiente pregunta PEO: Población: Adolescentes, Exposición: Factores de riesgo, Outcome: Muerte súbita cardiaca. Las palabras clave fueron: “youth”, en combinación con “Risk Factors” y “Sudden Cardiac Death” (utilizados en PubMed). En Google Scholar se utilizaron los

siguientes términos para la búsqueda avanzada: “Adolescentes”, “Muerte súbita Cardíaca” y “Factores de riesgo”. Se seleccionaron los artículos publicados desde el año 2015 que cumplieran con los criterios de exclusión.

**Resultados:** De los 13 artículos para esta revisión con respecto a la muerte súbita cardíaca en adolescentes se encontró una variedad de causas o factores de riesgo que hicieron desencadenar esta patología encontrando entre estas ciertas causantes con mayor repetición.

**Conclusión:** La muerte súbita cardíaca tiene como principales factores de riesgo a las cardiopatías congénitas y la carga genética; los cuales debemos identificar y así poder actuar de una manera preventiva disminuyendo su incidencia de muerte.

**Palabras clave:** Adolescentes; Factores de riesgo; Muerte Súbita Cardíaca.

## >>> INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardiovascular (MSC) continúa siendo aún en nuestros días un problema de magnitud creciente a nivel mundial. Afecta a pacientes aparentemente sanos que de forma inesperada mueren con las consecuencias que tal hecho causa a la familia y a la sociedad. Sus causas y factores de riesgo son muchas veces evitables por lo que se hace necesario la actualización de los conocimientos de esta entidad para poder realizar su prevención integral, que incluye, la modificación del estilo de vida y el diagnóstico precoz de alteraciones cardiovasculares ya que aun en nuestros días, sigue siendo la estrategia más efectiva la identificación y control de los grupos de riesgo para evitarla.

La MSC es la parada cardíaca que se produce de forma abrupta y repentina en personas que aparentemente tienen un buen estado de salud. Concluye con el fallecimiento del paciente si



## Conocé nuestra Casa y Vinos

**Jueves, Viernes,  
sábados y domingos  
al medio día**

Degustaciones  
con reserva previa

Reservas  
+54 9 261 750 2500

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

**CASA  
BERMELLÓN**



no recibe asistencia médica inmediata. Es considerada uno de los principales retos de la cardiología y la medicina modernas por la alta incidencia de esa problemática en el mundo por lo cual exige una mirada y un abordaje multidisciplinario<sup>1</sup>.

Cada año, más de 400 000 estadounidenses sucumben a la muerte súbita cardíaca. Aquellos que sufren de paro cardíaco pueden o no haber sido diagnosticados previamente con enfermedad cardíaca<sup>2</sup>. La incidencia y la epidemiología de la muerte súbita están en función de la edad, los síndromes de arritmia primaria y las cardiomiopatías hereditarias son las causas predominantes en los pacientes más jóvenes, la enfermedad arterial coronaria es la etiología principal en los mayores de 35 años<sup>3</sup>.

Hace 10-20 años no sabíamos con qué frecuencia ocurría la SCD en los jóvenes, y teníamos escasos conocimientos sobre el papel de la herencia. Hemos encontrado que la SCD corresponde al 7 % de todas las muertes con una tasa de incidencia general (la más alta posible) de 2,8 por 100 000 personas-año (tasa de autopsia de casos de muerte súbita del 75 %). Esta tasa de incidencia es más alta que en la región del Véneto, en los Países Bajos y en el Reino Unido<sup>4</sup>.

La MSC es un evento poco común pero catastrófico, que puede ocurrir en neonatos y niños pequeños. Aunque se ha llevado a cabo una extensa investigación que evalúa las causas subyacentes, todavía existe un cierto grado de incertidumbre en torno a esta área. La cardiopatía congénita es una causa conocida de muerte súbita cardíaca en niños, su etiología abarca los mecanismos inducidos viralmente, la susceptibilidad genética, los factores inducidos por medicamentos y los factores maternos. Las herramientas de detección y las investigaciones que incluyen electrocardiogramas y ecocardiogramas junto con una toma de antecedentes concisa y un examen físico se pueden utilizar para identificar los posibles factores de riesgo cardiovascular de la muerte súbita<sup>5</sup>.

Encontrar una causa genética precisa de muerte permite realizar pruebas genéticas en cascada de los miembros de la familia para identificar a aquellos que están en riesgo y facilitar la intervención temprana para prevenir otra muerte

súbita. Por lo tanto, las investigaciones para definir la causa precisa de la SCD de una persona joven no solo traen un nivel de cierre para la familia, sino que también son de vital relevancia clínica<sup>6</sup>.

Trágicamente, la muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad en una persona y, por lo tanto, la evaluación clínica y genética de los miembros de la familia sobrevivientes forma un papel clave en el diagnóstico de la afección cardíaca hereditaria subyacente. Esto es particularmente relevante cuando se considera que la mayoría de las afecciones cardíacas hereditarias se heredan de manera autosómica dominante, lo que significa que los miembros de la familia sobrevivientes tienen una probabilidad del 50 % de heredar el mismo sustrato de la enfermedad<sup>7</sup>.

La FV suele darse en presencia de un miocardio que tiene vulnerabilidad debido a la acción de diferentes factores los cuales se incluyen un entorno genético y ambiental adecuado, y/o el incremento de la actividad simpática en relación con estrés físico o psíquico que, aunque en situaciones normales no tienen repercusión, puede ser el desencadenante de la MS en situaciones especiales (isquemia aguda), enfermedades hereditarias (miocardiopatías y canalopatías), etc.<sup>8</sup>

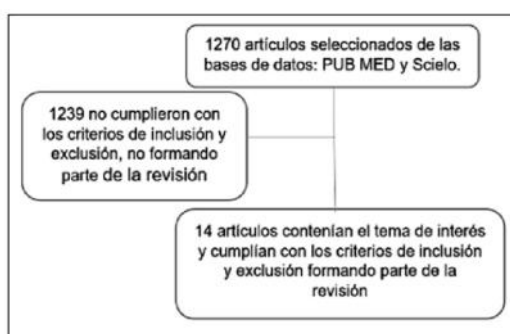
## >>> METODOLOGÍA

En el presente trabajo de revisión sistemática se utilizaron artículos publicados en inglés y español, los cuales fueron publicados desde el año 2015 hasta el año 2021, en los sitios de búsqueda PubMed y Google Scholar. Se utilizó la siguiente pregunta PEO: Población: Adolescentes, Exposición: Factores de Riesgo, Outcome: Muerte Súbita Cardíaca. Las palabras claves fueron: “Adolescente” (Mesh), “Risk Factors” (Mesh) y “Death, Sudden, Cardiac” (Mesh). El resumen de la búsqueda avanzada fue: “Adolescent” (mh) OR Youth\* (tiab) AND “Risk Factors” (mh) AND “Death, Sudden, Cardiac” (mh) OR Sudden Cardiac Death\* (tiab) OR Cardiac Death\* (tiab) OR Sudden Death\* (tiab). Criterios de inclusión: Estudios que tengan relación con nuestro tema, artículos que consignen al autor y estudios realizados en los últimos 6 años. Criterios de exclusión: Estudios realizados que no tengan relación en nuestro tema, artículo que no consignen al autor y estudios realizados hace más de 6 años.

## >>> RESULTADOS

De los 1230 resultados obtenidos por PubMed se excluyeron 1200 por no cumplir con los criterios de elección debido a que no guardaban relación con el propósito del artículo y 18 por duplicación, quedando 12 artículos aptos para la revisión. De los 40 artículos hallados en SciELO, se excluyeron 38 por no cumplir con los criterios de inclusión los cuales fueron guardados relación directa con el propósito del artículo, siendo únicamente elegidos 2 artículos los cuales sí guardaban la relación deseada. Los artículos restantes se obtuvieron de Google Académico, siendo en total 14 artículos para la revisión (Figura 1).

>> **Figura 1.** Búsqueda sistemática de los artículos y su selección.



En la Tabla 1 se presentan las principales características de los estudios desarrollados en personas de los 15 estudios seleccionados, apreciándose los diferentes sexos, países, con un grupo etario periodo de publicación desde 2016 al 2021. Los estudios fueron desarrollados en personas de diferentes sexos, países, con un grupo etario determinado.

>> **Tabla 1.** Títulos, autores y diseño de trabajos de investigación relacionados con muerte cardíaca súbita

AUTORES	TÍTULO	AÑO	PAÍS	POBLACIÓN	DISEÑO
Mishra V, Zaidi S, Axiaq A, Harky	Sudden cardiac death in children with congenital heart disease	2020	UK	382	Observacional Retrospectivo
Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER.	Evaluation After Sudden Death in the Young: A Global Approach	2019	UK	115	Cohorte retrospectiva
Winkel BG, Jabbari R, Tfelt Hansen J.	How to prevent SCD in the young?	2017	UK		Meta análisis
Krokhaleva Y, Vaseghi M.		2019	UK		Meta análisis

Saadi S, Ben Jomaa S, Bel Hadj M, Oualha D, Haj Salem N, Bika Lele EC, Pepoumi MN, Temfemo A, Mekoulou J, Assomo Ndemba P, Mandengue SH	Update on prevention and treatment of sudden cardiac arrest	2020	TÚNEZ	137	Cohorte retrospectiva
Weissler Snir A, Allan K, Cunningham K, Connelly KA, Lee DS, Spears DA, Rakowski H, Dorian P, El Assaad I, Al Kindi SG, Aziz PF.	Sudden death in the young adult Effet d'un effort intermittent d'intensité variable sur la variation du QT et du risque de mort subite chez des élèves camerounais	2018	CAMERÚN	41	Reporte de casos
Finocchiaro G, Papadakis M, Dhutia H, Cole D, Behr ER, Tome M, Sharma S, Sheppard MN.	Trends of Out of Hospital Sudden Cardiac Death Among Children and Young Adults	2019	CÁNADA	44	Reporte de Caso
	Hypertrophic Cardiomyopathy Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario	2017	USA	1452808	Revisión Sistemática
	Death Among Children and Young Adults	2018	UK	1033	Revisión sistemática

En los distintos estudios se encontró lo siguiente: Cristóbal Scmehil y colaboradores realizaron un estudio observacional prospectivo donde se analizó la demografía y la epidemiología de las muertes súbitas en atletas jóvenes utilizando el Registro Nacional de los Estados Unidos entre 19-80 y 2011. Concluyeron que dadas las investigaciones y evidencias el ECG no sería factible como método. Utilizando los informes de la autopsia, se encontró que 842 atletas tenían etiologías cardiovasculares. Entre los 842 atletas, los hombres representaron la mayoría en una proporción de 6.5: 1 hombres a mujeres. De los diagnósticos cardiovasculares específicos, la miocardiopatía hipertrófica (HCM) fue la causa más común de MSC, ocurriendo en 302 de 842 atletas (36%). Algunas de las otras causas principales de MSC se identificaron como anomalías congénitas de la arteria coronaria, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y síndrome de QT largo diagnosticado clínicamente. Los afroamericanos y otras minorías fueron los más representados (5 veces más que los blancos) con HCM permaneciendo como la principal causa de MSC en esa población. Los autores recomiendan el uso de eco portátil antes del ECG debido a que este no es tan rentable ni recomendado a comparación del primero el cual muestra un futuro prometedor<sup>9</sup>.

Dijo Saadi y colaboradores realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectiva utilizando datos de autopsia del Departamento de Medicina Legal de Monastir (Túnez). Se realizó una revisión de todas las autopsias realizadas durante 28 años; teniendo autopsias forense completas e investi-

gaciones histológicas y toxicológicas. Se recogieron 137 casos de muerte súbita durante el periodo estudiado. La edad media de la población estudiada fue de 26,47 años. Casi el 72 % de las muertes se clasificaron como muerte cardíaca, y se debieron a cardiopatía isquémica en el 32,32 %. La muerte súbita se atribuyó a una causa pleuropulmonar en el 7,4 %, una causa abdominal en el 6 %, y de origen neurológico en el 4,5 %. Los autores llegaron a la conclusión que la MSC es con mayor frecuencia o teniendo mayor riesgo a padecerla en personas con enfermedades cardíacas insospechadas<sup>10</sup>.

Bika Lele y colaboradores realizaron un estudio descriptivo observacional utilizando 41 estudiantes de una escuela secundaria en Doula (Camerún) con un promedio de edad de  $18 \pm 2$  años. En donde cada sujeto se sometió a una prueba que comenzó con una caminata de 2 km seguida de una carrera de velocidad y luego una carrera de resistencia o al revés. Se registraron dos electrocardiogramas: antes del inicio de la actividad física y 5 minutos después de la última carrera. El QT se corrigió utilizando cuatro fórmulas.

Los autores concluyeron que el riesgo de MSC aumenta significativamente después de la actividad física y el deporte, pero se necesitan más estudios sobre muestras más grandes<sup>11</sup>.

Adaya Weissler-Snir y colaboradores realizaron un estudio descriptivo retrospectivo utilizando la base de datos de la Oficina del Forense jefe de Ontario que abarca todas las muertes atendidas por el forense, identificamos todas las MSC relacionadas con miocardiopatía hipertrófica (HCM) en individuos con confirmación de la HCM con características macroscópicas y microscópicas típicas (MSC definida relacionada con la HCM). Se identificaron cuarenta y cuatro, 3 y 6 casos de MSC definidas, probables y posibles relacionadas con HCM, respectivamente, correspondientes a tasas de incidencia anual estimadas de 0,31 por 1000 HCM persona-año. La mayoría (70 %) de las MSC ocurrieron en individuos no diagnosticados previamente. La mayoría de las MSC ocurrieron durante el reposo (64,8 %) o la actividad ligera (18,5 %). Los autores concluyeron que la incidencia de MSC relacionada con HCM en la población general es sustancialmente menor que la reportada anteriormente, y la mayoría de los casos ocurren en individuos no diagnosticados previamente. Las SCD se

relacionan con poca frecuencia con el ejercicio<sup>12</sup>.

Iqbai El-Assad y colaboradores realizaron un estudio descriptivo retrospectivo y obtuvieron datos demográficos y de mortalidad basados en certificados de defunción para residentes estadounidenses (1999-2015). Los casos de muerte súbita y muerte súbita cardíaca se recuperaron utilizando los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión. Con un total 1.452.808 sujetos de 1 a 34 años de edad murieron en los Estados Unidos, de los cuales 31.492 (2 %) se debieron a muerte súbita cardíaca. La incidencia estimada de muerte súbita cardíaca es de 1,32 por 100.000 individuos y aumentó con la edad de 0,49 (1-10 años) a 2,76 (26-34 años). Durante el período de estudio, la incidencia de muerte súbita cardíaca disminuyó de 1,48 a 1,13 por 100.000 ( $P < ,001$ ). La reducción de la mortalidad se observó en todos los grupos raciales y étnicos con una magnitud variable y fue mayor en niños de 11 a 18 años. La mayoría de los niños pequeños (1-10 años) murieron de cardiopatía congénita ( $n = 1525$ , 46 %), mientras que los adultos jóvenes murieron con mayor frecuencia por cardiopatía isquémica. Los autores concluyeron que las tasas de mortalidad súbita cardíaca fuera del hospital disminuyeron un 24 % de 1999 a 2015. Existen disparidades en la mortalidad entre los grupos de edad y los grupos raciales y étnicos, y los individuos afroamericanos no hispanos tienen las tasas de mortalidad más altas<sup>13</sup>.

Gherardo Finocchiaro y colaboradores realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectiva teniendo una población de 1033 casos los cuales se disponía información sobre el IMC, la demografía del fallecido, los antecedentes médicos, los antecedentes familiares, los síntomas cardíacos y las circunstancias de la muerte. Doscientos doce individuos (20 %) eran obesos. En las víctimas obesas de MSC, los principales hallazgos post mortem fueron: corazón normal (síndrome de muerte arrítmica súbita), hipertrofia ventricular izquierda inexplicable y enfermedad arterial coronaria crítica (EAC). Menos frecuentes fueron la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. En comparación con las víctimas de MSC no obesas, el síndrome de muerte arrítmica súbita fue menos común, mientras que la HVI y la enfermedad arterial coronaria crítica fueron más frecuentes. La prevalencia de enfermedad arterial coronaria crítica y no crítica fue



significativamente mayor en individuos obesos. Los autores concluyeron que varias enfermedades cardíacas subyacen a la MCS en la obesidad, con una prevalencia relativamente alta de síndrome de muerte arrítmica súbita, HVI idiopática y CAD. Según la literatura, el grado de hipertrofia medido por el peso del corazón y el grosor de la pared en algunos pacientes obesos con SCD es excesivo incluso después de la corrección del tamaño corporal, dejando preguntas abiertas sobre una posible relación causal entre la HVI y las arritmias fatales en este contexto. Casi uno de cada cuatro pacientes jóvenes obesos con SCD muestra un cierto grado de EAC, lo que subraya la necesidad de prevención primaria específicamente en estos individuos<sup>14</sup>. En la Tabla 2 se presentan la importancia, fortaleza y debilidades de los 15 estudios seleccionados.

**>> Tabla 2.** Importancia, fortaleza y debilidades de los 15 estudios seleccionados

TÍTULO DEL ESTUDIO	IMPORTANCIA	FORTALEZAS	DEBILIDADES
Cardiac Arrest	Es una recolección de datos con el tema estudiado teniendo información actualizada y muy relevante con la muerte súbita cardíaca.	Menciona las principales causas y cambio con respecto a las edades y zona demográfica teniendo en común el ser de aparición espontánea y sin antecedente.	No menciona la frecuencia no las causas desencadenantes de la muerte súbita cardíaca.
Sudden cardiac death in children with congenital heart disease	Esta revisión ha estudiado exhaustivamente las causas y los factores de riesgo de muerte súbita cardíaca en niños con cardiopatía coronaria y proporciona una recopilación y un resumen de la evidencia disponible hasta ahora que sustenta el vínculo complejo entre los dos.	La clasificación exitosa junto con la vigilancia continua del tipo de cardiopatía congénita es determinante crucial para mejorar la supervivencia de los pacientes. Las estrategias de prevención primaria y secundaria tienen el papel más importante para disminuir la incidencia de muertes súbitas cardíacas.	Se debe de realizar más énfasis en la diferencia de prevención primaria que secundaria entre pacientes adultos y pediátricos.
Update on prevention and treatment of sudden cardiac arrest	Determinar las principales estrategias para la prevención primaria y secundaria en pacientes con un paro cardíaco repentino sin llegar a la muerte súbita cardíaca.	Los desfibriladores cardioversores externos siguen siendo el pilar de la prevención primaria y secundaria del paro cardíaco repentino. En la fase aguda, la cadena cardíaca de supervivencia, la reperfusión temprana y la hipotermia terapéutica son los pasos clave para mejorar los resultados.	Se centra en la prevención y no entrega tantos datos con respecto a los factores de riesgo asociados a la muerte súbita cardíaca.
How to prevent SCD in the young?	Brinda datos estadísticos, con respecto a la muerte súbita cardíaca y brinda múltiples factores que están asociados a una predisposición de la muerte súbita cardíaca	Tanto la carga genética como las cardiopatías congénitas son los principales factores para una posible muerte cardíaca súbita teniendo en cuenta de una manera precoz y de forma preventiva.	Menciona tratamientos como posibles prevenciones sin mostrar efectividad con estudios previos.
Evaluation After Sudden Death in The Young: A Global Approach	Describe de una manera extensa y detallada el factor que sería el más importante para la predisposición a una muerte súbita cardíaca.	Las afecciones cardíacas hereditarias se heredan de manera autosómica dominante, lo que significa que los miembros de la familia sobrevivientes tienen una probabilidad del 50% de heredar el mismo sustrato de la enfermedad, pudiendo ser candidatos a una muerte súbita cardíaca.	No menciona metodología a seguir para la prevención de pacientes o familiares fallecidos por muerte súbita cardíaca y así disminuir la incidencia de esta.
Sudden death in the young adult	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo recogiendo 137 casos de muerte súbita durante el periodo estudiado en autopsias del Departamento de Medicina Legal de Monastir (Túnez).	La muerte súbita en adultos jóvenes ocurre principalmente en un hombre fumador, con edades comprendidas entre los 18 y los 24 años, que ocurre en reposo, por la mañana y temprano en la semana.	Se debe de realizar más estudios centrados en la evaluación de las causas no asociadas con la enfermedad cardíaca estructural.
Effet d'un effort intermittent d'intensité variable sur la variation du QT et du risque de mort subite chez des élèves camerounais	Estudio realizado en estudiantes en la tercera, primera y última clase de una escuela secundaria en Douala (Camerún). Sometiéndolos a una prueba de carrera luego siendo estos monitoreados por 2 ECG 2 minutos antes del deporte y 5 minutos después de la última carrera.	El riesgo de muerte súbita cardíaca aumenta significativamente después del PSA.	Se necesitan más estudios sobre muestras más grandes.
Cardiac screening to prevent sudden death in young athletes	Estudio realizado en atletas jóvenes teniendo una población de 842, los hombres representaron la mayoría en una proporción de 6.5:1 hombres a mujeres.	Los ECG pueden detectar hasta el 94% de las afecciones cardíacas más importantes, no son diagnósticos previamente. Las MCS se relacionan con poca frecuencia con el ejercicio.	Se necesita más investigación para determinar la rentabilidad de esta modalidad del ECG a comparación del ECG. Las pruebas de Papanicolaou, la mamografía y el antígeno prostático específico (PSA)
Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario	Estudio realizado utilizando a base de datos de la Oficina del Forense jefe de Ontario que abarca todas las muertes atendidas por el forense del cual se identificaron 44, 3 y 6 casos de MCS definidas, probables y posibles relacionadas con HCM, respectivamente.	La mayoría de los casos ocurren en individuos no diagnosticados previamente. Las MCS se relacionan con poca frecuencia con el ejercicio.	La incidencia de MCS relacionada con HCM en la población general es sustancialmente menor que la reportada en estudios pasados.
Trends of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death Among Children and Young Adults	Estudio realizado con datos demográficos y de mortalidad basados en certificados de defunción de residentes estadounidenses. En total se cuenta con una población de 1 452 808 sujetos con la finalidad de encontrar los factores de riesgo con más repetición.	Existen disparidades en la mortalidad entre los grupos de edad y los grupos raciales y étnicos, y los individuos afroamericanos no hispanos tienen las tasas de mortalidad más altas.	Los datos del estudio muestran a pocos casos de pacientes adolescentes con muerte súbita cardíaca.
Obesity and sudden cardiac death in the young: Clinical and pathological insights from a large national registry	Se realiza un estudio de cohorte de muerte súbita cardíaca ocurridas desde el 1995 al 2014 los cuales ocurrieron de una forma inesperada, este estudio solo se dio en jóvenes siendo un total de 2033 casos.	Casi uno de cada cuatro pacientes jóvenes obesos con muerte súbita muestra algún grado de enfermedad arterial coronaria, lo que subraya la necesidad de prevención primaria en este subgrupo en particular.	No se logra encontrar condiciones específicas que sean causantes o factores de riesgos para los pacientes jóvenes obesos

## >>> DISCUSIÓN

Mediante la presente revisión sistemática se observó que existen posibles factores de riesgo a presentar MSC en adolescentes, por lo cual es de vital importancia poder identificarlos para así disminuir la incidencia de esta patología que, pese a no ser frecuente, en los últimos años presenta un aumento significativo de los casos repercutiendo de manera importante en la actualidad. La mayoría de los estudios fueron de tipo cohorte retrospectivo a excepción de Iqbai El-Assad que fue descriptivo retrospectivo. En casi todos los estudios se evidencia una relación positiva entre las cardiopatías congénitas y el factor genético con respecto a la MSC en adolescentes.

La MSC ocurre a menudo en adolescentes que no presentaban sintomatología alguna previa, es por eso que la carga genética de la enfermedad cardíaca es de vital importancia, debido a que hay una probabilidad de uno en dos de ser heredadas por cada pariente de primer grado. Esto nos conlleva a encontrar una causa genética precisa de muerte realizando pruebas genéticas en cascada de los miembros de la familia para así poder conocer a aquellos que están en riesgo y facilitar la intervención temprana para prevenir otra muerte súbita<sup>6</sup>.

Tal como se evidencia en el estudio de Vaibhav Mishra<sup>5</sup>, tanto la detección como la prevención juegan un rol importante en la disminución de casos de muerte súbita cardíaca en adolescentes. Un claro ejemplo mencionado de prevención es el que se debe realizar en el embarazo con gestantes fumadoras, debido a que el tabaquismo es un factor de riesgo significativo para las enfermedades congénitas cardíacas el cual condicionaría a los hijos tener una predisposición de una muerte súbita cardíaca. La obesidad no estaría fuertemente asociada a la MSC, teniendo solo pocos casos como evidencia que relacionan a esta con la muerte súbita cardíaca<sup>14</sup>.

Pese a que no era el objetivo principal, es importante resaltar que como método de prevención y detección de posibles factores que podrían desencadenar una MSC en adolescentes atletas, es recomendable el uso de electrocardiograma previo a la realización de deportes siendo esto muy útil llegando a disminuir en hasta un 90 %

los casos de MSC, a su vez el ecocardiograma portátil muestra un futuro prometedor para la prevención de la MCS<sup>9</sup>.

Teniendo en cuenta la información previamente mencionada en las múltiples investigaciones se puede concluir que existe una relación entre la carga genética con relación a los parientes de primer grado y las cardiopatías congénitas, siendo estos los factores predisponentes a la MSC en adolescentes, siendo una patología en auge consumiendo cada vez más víctimas. También es importante resaltar la importancia de la prevención, lo que puede percutir en la disminución de adolescentes con este catastrófico final.

### >>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El autor participó en la redacción del borrador, revisión crítica del manuscrito y aprobación final del mismo.

### >>> CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara no poseer conflictos de interés.

### >>> FUENTE DE FINANCIACIÓN

El autor no recibió apoyo financiero del Gobierno Regional de Tumbes para realizar esta investigación

### >>> REFERENCIAS

1. Arias MEA, Arias CLM, Carbonell MMA. Muerte súbita cardiovascular. *Rev Científica Estud UNIMED*. 2020;2(1):143-56. URL.
2. Patel K, Hipskind JE. Cardiac Arrest. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. URL.
3. Krokhalava Y, Vaseghi M. Update on prevention and treatment of sudden cardiac arrest. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(7):394-400. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.002>
4. Winkel BG, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? *Int J Cardiol*. 2017;237:6-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.083>
5. Mishra V, Zaidi S, Axiaq A, Harky A. Sudden cardiac death in children with congenital heart disease: a critical review of the literature. *Cardiol Young*. 2020;30(11):1559-65. <https://doi.org/10.1017/S1047951120003613>
6. Bagnall RD, Singer ES, Tfelt-Hansen J. Sudden Cardiac Death in the Young. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):498-504. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2s-s17>
7. Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER. Evaluation After Sudden Death in the Young: A Global Approach. *Circ*

8. *Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(8). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007453>
8. Bayés de Luna A, Elosua R. Muerte súbita. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(11):1039-52. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.032>
9. Schmeihil C, Malhotra D, Patel DR. Cardiac screening to prevent sudden death in young athletes. *Transl Pediatr*. 2017;6(3):199-206. <https://dx.doi.org/10.21037/2Ftp.2017.05.04>
10. Saadi S, Ben Jomaa S, Bel Hadj M, Oualha D, Haj Salem N. Sudden death in the young adult: a Tunisian autopsy-based series. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1915. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10012-2>
11. Bika Lele EC, Pepouomi MN, Temfemo A, Mekoulou J, Assomo Ndemba P, Mandengue SH. Effet d'un effort intermittent d'intensité variable sur la variation du QT et du risque de mort subite chez des élèves camerounais. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2018;67(1):48-53. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.03.003>
12. Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, Connelly KA, Lee DS, Spears DA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario. *Circulation*. 2019;140(21):170616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.119.040271>
13. El-Assaad I, Al-Kindi SG, Aziz PF. Trends of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death Among Children and Young Adults. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20171438. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1438>
14. Finocchiaro G, Papadakis M, Dhutia H, Cole D, Behr ER, Tome M, et al. Obesity and sudden cardiac death in the young: Clinical and pathological insights from a large national registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):395-401. <https://doi.org/10.1177/2047487317751291>

**CALILAB**  
SHERATON  
MAR DEL PLATA  
7, 8 y 9 NOV. **2022**



**30**  
ANIVERSARIO

**CALILAB**

**2022**

**7, 8 y 9 NOV.**

**SHERATON HOTEL  
MAR DEL PLATA**

XI Congreso Argentino de la Calidad  
en el Laboratorio Clínico

IX Jornadas Latinoamericanas  
de la Calidad en el Laboratorio Clínico



# FORMACIÓN DE POSGRADO

## >>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

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

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

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

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

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

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

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

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

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

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

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

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

Fecha: Mayo a Diciembre 2021

Modalidad: ONLINE

Organiza: Colegio Profesional de Ciencias

Bioquímicas de la Provincia de Córdoba

Info:

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

### **Curso 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](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

### **La nefrología desde el laboratorio y la clínica: Fisiopatología renal y bioquímica de los líquidos y electrolitos**

Fecha: 2022

Modalidad: Online

Organiza: ABA

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

### **Base Microbiológicos de las Adiciones**

Fecha: Septiembre 2022

Modalidad: Online

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Email: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.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](mailto:info@expomedical.com.ar)

Tel: 4791-8001

Web: [expomedical.com.ar](http://expomedical.com.ar)

### XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA

Fecha: 2022

Lugar: La Rioja

Modalidad: **REPROGRAMADO 2022**

Web: [www.jornadasbioquimicasnoa.org](http://www.jornadasbioquimicasnoa.org)

E-mail: [jornadasbioqNOA2020@gmail.com](mailto:jornadasbioqNOA2020@gmail.com)

### CALILAB 2022

Fecha: 2022

Lugar: Mar del Plata Sheraton Hotel - Bs As

Modalidad: **7,8 y 9 de Noviembre 2022**

Web: [www.calilab.fba.org.ar](http://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: Medellin, Colombia

E-mail: [congreso.saludpublica@udea.edu.co](mailto: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](mailto:info@rwgroup.com.ar)

AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC  
CONFERENCE

Lugar: Brisbane Australia

Email: [conference@aacb.asn.au](mailto:conference@aacb.asn.au)

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

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

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

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

# 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 - ventas@biocientifica.com.ar  
www.biocientifica.com.ar

## >>> Biodiagnostico S.A.

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

## >>> Bg Analizadores S.A

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

## Sucursal Neuquén

Santa Cruz 1529 | Neuquén  
Oficina Comercial Bahía Blanca  
1 de Marzo 993 PB A | Bahía Blanca

## >>> 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

**>>> Stambouliau Laboratorio**

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

**>>> Wiener lab**

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

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

#### Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

#### Bacteriología

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Bg Analizadores

#### Biología Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Biología Molecular

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Bg Analizadores

#### Birología

B.G Analizadores S.A

#### Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biocientífica S.A

#### Clínica General

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Biodiagnostico S.A.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A

Bg Analizadores

#### Cultivo Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

ETC Internacional S.A.

#### Endocrinología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnóstico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Bg Analizadores

#### Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

#### Hematología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Bg Analizadores

#### Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

Cromoion SRL

#### Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

#### Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

#### Micología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.



Biodiagnostico S.A.

#### Parasitología

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Cromoion SRL

#### Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

#### Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Bg Analizadores

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

#### Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

#### Agitadores

BIOARS S.A.

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

#### Aparatos de Medición

BIOARS S.A.

Laboratorios Bacon

Roche Diagnostics Argentina

Bg Analizadores

#### Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Bg Analizadores

#### Balanzas

ETC Internacional S.A.

#### Centrífugas

ETC Internacional S.A.

#### Citómetros

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

#### Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

#### Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Bg Analizadores

#### ECLIA

Roche Diagnostics Argentina

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

B.G Analizadores S.A

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

#### Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

Avan Tecnologías IVD

#### Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina (acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Bg Analizadores

Meganalizar

#### Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina (acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

Bioquímica)

**Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología**

**MANLAB**

**Meganalizar**

**Stamboulia Laboratorio**

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

**Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología**

**IACA LABORATORIOS**

**Laboratorio de Medicina**

(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

**MANLAB**

**Meganalizar**

**Stamboulia Laboratorio**

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

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

**MANLAB**

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

**Stamboulia Laboratorio**

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

**Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica**

**MANLAB**

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

**Stamboulia Laboratorio**

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

**Luminiscencia**

**Biodiagnostico S.A.**

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

**Siemens Healthcare**

**Material Descartable**

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

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Material de Vidrio**

**Montebio S.R.L.**

**Material para Electroforesis**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Tecnolab s.a.**

**Biocientífica S.A**

**Bg Analizadores**

**MEIA**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Micropipetas**

**B.G Analizadores S.A**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

**Genómica - Microarrays**

**Biocientífica S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Quimioluminiscencia**

**Biodiagnostico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

**Reactivos**

**AADEE S.A.**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**B.G Analizadores S.A**

**BIOARS S.A.**

**Biocientífica S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

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

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Roche Diagnostics Argentina**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

**Cromoion SRL**

**RIA - IRMA**

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

**Montebio S.R.L.**

**Servicio Técnico**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**Instrumental Bioquímico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

**Bg Analizadores**

**Software**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**BIOARS S.A.**

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

**Genetrics S.A. - NextLAB**

**Termocicladores**

**Biodiagnostico S.A.**

**Roche Diagnostics Argentina**

**GLYM SOFTWARE S.R.L**

**Avan Tecnologias IVD**

**Coya Sistemas S.R.L**

**Test Rápidos**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

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

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Cromoion SRL**

**Biocientífica S.A**



# Visitá Mendoza y enamorate de Bermellón

Jueves, Viernes, Sábados y Domingos  
al medio día



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

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

Reservas  
+54 9 261 750 2500

# BUSCA NUEVOS CLIENTES POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

## PARA MÁS INFO



261 681-6777



ventas@revistabioanalysis.com



www.revistabioanalysis.com

Revista

**bio**análisis

www.revistabioanalysis.com