

Revista

bioanálisis

www.revistabioanálisis.com

Año 19 - N° 133

Enero 2023



Ejercicio físico y el riesgo de cáncer hepático

Concentración de vitamina D
en niños diabéticos de tipo 1.
Asociación con el control glucémico
y el metabolismo óseo y lipídico

PCR multiplex: práctica y
aplicaciones clínicas

Leucemia linfocítica aguda con infiltración
en la piel. Presentación de un caso
y revisión de la literatura

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
roche.com.ar
Linked  Roche Argentina



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

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software
para la gestión integral
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

Staff Revista Bioanálisis <<

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

>>> Editorial

Otro inicio, una nueva etapa colmada de proyectos. Este 2023 trae esperanzas en el camino de doce meses frente a nosotros.

En este inicio acompañamos a nuestros lectores.

Encabezando esta edición, la importancia de la actividad física en el cáncer hepático como un componente esencial en la evolución terapéutica.

Por otra parte, el rol de la vitamina D en el metabolismo de paciente pediátricos con diabetes tipo 1.

Una interesante investigación sobre PCR multiplex, una herramienta cada día más extendida en los laboratorios.

En este mes no encontrarán un caso clínico, serán dos. Ambos asociados a neoplasias hematológicas donde el seguimiento clínico resultó esencial.

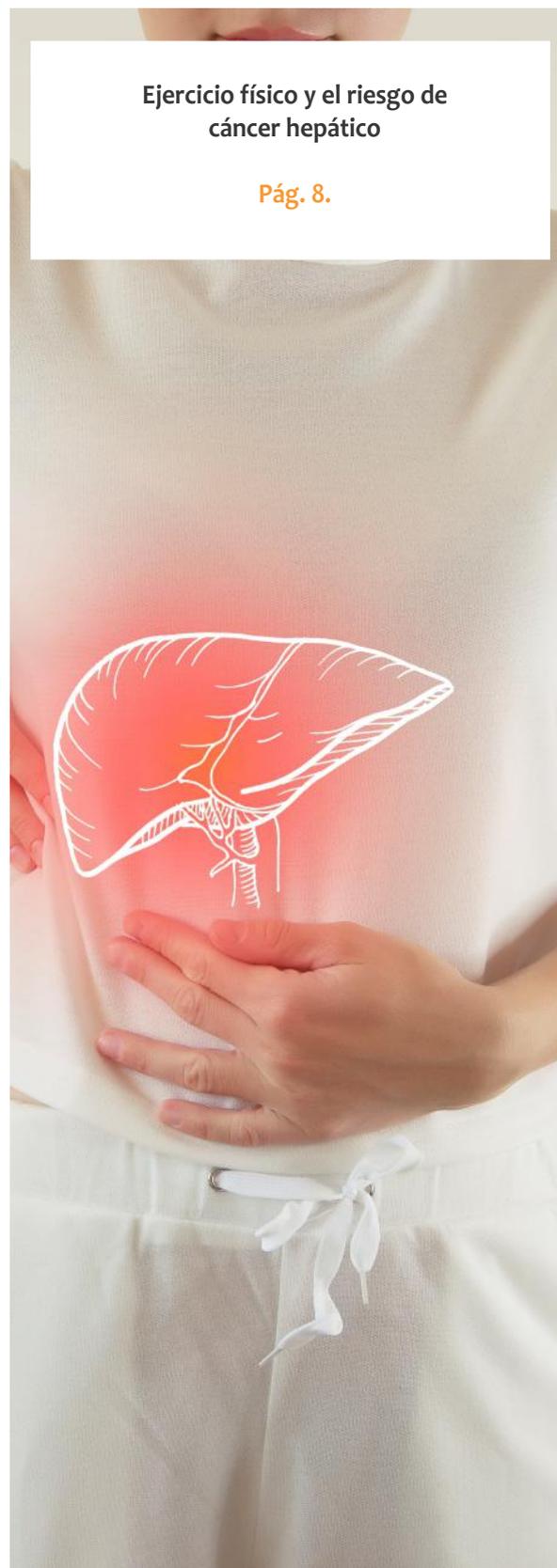
Felices de seguir juntos un año más, les deseamos un productivo 2023.

“La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos” (Albert Einstein)

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

Ejercicio físico y el riesgo de cáncer hepático

Pág. 8.



>> Pág 58. Mieloblastos en sangre periférica de recién nacido con síndrome de Down: ¿leucemia mieloide aguda o mielopoyesis anormal transitoria?

Formación de Posgrado. Pág 63 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 65 <<

Concentración de vitamina D en niños diabéticos de tipo 1. Asociación con el control glucémico y el metabolismo óseo y lipídico

Pág. 20.

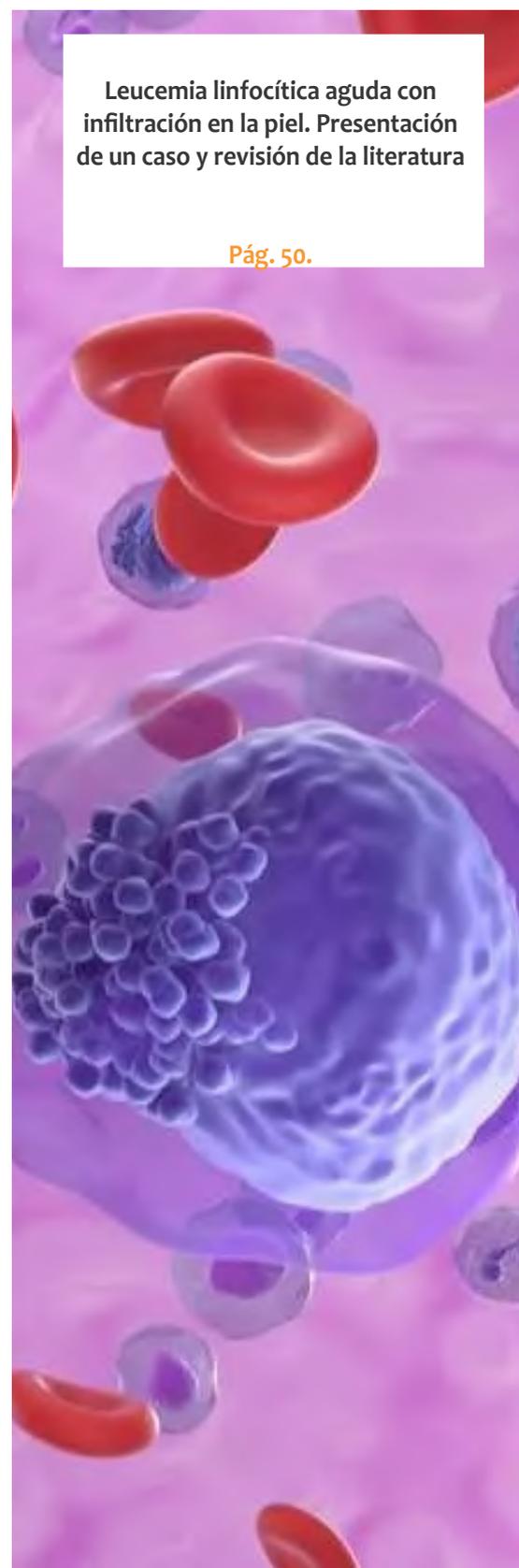


PCR multiplex: práctica y aplicaciones clínicas

Pág 34.

Leucemia linfocítica aguda con infiltración en la piel. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Pág. 50.



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





TRAZABILIDAD



PROCESOS



LOGÍSTICA

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



Ejercicio físico y el riesgo de cáncer hepático

>>> No es ningún secreto que el ejercicio físico es uno de los pilares de la salud, ayudando a prevenir enfermedades, mejorar el tratamiento y a evitar recaídas

>>> AUTORES

Javier Eliecer Pereira Rodríguez^{1*}, Karla Noelly Santamaría Pérez², Fernando Ceballos Portilla³, Fabio Andrés Corrales⁴, Glenda Liliana Parra Rojas⁴, Alejandra Patricia Viloria Madrid⁴

1 Centro de Estudio e Investigación FISICOL. Bogotá, Colombia y Puebla, México

2 Investigador Independiente

3 Centro de Estudio e Investigación FISICOL. Puebla, México

4 Centro de Estudio e Investigación FISICOL. Cúcuta, Colombia

>>> CORRESPONDENCIA

jepr87@hotmail.com

Fuente: *Rev. Cient. Cienc. Salud.* Junio 2022; 4(1):24-37. DOI:10.53732/rccsalud/04.01.2022.24

>>> RESUMEN

Introducción. El hígado es el mayor órgano sólido, desempeña muchas funciones en el cuerpo. El

ejercicio físico es valorado como una intervención no farmacológica eficiente en el fomento del bienestar físico, mental y funcional de pacientes con cáncer.

Objetivos. Determinar los efectos del ejercicio físico en el cáncer hepático y sintetizar estudios prospectivos sobre la asociación de la actividad física y el ejercicio físico con el riesgo de cáncer de hígado.

Metodología. Revisión sistemática con análisis retrospectivo y descriptivo de artículos científicos publicados en bases de datos indexadas de enero del año 2008 a junio del 2019. Así mismo, se llevó a cabo la selección y evaluación de los archivos por medio de la Declaración de PRISMA, PICO, Cochrane y escala de PEDro.

Resultados. Se encontró que la actividad física se asocia con un riesgo reducido de desarrollar cán-

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

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



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



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

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

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

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



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

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

info@nextlab.com.ar

ceres de hígado (IC95%: 0,380,80). El ejercicio aeróbico redujo los lípidos hepáticos (grasa hepática 8.9 ± 3.2 a $5.6\pm 1.8\%$; $p < 0.05$, grasa visceral $54,7\pm 6,0$ a $49,6\pm 5,5\text{cm}^2$; $p < 0,05$) y el ejercicio de resistencia aumentó la sensibilidad a la insulina (5.9 ± 5.9 a 4.6 ± 4.6 vs 4.7 ± 2.1 a 5.1 ± 2.5 ; $p < 0.05$), mejoró la flexibilidad metabólica (-0.0206 ± 0.010 vs 0.004 ± 0.003 ; $p < 0.05$).

Conclusiones. La actividad física y el ejercicio representan un papel importante dentro de la enfermedad del cáncer, ya que se asocia con un menor riesgo de desarrollarlo, así como aminorar la sintomatología que conlleva en especial el cáncer hepático.

Palabras clave: neoplasias; cáncer hepático; ejercicio físico; enfermedad del hígado graso no alcohólico

>>> INTRODUCCIÓN

La palabra cáncer abarca una considerable cifra de enfermedades que se distinguen por el aumento de células anormales, que se dividen, crecen y se dispersan sin control en cualquier parte del cuerpo. Así mismo, las células normales se separan y mueren en un tiempo determinado⁽¹⁾. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral “pierde” la posibilidad de morir y se divide casi sin restricciones. Por ende, la reproducción de las células llega a crear masas, definidas como tumores o neoplasias, que en su desarrollo pueden deshacer y reemplazar a los tejidos normales⁽²⁾. Para esto, se cree que los cánceres más frecuentados (estimados en 2018, ordenados descendientemente) son el Cáncer de seno, colorrectal, próstata, pulmón, tiroides, estomago, vejiga, cervicouterino, linfoma no Hodgkin⁽³⁾.

Por otro lado, conforme al informe “Las cifras del cáncer en España 2017” comunicado por SEOM1, la incidencia calculada de cáncer hepático en España fue de 5862 casos (4252 varones y 1610 mujeres) deduciendo el 2.4% de todos los cánceres y el noveno por orden de frecuencia. Cabe resaltar que, entre el 60 y el 90% de los hepatocarcinomas están relacionados a cirrosis, causa por el cual las células dañadas del hígado son sustituidas por tejido cicatricial. Por ende, el consumo de alcohol, es el origen no vírico que principalmente puede causar cirrosis⁽⁴⁾. Otras con menor incidencia son la

aglomeración excesiva de hierro en el hígado (hemocromatosis), las aflatoxinas procedentes de un hongo capaz de contaminar ciertos alimentos, la desnutrición, y el polvo de cloruro de vinilo (relacionado más comúnmente con el angiosarcoma)⁽⁵⁾. También, las infecciones crónicas causadas por el virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, ocasionadas por cirrosis son dos factores usualmente asociados al desarrollo del cáncer de hígado. De hecho, los individuos portadores del virus de la hepatitis B, corren un riesgo de desarrollar cáncer primario de hígado alrededor de 100 veces superior al de la población general⁽⁶⁾.

Por otro lado, el ejercicio físico es valorado como una intervención no farmacológica eficiente en el fomento del bienestar físico, mental y funcional de pacientes con cáncer⁽⁶⁾. Para esto, existen diferentes maneras de entrenamiento como por ejemplo ejercicio aeróbico, de resistencia y flexibilidad⁽⁷⁾. Habría que decir también, que la ganancia de la actividad física (AF) para pacientes oncológicos puede ser tanto fisiológicos como psicológicos. Puesto, que en actualidad, se tienen bien definidos y basados por la evidencia que integra la AF en proyectos de intervención realizados con ejercicios para pacientes, durante y luego de los tratamientos antineoplásico⁽⁸⁾. La prescripción de ejercicio en pacientes con cáncer tiene que ser personalizada, teniendo en cuenta los efectos del cáncer y del tratamiento en la capacidad funcional, en consideración al modo, intensidad, duración, frecuencia y progresión del ejercicio⁽⁹⁾.

Sobre los programas de ejercicio, se dice que tanto ejercicio aeróbico (EA) como el ejercicio de resistencia (ER), pueden favorecer a la capacidad cardiorrespiratoria, disminuir diversas condiciones asociadas al síndrome metabólico y a la supresión de peso. Sin embargo, se considera que el EA es más eficaz en disminuir la grasa visceral y mejorar la resistencia a la insulina, aunque el ER tendría mejor tolerancia y adherencia⁽¹⁰⁾. Dicho todo lo anterior, se plantea como pregunta de investigación de la presente investigación: ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico y su asociación con el riesgo de cáncer hepático? Y, por ende, el objetivo de este estudio fue determinar los efectos del ejercicio físico en el riesgo de cáncer hepático.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se llevó a cabo una revisión sistemática con análisis retrospectivo y descriptivo de artículos científicos publicados en bases de datos indexadas de enero del año 2008 a diciembre del 2019. Todos los estudios con seres humanos tenían un consentimiento informado y la aprobación para que los datos se utilizaran para fines académicos.

Para la elaboración de la revisión sistemática se tomaron en cuenta las recomendaciones de la colaboración Cochrane. Así mismo, se llevó a cabo la selección de los archivos por medio de los ítems para la inclusión de estudios para las revisiones sistemáticas de la Declaración de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁽¹⁾.

Se realizó la búsqueda de estudios en las

bases de datos *Ebsco*, *Scielo*, *Medline*, *Medscape*, *PubMed Central*, *EMBASE*, *Redalyc*, *DOAJ* y *OVID*. Además, se revisaron revistas especializadas como la *National Cancer Institute*, *American Cancer Society*, *Sociedad Española de Cancerología (SEOM)*, *Journal American Medical Association (JAMA)*, *Journal of Internal Medicine*, *American College Sport of Medicine*, *American Physical Therapy Association (APTA)*.

En cuanto a la estrategia de búsqueda, combinando el uso de operadores booleanos AND y OR, fue la siguiente: (cancer and physiotherapy) OR sedentary lifestyle and physiotherapy) OR oncology and physiotherapy) OR physiotherapy in oncology) AND sedentary lifestyle)) OR sedentary lifestyle in cancer) AND Exercise and cancer). Y de igual manera en el idioma español.

En el método de indagación en la literatura se confinó a investigaciones publicadas entre enero del año 2008 a diciembre del 2019 en inglés y

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

español.

La selección de artículos establecidos fue al principio de la investigación con la finalidad de ubicar con eficacia la asociación entre el ejercicio físico y el cáncer hepático, haciendo uso de los estudios relacionados con el tema a investigar. Los artículos seleccionados debían ser publicados entre Enero del año 2008 a diciembre del 2019, donde la muestra y revisión fuera en seres humanos y animales que los resultados definieran: ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico y su asociación con el riesgo de cáncer hepático?

No se filtraron datos con referente a sexo, tipo de población, ni etnia y un autor (J. P-R.) verificó el cumplimiento de las recomendaciones éticas para la investigación en humanos en cada uno de los estudios incluidos. Del mismo modo, se excluyeron documentos que luego de una valoración del título, resumen y palabras clave que no tenían las características de aprobación. Por último, se estableció un formulario para el *Study eligibility form* de acuerdo con el sistema PICO (P: Pacientes con cáncer hepático, I: Ejercicio, C: No ejercicio u otras intervenciones, O: Asociación o no del ejercicio con el cáncer hepático) para la práctica de la Medicina Basada en Evidencias.

Datos tales como el tipo de población, los grupos de intervención y control, procedimiento quirúrgico, tiempos del programa de rehabilitación, frecuencia de la intervención y los resultados obtenidos fueron extraídos de los estudios recolectados con anterioridad, efectuándose de esta manera, una síntesis narrativa. Además, se llevó a cabo la recabación de información de forma sistemática y homogénea por medio de la base de datos "Excel" de datos demográficos, tamaño de la muestra, número de pacientes incluidos y excluidos, periodo de seguimiento, particularidades previas y después a la intervención objeto de estudio.

La particularidad metodológica de las investigaciones fue valorada la evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Mediante esta herramienta se definió el sesgo en la elección de estudios frente a los criterios de selección de los estudios y pérdidas de documentos. Por otro lado, también se determinó el sesgo de detección, información y otros sesgos (fuentes de

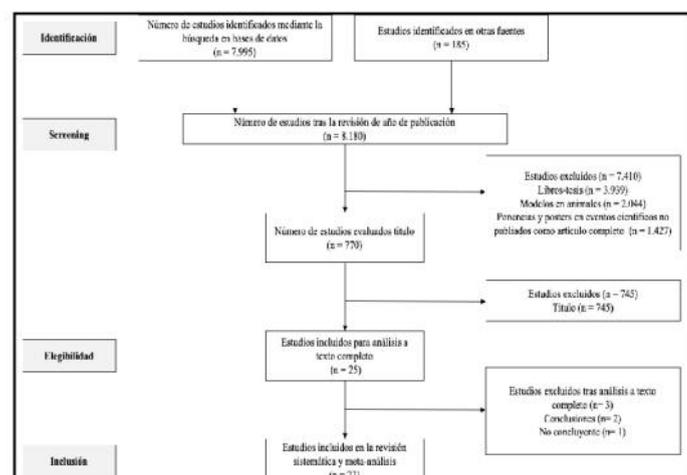
obtención de la información, cantidad, naturaleza y manejo de los documentos, otros). Además, el riesgo de sesgo fue valorado mediante la escala de PEDro⁽¹²⁾ (en inglés *Physiotherapy Evidence Database*).

Para los estudios anexados se pretendió que los individuos tuvieran por encima de 18 años y con un diagnóstico confirmado de cáncer de hepático sin importar la tipología, pronóstico o características sociodemográficas.

>>> RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 8.180 documentos tras indexar los descriptores médicos mencionados anteriormente. Después de un primer filtro tras la revisión del año de publicación quedaron 7410 estudios. Por otro lado, tras la revisión de los mismos y, ver que no cumplían con los criterios de inclusión, fueron descartados de la selección, para posteriormente, evaluar los textos completos de 25 estudios potencialmente elegibles. De estos, 22 estudios⁽¹³⁻³⁴⁾ cumplieron con los criterios antes mencionados (Figura 1) y se incluyeron en la presente revisión sistemática (Tabla 1 y 2) con una muestra poblacional de 2.936.533.

>> Figura 1. Flujograma de prisma.



Calidad de la evidencia: Resaltamos que el 100% de los estudios seleccionados obtuvieron una calificación de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo por sus calificaciones mayor a 5 en la escala PEDro. Debido que según Moseley et al.⁽³⁵⁾ toda investigación con un resultado post escala PEDro de igual o mayor a 5/10 pueden ser considerados como estudios de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo (Tabla 1).

DIESSE

DIAGNOSTICS EVOLUTION

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.



CHORUS TRIO

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
BRUCELLA IgG
BRUCELLA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX

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
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
MEASLES IgG
MEASLES IgM

MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
PARAINFLUENZA MIX
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG
Q FEVER
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
Sci-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

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



BIODIAGNOSTICO

Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

>> **Tabla 1.** Escala de PEDro para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión (n = 22).

Reference	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Arem et al. ⁽¹³⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Baumeister et al. ⁽¹⁴⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Inoue et al. ⁽¹⁵⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Moore et al. ⁽¹⁶⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Yun Ho et al. ⁽¹⁷⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Wen Chi-Pang et al. ⁽¹⁸⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Koya et al. ⁽¹⁹⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Aguiar e Silva et al. ⁽²⁰⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	8
Piguet et al. ⁽²¹⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	7
Arem et al. ⁽²²⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	7
Wen CP et al. ⁽²³⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	8
Behrens G. et al. ⁽²⁴⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Kaibori M. et al. ⁽²⁵⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Johnson NA et al. ⁽²⁶⁾	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	8
Van der Heijden GJ et al. ⁽²⁷⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Hallsworth K. et al. ⁽²⁸⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Zelber-Sagi S. et al. ⁽²⁹⁾	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
Bae JC. et al. ⁽³⁰⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Kistler KD. et al. ⁽³¹⁾	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	8
Krasnoff JB. et al. ⁽³²⁾	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	7
Hannukainen JC. et al. ⁽³³⁾	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	6
St George A. et al. ⁽³⁴⁾	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7

PEDro (Physiotherapy Evidence Database): + Sí; No.
P1: Criterios de elección (Este criterio influye en la validez externa, pero no en la validez interna del

Dieta: En la actualidad, hay evidencia científica escasa para la distribución de preferencias dietéticas como carne, vegetales o mezcla de vegetales y carne ($p < 0.001$)^(17,18). Por otro lado, un estudio japonés mostró relación entre la ingesta combinada de carne y verduras con la incidencia de cáncer de colon (en los hombres, las razones de riesgo para el segundo, tercer y más alto cuartil fueron 1.00 IC95%: 0.90, 1.11), 0.96 (IC95%: 0.86, 1.07) y 0.87 (IC95%: 0.78, 0.96)⁽¹⁵⁾.

Tipo de entrenamiento: El entrenamiento de natación mejoró en cuestión al peso corporal y la grasa corporal (entrenados con dieta baja en grasa 380.4 ± 9.33 vs 460.3 ± 15.3 , no entrenados con dieta baja en grasa 382.0 ± 8.58 vs 411.1 ± 15.4), normalizó los niveles de colesterol total, se indica que el protocolo de entrenamiento de natación como resultado del ejercicio posterior al acondicionamiento puede atenuar la carcinogénesis hepática bajo un régimen dietético adecuado con una ingesta reducida de grasas⁽²⁰⁾. Por otro lado, el ejercicio aeróbico redujo los lípidos hepá-

ticos (grasa hepática 8.9 ± 3.2 a $5.6 \pm 1.8\%$; $p < 0.05$, grasa visceral 54.7 ± 6.0 a $49.6 \pm 5.5 \text{ cm}^2$; $p < 0.05$)^(26,27) en cambio en el ejercicio de resistencia aumentó la sensibilidad a la insulina (5.9 ± 5.9 a 4.6 ± 4.6 vs 4.7 ± 2.1 a 5.1 ± 2.5 ; $p < 0.05$) mejoró la flexibilidad metabólica (-0.0206 ± 0.010 vs 0.004 ± 0.003 ; $p < 0.05$) y hubo una mayor tasa de actividad asociada con menor prevalencia en enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) ($p > 0.05$)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Tiempo de seguimiento: Ahora bien, en un tiempo de seguimiento de 18 meses con pura actividad física en los tiempos libres tuvo una asociación con la disminución del cáncer hepático (razón de riesgo 0.89 [IC95%, 0.82-0.97])⁽¹⁶⁾, a comparación de un tiempo de 32 semanas de actividad física (1.8 ± 0.8 vs 2.8 ± 2.3)⁽²¹⁾.

Riesgo: Se encontró que la actividad física se asocia con un riesgo reducido de desarrollar cánceres de hígado en la próxima década (IC95%: 0.38-0.80). Es importante resaltar que el riesgo era independiente de otros factores de riesgo de cáncer de hígado, y no varió por edad, género, el hábito de fumar, el peso corporal y el consumo de alcohol ($p < 0.001$)⁽¹⁴⁾. Por otra parte, la actividad física en el tiempo libre, dependiendo al tipo de intensidad de cada persona (moderada, de 3 MET o vigorosa), se asocia a un menor riesgo de cáncer y esto, incluye a personas con sobrepeso u obesidad ($p = 0.04$ heterogeneidad $p = 0.02$)⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, el impacto de la actividad física diaria sobre el riesgo de cáncer se observó una disminución del riesgo con mayor claridad en las mujeres (odds ratio fue de 0.93; IC95%: 0.82, 1.05), 0.84 (IC95%: 0.73, 0.96) y 0.84 (IC95%: 0.73, 0.97. $p = 0.007$) que en los hombres (IC95%: 0.90, 1.11), 0.96 (IC95%: 0.86, 1.07) y 0.87 (IC95%: 0.78, 0.96. $p = 0.005$) especialmente entre los ancianos y aquellos que regularmente participan en deportes de ocio o ejercicio físico. Según la ubicación, disminuyeron el riesgo para cáncer de colon, hígado y páncreas en los hombres y para el cáncer de estómago en las mujeres ($p = 0.158$ vs 0.519)⁽¹⁵⁾.

Actividad física: Una técnica que es sugerida durante la hospitalización para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, es el ejercicio terapéutico, el cual mejoró la capacidad física sin empeoramiento de la función hepática ($p < 0.05$)⁽¹⁹⁾.

También, un estudio con 10 ratones y ejercicio por 32 semanas, donde se inició corriendo sobre una cinta rodante y su velocidad fue gradual. Estos datos muestran un efecto beneficioso del ejercicio regular sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular (Odds ratio 0.55 (IC95%: 0.38 a 0.80, p para la tendencia <0.001)⁽¹⁴⁾). Además, al comparar el nivel más alto con el más bajo de actividad física revelaron una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de hígado (RR: 0.64, IC95%: 0,49– 0,84; tendencia p <0.001), particularmente carcinoma hepatocelular (RR: 0.56, IC95%: 0.41-0.78; tendencia p<0.001)⁽²⁴⁾. También, el ejercicio regular reduce las consecuencias negativas asociadas con el consumo excesivo de una dieta-energía densa, (Odds ratio 0.73, IC95%: 0.55-0.98)⁽¹⁶⁾ incluyendo resistencia a la insulina (5.9±5.9 a 4.6±4.6 vs 4.7±2.1 a 5.1±2.5; p<0.05)⁽²⁸⁾ y disminución de la obesidad (reducción significativa del 14%; p<0.05)⁽²⁶⁾.

da la práctica de natación, en el que se encontró una mejoría significativa en la pérdida de peso corporal después de un periodo de intervención en la muestra de estudio (entrenados con dieta baja en grasa 380.4±9.33 vs 460.3±15.3, no entrenados con dieta baja en grasa 382.0±8.58 vs 411.1±15.4) indican que el resultado del ejercicio posterior al acondicionamiento puede atenuar la carcinogénesis hepática bajo un régimen dietético adecuado con una menor ingesta de grasas⁽²⁰⁾.

Natación: En este apartado, se recomien-

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 µl de muestra •

 gematec

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

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



>> Tabla II: Características de los estudios experimentales (n=22)

Autor, Año	Parámetro hepático	Tipo de ejercicio	Dieta	Intensidad del ejercicio	Tiempo	Muestra	Conclusiones
Arem et al. ¹³ 2013 (Estados Unidos)	Cáncer hepático	Cuestionario de las características demográficas, dieta, historia reproductiva y médica y estilo de vida.	---	---	---	293.511	Los resultados fueron influenciados por otros factores de estilo de vida asociados con la actividad física, incluyendo un mejor mantenimiento de la salud.
Baumeister et al. ¹⁴ 2018 (Europa)	Carcinoma hepatocelular	Cuestionario de actividad física.	Se utilizó el EPIC	---	---	467.336	Los resultados sugieren una asociación inversa entre la actividad física y el riesgo de carcinoma hepatocelular.
Inoue et al. ¹⁵ 2008 (Japón)	Cáncer hepático	Cuestionario de actividad física.	Cuestionario de dieta	---	5 años	79.771	La actividad física diaria puede ser beneficioso para prevenir el desarrollo de cáncer en los hombres y las mujeres japonesas.
Moore C. et al. ¹⁶ 2016 (Estados Unidos)	Cáncer hepático	Actividad física en tiempo libre	---	Intensidad moderada, definida a una intensidad de 3 MET, o la intensidad vigorosa.	18 meses	1.44M	Los niveles de actividad física en el tiempo libre, se asocian a menores riesgos en 13 (Incluyendo cáncer hepático) de los 26 tipos de cáncer, los resultados apoyan que estas asociaciones son generalizable a diferentes poblaciones.
Yun Ho et al. ¹⁷ 2016 (Corea)	Cáncer hepático	Cuestionario de actividad física	Cuestionario de dieta	---	5 años	444.963	Sus resultados se suman a la evidencia de los efectos beneficiosos de la preferencia de verduras en el riesgo de cáncer de pulmón y de la actividad física en los pulmones, el estómago y el riesgo de cáncer de hígado.
Wen Chi-Pang et al. ¹⁸ 2011 (Taiwan)	Cáncer hepático	Cuestionario de actividad física	Cuestionario de dieta	Bajo, medio, alto, o muy alto de actividad	8.05 años	416.175	Si la cantidad mínima de ejercicio que se sugiere se cumple, la mortalidad por enfermedades del corazón, diabetes y cáncer podría reducirse.
Koya et al. ¹⁹ 2016 (Japón)	Enfermedad hepática crónica	1. Estiramientos; 2. Entrenamiento de fuerza; 3. Práctica de equilibrio; 4. Entrenamiento de resistencia	---	1. 3 min. Se mantuvo un estiramiento estático durante 10-20 seg. 2. 5 min. 60-70% del máximo de una repetición con mancuerna. 3. 4 min. de soporte en tándem. 4. 8 min. Bicicleta ergométrica o caminando. La intensidad se ajustó en 11-13 puntos de la escala de Borg y la frecuencia cardíaca. Progresivo	---	54	El ejercicio terapéutico mejoró la capacidad física sin empeoramiento de la función hepática durante la hospitalización para el tratamiento de HCC en pacientes con CLD.
Aguar e Silva et al. ²⁰ 2012 (Brazil)	Carcinogénesis hepática	Natación	Control de ingesta de grasas	Progresivo	8 semanas	40	Un protocolo de entrenamiento de natación como resultado del ejercicio posterior al acondicionamiento puede atenuar la carcinogénesis hepática bajo un régimen dietético adecuado con una menor ingesta de grasas.
Piguet et al. ²¹ 2015 (Suiza)	Tumor hepático	Ejercicio	---	Progresivo	32 semanas	20	Estos datos muestran un efecto beneficioso del ejercicio sobre el desarrollo de HCC en un modelo experimental de esteatohepatitis no alcohólica y ofrecen una justificación para alentar a los pacientes a la actividad física.
Arem et al. ²² 2018 (Estados Unidos)	Carcinogénesis hepática	Cuestionario de actividad física	---	---	10 años	296.661	Los que mantuvieron los niveles de actividad a lo largo del tiempo tuvieron un riesgo 26 a 36% menos de cáncer de hígado y los que tuvieron mayor actividad física con el tiempo no tuvieron asociación con el riesgo.
Wen et al. ²³ 2012 (Taiwan)	HCC	Ejercicio informado por el paciente	---	Ambos	8.5 años	428.584	Se encontró una correlación positiva entre la disminución del riesgo de CHC y el grado de ejercicio.
Behrens G. et al. ²⁴ 2013 (Estados Unidos)	HCC y cáncer de hígado	Actividad física vigorosa por el paciente	---	Ambos	10 años	507.897	Los resultados sugieren una disminución del riesgo de cáncer de hígado total y CHC en 36% y 44%, respectivamente.
Kaibori et al. ²⁵ 2013 (Japón)	HCC Bajo hepatectomía	Programa de ejercicio para el paciente	Ingesta diaria de energía para el paciente: 25-30 kcal/kg de peso corporal	Ambos	6 meses	51	El grupo de ejercicio no presentó problemas clínicos y una mejora significativa tanto en insulina sérica como en el índice de resistencia a la insulina.
Johnson et al. ²⁶ 2009 (Sydney)	Contenido de lípidos	Ciclismo aeróbico	---	Intensidad progresiva	4 semanas	23	El ejercicio aeróbico redujo los lípidos hepáticos mitigando las consecuencias metabólicas y cardiovasculares del hígado graso.
Van der Heijden et al. ²⁷ 2010 (Houston)	Acumulación de grasa	Ejercicio aeróbico controlado	---	Alto	12 semanas	15	La disminución de la acumulación de grasa hepática evita progresar a inflamación hepática, fibrosis y cirrosis.
Hallsworth et al. ²⁸ 2011 (Reino Unido)	NAFLD	Ejercicios de resistencia	---	---	8 semanas	28	El ejercicio de resistencia aumentó la sensibilidad a la insulina y mejoró la flexibilidad metabólica en la NAFLD.
Zelber-Sagi et al. ²⁹ 2008 (Israel)	NAFLD	Surtido de actividad física - aeróbico; resistencia	Sí	Ambos	---	375	Mayor tasa de actividad se asoció con menor prevalencia de NAFLD.
Bae et al. ³⁰ 2012 (Hospital Kangbuk Samsung)	NAFLD	Ejercicio aeróbico	---	---	3 meses	19,921	El ejercicio regular se asoció con un riesgo reducido de tener NAFLD y disminución de las enzimas hepáticas en pacientes con NAFLD.
Kistler et al. ³¹ 2011 (Estados Unidos)	NAFLD	Surtido (aeróbico, ocio actividad física)	---	moderado, alto	---	813	La intensidad del ejercicio (vigoroso) se asoció inversamente con un menor riesgo de desarrollar NAFLD, gravedad NASH y fibrosis.
Krasnoff et al. ³² 2008 (San Francisco)	NAFLD	Actividad física vs ejercicio	---	---	---	37	Los niveles de actividad física óptima reducen los factores de riesgo asociados y previenen la progresión de la NAFLD.
Hannukainen et al. ³³ 2011 (Finlandia)	Grasa hepática	Ejercicio de acondicionamiento y actividad física general	---	Ambos	---	18	Mayor actividad física tenían un 23% menos de grasa hepática y por lo tanto menor riesgo de cáncer hepático e hígado graso.
St George et al. ³⁴ 2009 (Sydney)	NAFLD	Actividad física de ocio	---	Baja, intensidad moderada	---	141	El aumento de actividad física mejoró significativamente los parámetros metabólicos en personas con NAFLD.
Total						2'936.533	

EPIC: Investigación Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición de cohortes; hepática crónica; BCAA: Cadena ramificada de aminoácidos

NAFLD: Enfermedad del hígado graso no alcohólico

; HCC: Carcinoma hepatocelular;

CLC: Enfermedad



PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

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

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

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



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



RIQAS




STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

 011 2206-6000

 WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

>>> DISCUSIÓN

La actividad física se relaciona a un menor riesgo de carcinoma hepatocelular⁽³⁶⁾. Se encontró un 45% menos de riesgo de HCC al comparar los niveles altos y bajos de actividad física total. Por otra parte, el beneficio del entrenamiento de natación fue muy bien calificado en los grupos de dieta con alta y baja en grasa, para la disminución del peso corporal y grasa corporal.

Así mismo, éstos resultados están acorde con un estudio con variación de 10 cohortes con un total de 1.384 casos que consignaron una reducción del 27% de riesgo de cáncer de hígado frente a los niveles altos y bajos de actividad física en tiempo de ocio⁽³⁷⁾. Además, la certeza de casos observacionales prospectivos y ensayos controlados aleatorios recomiendan que la acción más importante por el cual la actividad física afecta positivamente el riesgo de cáncer de hígado es la reducción del peso corporal⁽³⁸⁻³⁹⁾. Además, se ha descubierto que, la obesidad central contabilizaría una gran proporción del efecto directo de la actividad física en HCC. Es por eso que, los mecanismos latentes, la relación entre la obesidad central y cáncer hepatobiliar, especialmente HCC, se puede procrear por medio de la acumulación abundante de grasa en el hígado que aumenta la molécula proinflamatoria, la leptina, y la adiponectina⁽⁴⁰⁾.

Cabe señalar que, la actividad física no solo posee efectos benéficos frente al riesgo de cáncer hepático. Un estudio⁽⁴¹⁾ mostró una asociación inversa entre la actividad física y el cáncer renal, y otro, mostró la relación existente entre la actividad física y el cáncer de riñón⁽⁴²⁾. Sin embargo, una que otra investigación prospectiva de cohortes no han mostrado relación alguna entre la actividad física y el riesgo de cáncer renal^(43,44). Rabol R. et al. menciona que en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), la actividad física intensifica la síntesis postprandial de glucógeno muscular, mejora la glicemia, disminuye la lipogénesis hepática de *novo*, entre otras, teniendo como resultado una menor incidencia de la NAFLD⁽⁴⁵⁾. También, se ha demostrado el impacto que tiene el ejercicio físico independiente de la pérdida de peso frente a NALFD⁽⁴⁶⁾. Por otro lado, los programas de ejercicio, tanto ejercicio aeróbico como de ejercicio de resistencia, puede restablecer la capacidad cardiorrespiratoria, disminuir diversas condiciones asociadas con el sín-

drome metabólico y ayudar de la pérdida de peso. No obstante, se cree que el ejercicio aeróbico sería más efectivo en reducir la adiposidad visceral, aunque el ejercicio de resistencia tendría una mayor adherencia y tolerancia⁽⁴⁷⁾. Así mismo, una investigación de intervención en 196 sujetos con sobrepeso y sedentarismo, cotejaron los efectos del ejercicio aeróbico y de resistencia frente a la grasa ectópica, enzimas hepáticas y resistencia a la insulina en ayunas; demostrando, que el ejercicio aeróbico trajo consigo disminuciones elocuentes de grasa en el hígado, grasa visceral, alanina aminotransferasa y la grasa abdominal total y subcutánea.

Por parte del ejercicio de resistencia, este originó una menor grasa subcutánea abdominal pero no mejoró significativamente las otras variables, y la combinación de ambos entrenamientos no produjeron efectos beneficios adicionales⁽¹⁰⁾. Igualmente, otra investigación⁽¹⁰⁾ confirmó que un puntaje más elevado de actividad física está relacionado con una tasa menor de NAFLD, lo que resulta que esta relación va más allá del efecto de mediadores potenciales como la adiponectina, la resistina, la resistencia a la insulina y los factores nutricionales. Finalmente, Tsuzuku S. et al.⁽⁴⁸⁾ comprobaron que el entrenamiento de resistencia no instrumental, tomando como la carga el peso corporal, suele ser efectivo para reducir la grasa visceral y mejorar los perfiles metabólicos, sin pérdida de peso. Lo cual se vería reflejado a futuro, en un menor riesgo de diferentes tipos de cáncer.

En conclusión, se ha visualizado que el entrenamiento aeróbico puede aminorar los lípidos hepáticos y viscerales en individuos obesos previamente sedentarios. Además, el ejercicio regular puede moderar las consecuencias metabólicas y cardiovasculares de la obesidad, incluido el hígado graso. Así mismo, el ejercicio terapéutico también mejoró la capacidad física sin empeoramiento de la función hepática durante su hospitalización y efectivamente la evidencia recolectada y mostrada en este artículo con una muestra mayor a 2 millones de individuos que “mayores niveles de actividad física o ejercicio, se asocian con un menor riesgo de cáncer hepático”.

>>> CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

>>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Pereira Rodríguez JE, Santamaría Pérez KN, Ceballos Portilla F, Corrales FA, Parra Rojas GL, Viloria Madrid AP tuvieron la misma participación en: la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

>>> FINANCIACIÓN

Financiación propia.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Las cifras del cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017. https://seom.org/seomcms/image/s/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
2. ¿Que es el cáncer?. American Cancer Society. 2020. <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-elcancer/que-es-el-cancer.html>
3. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr>
4. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016; 67:103-17. <https://doi.org/10.1146/annurevmed-090514-013832>
5. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>

6. Zeng Y, Huang M, Cheng AS et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer.* 2014; 21:262-74. <https://doi.org/10.1007/s12282-014-0521-7>
7. Holmes M, Chen W, Feskanich D. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA.* 2005; 293(20):2479-86. <https://doi.org/10.1001/jama.293.20.2479>
8. Bouillet T, Bigard X, Brami C, Chouahnia K, Copel L, et al. Role of physical activity and sport in oncology: Scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2015; 94(1):74-86. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.012>
9. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH. Implementing the Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Journal of Supportive Oncology* 2012; 10(5):171-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579268/>
10. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66(1):142-52. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*; 2009; 339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
12. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003; 83(8):713-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882612/>
13. Arem H, Moore SC, Park Y, et al. Physical activity and cancer specific mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Int J Cancer.* 2014; 135(2):423-31. <https://doi.org/10.1002/ijc.28659>
14. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association of Physical Activity and Risk of Hepatobiliary Cancers: A Multinational Cohort Study. *Journal of Hepatology.* 2019; 70(5):885-892. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.014>
19. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Goto et al. Effects of in-hospital exercise on liver function, physical ability, and muscle mass during treatment of hepatoma in patients with chronic liver disease. *Hepatology Research.* 2017. 47(3):E22-E34. <https://doi.org/10.1111/hepr.12718>
20. Aguiar e Silva MA, Vechetti-Junior JJ, Nascimento AF, et al. Effects of swim training on liver carcinogenesis in male Wistar rats fed a low-fat or high-fat diet. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012; 37(6):1101-1109. <https://doi.org/10.1139/h2012-129>
27. Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, Sunehag AL. A 12-week aerobic exercise program.

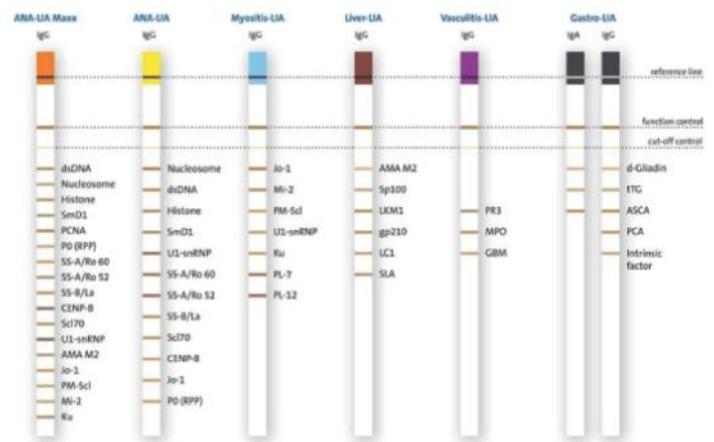
INMUNOENSAYO LINEAL LIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COMPLETO EN AUTOINMUNIDAD

Son recursos ideales para los estudios de autoinmunidad, sirviendo para el screening de muestras, diagnóstico diferencial de enfermedades autoinmunes y el monitoreo del tratamiento mediante la identificación de diversos autoanticuerpos en un mismo ensayo.

Productos destacados

- ANA-LIA MAXX - 17 anticuerpos (ITC92005)
- ANA-LIA - 12 anticuerpos (ITC92000)
- VASCULITIS-LIA - 3 anticuerpos (ITC82040)
- GASTRO-LIA - 5 anticuerpos (ITC30701)
- LIVER-LIA - 6 anticuerpos (ITC66205)
- MYOSITIS-LIA - 7 anticuerpos (ITC60201)



CARACTERÍSTICAS

- Detección de hasta 17 anticuerpos por paciente en una misma tira.
- Rápido y fácil.
- Lectura visual, no requiere equipamiento.
- Ensayo cualitativo.
- Presentación del kit: 24 determinaciones.



+54 11 4857-5005
 biocientifica.com.ar
 ventas@biocientifica.com.ar

¡Seguinos!





Concentración de vitamina D en niños diabéticos de tipo 1. Asociación con el control glucémico y el metabolismo óseo y lipídico

>>> La vitamina D es importante para el metabolismo fosfocálcico entre otros procesos fisiológicos. En el siguiente artículo se trata su relación con la diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos.

>>> AUTORES

Pilar Calmarza¹, Rasha Isabel Pérez Ajami², Carlos Prieto López³, Clara Berrozpe Villabona⁴, Daniel Talal Pérez Ajami⁵, María Inmaculada Molina Botella⁶, Gracia María Lou Francés⁷, Alejandro Sanz Paris⁸

1.Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), IIS Aragón. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

2.Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

3.Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

4.Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

5.Facultad de Medicina, Edificio A. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

6.Universitat Politècnica de València. Valencia.

7.Centro de Salud de Barbastro. Barbastro, Huesca.
8.Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

>>> CORRESPONDENCIA

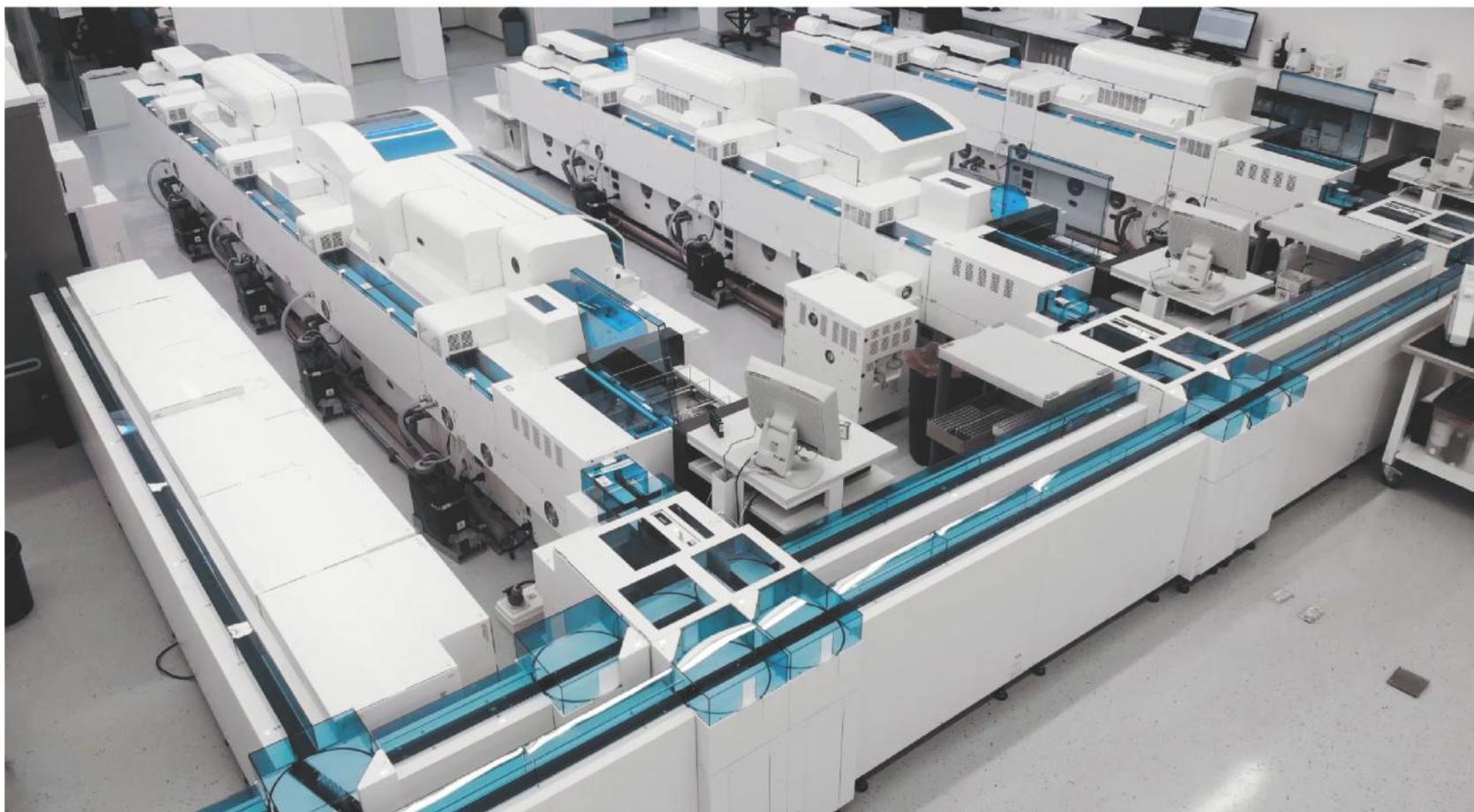
mpcalmarza@salud.aragon.es.

Fuente: *Nutr Hosp* 2022;39(5):997-1003. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04040>

>>> RESUMEN

Introducción: debido a que la vitamina D juega un papel primordial en la regulación de la secreción de insulina y su déficit parece conferir un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, se ha pretendido analizar la prevalencia del déficit de vitamina D en nuestra población de niños diabéticos de tipo 1 y si

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



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

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

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189*

Alcances de acreditación en: www.oaa.org.ar

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

se relaciona con un peor control de la enfermedad, así como con el metabolismo lipídico y óseo.

Material y métodos: se trata de un estudio retrospectivo en el cual se disponía de los datos clínicos y analíticos de 124 niños diabéticos de tipo 1, controlados en la Unidad de Diabetes Pediátrica de nuestro hospital.

Resultados: la concentración mediana de vitamina D del total de la muestra fue de 25,41 (7,43) ng/mL, siendo más elevada en el sexo masculino que en el femenino ($p = 0,006$). Un 43,55 % de los niños presentaron buen control metabólico, con hemoglobina glicosilada inferior al 7,5 %, siendo la concentración de glucosa y la de colesterol ligeramente más bajas, y la de fosfatasa alcalina ósea más elevada, cuando la concentración de vitamina D era ≥ 20 ng/ml.

Conclusiones: no hemos encontrado diferencias significativas en el control metabólico de los niños con concentración suficiente o insuficiente de vitamina D. Los niños del estudio tenían concentraciones de vitamina D muy parecidas a las de un estudio similar en niños sanos, así como un buen control metabólico de su diabetes, siendo su perfil óseo y lipídico más favorable cuando presentaban buen control metabólico.

Palabras clave: Vitamina D. Diabetes mellitus de tipo 1. Niños. Metabolismo óseo.

>>> INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una prohormona compleja ⁽¹⁾ cuya principal función es mantener la concentración de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico que permita el metabolismo normal, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea.

En los últimos años se han encontrado receptores de vitamina D o de sus metabolitos en diferentes células del organismo, lo cual sugiere que, además de estar implicada en el metabolismo fosfocálcico, puede estar implicada en numerosos procesos fisiológicos ⁽²⁾. Por ello, recientemente no solo se relaciona su déficit con el raquitismo y la osteomalacia, como clásicamente se pensaba. Por sus propiedades no calciotrópicas ^(3,4), no tan

conocidas hasta ahora, se está asociando también con mayor riesgo de padecer diabetes mellitus ⁽⁵⁾, obesidad ⁽⁶⁾, enfermedades cardiovasculares ⁽⁷⁾, oncológicas ⁽⁸⁾ e infecciosas, enfermedades autoinmunes ⁽³⁾ e incluso enfermedades psiquiátricas ⁽⁹⁾.

Las interacciones con el sistema inmune son los más conocidos de sus efectos no clásicos ⁽¹⁰⁻¹²⁾. La vitamina D actúa en la mayoría de las células del sistema inmune a través de su receptor VDR, haciendo que aumente su efectividad de acción ante las infecciones e inhibiendo el desarrollo de la autoinmunidad, así como el rechazo de los trasplantes.

Asimismo, la vitamina D juega un papel primordial en la regulación de la secreción de insulina, pudiendo aumentar su secreción y la sensibilidad a la misma, por lo que su déficit confiere un mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus de tipo 1 y 2 ^(13,14), habiéndose comprobado también que los niños, en su debut, tienen menores concentraciones de vitamina D, en comparación con los controles sanos ⁽¹⁵⁾.

Además, la vitamina D parece afectar a la homeostasis de la glucosa, mediante un efecto directo sobre las células β y, de forma indirecta, mediante la regulación del calcio, puesto que la secreción de insulina depende del calcio intracelular ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la relación entre la concentración de vitamina D y el control metabólico de la DM de tipo 1, así como el efecto de la suplementación con vitamina D, son dos aspectos que permanecen todavía sin aclarar ^(17,18).

El objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia de déficit de vitamina D en nuestra población de niños diabéticos de tipo 1 y estudiar si existe relación entre el déficit de vitamina D y un peor control de la enfermedad, así como con el metabolismo óseo y lipídico, dado que la DM1 puede inducir osteopenia y/o alteraciones en la homeostasis mineral, principalmente durante el crecimiento, y que la presencia de dislipidemia incrementa la frecuencia y la severidad de las complicaciones asociadas a la diabetes.

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se determinó la concentración de 25-hidroxivitamina D, aprovechando la analítica anual de control, en la revisión rutinaria trimestral de los niños afectos de DM1, que se controlan en la Unidad de Diabetes Pediátrica de nuestro hospital. En dicha Unidad se controlan 290 niños y, en el periodo analizado, se disponía de los datos de 124 niños con DM1, ya que se excluyeron los debuts que se produjeron en dicho periodo, por considerarse más adecuado que la muestra fuera homogénea y que todos los pacientes estuvieran ya en tratamiento con insulina. También se excluyeron los niños que tuvieran en ese momento una enfermedad aguda o estuvieran tomando alguna medicación que pudiera interferir con el metabolismo de la vitamina D o con el metabolismo óseo.

Las analíticas se realizaron tras la obtención del consentimiento informado de los pacientes, padres o tutores. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra comunidad autónoma y se han seguido los protocolos de nuestro hospital para poder acceder a los datos de las historias clínicas.

Debido a que la concentración de vitamina D se asocia con la exposición solar, variable que cambia con la estación del año, se anotó la estación del año en que se extrajo la muestra de la analítica, de acuerdo con las siguientes categorías: invierno (22 de diciembre a 21 de marzo), primavera (22 de marzo a 21 de junio), verano (22 de junio a 21 de septiembre) y otoño (22 de septiembre a 21 de diciembre).

Ninguno de los niños con DM1 estaba tomando suplementos de vitamina D y se analizaron también, en el suero, otros parámetros del meta-



AADEE S.A.

μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

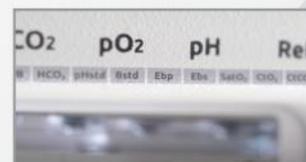
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



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

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

RIQAS

bolismo fosfocálcico, como calcio, fósforo, parathormona intacta (PTHi), osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea, así como el perfil lipídico completo: colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), colesterol HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG). La clasificación en cuanto a suficiencia o deficiencia de vitamina D se ha llevado a cabo basándonos en las recomendaciones de la OMS y de las guías de práctica clínica publicadas en el año 2011, considerándose como deficientes aquellas concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y como suficientes aquellas ≥ 20 ng/ml (19).

Para determinar la concentración de 25-hidroxivitamina D en el suero, el laboratorio utiliza el analizador IDS-iSYS. El ensayo emplea una técnica de quimioluminiscencia, totalmente automatizada. Dicha técnica se encuentra estandarizada como garantía de calidad de los resultados.

La isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO) en suero se midió mediante un ensayo manual (Microvue BAP EIA, Quidel Corporation, San Diego, CA, EE. UU.), así como la osteocalcina (N-MID Osteocalcin ELISA, Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, Reino Unido). El rango de referencia de la FAO es de 12-43 U/L y el de osteocalcina de 5,8-39,8 ng/ml. Tanto la PTHi como los parámetros lipídicos se determinaron mediante técnicas totalmente automatizadas en un AU 5420 Analyzer, (Beckman Coulter Inc, Brea, EE. UU.). Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS® Statistics 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). En primer lugar, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para estudiar la distribución de las variables cuantitativas. En el caso de que siguieran una distribución normal (K-S, $p > 0,05$) se emplearon para su descripción la media (M) y la desviación estándar (DS) y para el análisis, respecto a una variable cualitativa de 2 categorías, el test de la t de Student (t-test).

En el caso de que las variables cuantitativas no siguieran una distribución normal (K-S, $p \leq 0,05$), se emplearon para su descripción la mediana (Me) y el rango intercuartílico (RQ) y, para el análisis respecto a una variable cualitativa de 2 categorías, el test de la U de Mann Whitney (W). Respecto a una variable cualitativa de más de 2 categorías, se usó el test de Kruskal-Wallis (H) con

la corrección de Bonferroni. El test del chi cuadrado (χ^2) se empleó para el análisis entre variables cualitativas.

Además, se analizaron las correlaciones entre las variables cuantitativas, empleando el test de Pearson (r) y el test de Spearman (rs), según siguieran o no una distribución normal, respectivamente.

Los resultados más relevantes y significativos se describen en el apartado de resultados. El nivel de significación estadística, para todos los test estadísticos empleados, se estableció a partir de un valor $p \leq 0,05$.

>>> RESULTADOS

La muestra estaba formada por 124 niños con DM1, existiendo una distribución homogénea entre niños (43,5 %) y niñas (56,5 %). La edad mediana de los niños fue de 13,92 (RQ: 7) y la edad media de debut de 7,50 (DS: 3,90 años). El porcentaje de prepúberes fue del 33,1%.

La enfermedad autoinmune más frecuente de los niños incluidos en la serie fue la enfermedad tiroidea autoinmune (11,3 %), seguida de la celiaquía (7,3 %). Como tratamiento, al 78,2 % de los niños se les aplicaba terapia convencional con múltiples dosis de insulina (MDI) y, al resto, infusión continua de insulina subcutánea (ICIS).

Las características del grupo con respecto a edad, años de evolución, índice de masa corporal (IMC), necesidad de insulina total y b

Alrededor de la mitad (43,55 %) de los niños con DM1 presentaban un buen control metabólico ($HbA_{1c} < 7,5$ %). La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de la población de estudio fue de 4,32 años (RQ: 4,81).

olos de insulina rápida al día se muestran en la tabla I y los resultados bioquímicos en las tablas II y III.

La concentración media de vitamina D del total de la muestra fue de 25,41 (DS: 7,43). El presente estudio mostró que la prevalencia del déficit de vitamina D en estos niños, entendida

Diestro

Na⁺K⁺Cl⁻Ca⁺⁺Li⁺

Adquiera
su nuevo
analizador
**en cuotas
sin interés**



Posibilidad de entregar su analizador actual en parte de pago y acceder a una nueva versión.

  @diestro.ar | info@diestroweb.com

Promoción CALILAB para todo el país. Oferta válida para la adquisición de Analizadores de Electrolitos Diestro en cualquier modelo y configuración o para la entrega de Analizadores de Electrolitos Diestro analógicos como parte de pago por un Analizador de Electrolitos Diestro en cualquier modelo y configuración. Oferta válida hasta el 30/11/2022 o hasta agotar stock de 30 unidades. Consultar disponibilidad antes de confirmar su orden de compra. Solicite información sobre formas de pago.

como aquellas concentraciones por debajo de 20 ng/mL, era del 24,79 %. Un 54,55 % del total presentaban concentraciones de vitamina D entre 20 y 29 ng/mL, y el 20,66 % las tenían iguales o superiores a 30 ng/ml. La mayoría de los sujetos presentaban, por tanto, concentraciones iguales o superiores a 20 ng/mL (79,84 %).

>> **Tabla I.** Características antropométricas y tratamiento recibido por los niños con diabetes mellitus de tipo 1

Variable	Valores*	Prueba de normalidad †
Porcentaje de varones	43,5 %	
Edad en años	13,92 (7)	0,118 (p = 0,001)
Años evolución	4,32 (4,81)	0,143 (p < 0,001)
IMC (kg/m ²)	19,62 (3,23)	0,063 (p = 0,200)
Número bolos insulina/día	4 (1)	0,266 (p < 0,001)
Insulina en UI/kg/día	0,79 (0,38)	0,087 (p = 0,038)

*En las variables cuantitativas se muestran las medidas de tendencia central y desviación típica en relación a los resultados de las pruebas de normalidad. †Test de prueba de normalidad realizado: Kolmogorov-Smirnov. ‡Mediana y rango intercuartil. §Media y desviación típica.

>> **Tabla II.** Parámetros del metabolismo glucídico y óseo

Variable	Total	Pruebas de normalidad*	Niños	Pruebas de normalidad*	Niñas	Pruebas de normalidad*
Glucosa (mg/dl)	178,74 (67,35)	0,083 (p = 0,060)	174,74 (62,71)	0,086 (p = 0,200)	183,62 (71,05)	0,096 (p = 0,200)
HbA1c (%)	7,84 (18,60)	0,080 (p = 0,074)	7,8 (1,2)	0,087 (p = 0,200)	7,75 (1,4)	0,135 (p = 0,024)
Vitamina D (ng/ml)	25,41 (7,44)	0,069 (p = 0,200)	26,8 (7,4)	0,092 (p = 0,200)	23,42 (8,8)	0,080 (p = 0,200)
PTHrP (pg/ml)						
Calcio (mg/dl)	26 (9,5)	0,148 (p < 0,001)	37,67 (16,05)	0,132 (p = 0,010)	40,52 (17,38)	0,199 (p < 0,001)
Fósforo (mg/dl)	9,90 (0,4)	0,119 (p = 0,001)	9,84 (0,34)	0,113 (p = 0,052)	9,77 (0,29)	0,134 (p = 0,026)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO) (U/L)	4,65 (0,68)	0,064 (p = 0,200)	4,69 (1)	0,070 (p = 0,200)	4,60 (1)	0,083 (p = 0,200)
Osteocalcina (ng/ml)	101,805 (48,56)	0,072 (p = 0,200)	112,5 (76,2)	0,082 (p = 0,200)	90,75 (95,6)	0,137 (p = 0,019)
	62,48 (47,859)	0,142 (p < 0,001)	55,5 (47)	0,199 (p < 0,001)	48,75 (47)	0,144 (p = 0,011)

*Test de prueba de normalidad realizado: Kolmogorov-Smirnov. Mediana y rango intercuartil. †Media y desviación típica.

>> **Tabla III.** Parámetros del metabolismo lipídico

Variable	Total	Pruebas de normalidad*	Niños	Pruebas de normalidad*	Niñas	Pruebas de normalidad*
Colesterol total (mg/dl)	173 (37)	0,102 (p = 0,007)	168 (36)	0,115 (p = 0,042)	177 (35)	0,096 (p = 0,200)
Colesterol HDL (mg/dl)	61,58 (12,46)	0,064 (p = 0,200)	58,54 (11,15)	0,068 (p = 0,200)	65,28 (13,06)	0,083 (p = 0,200)
Colesterol LDL (mg/dl)	100 (27)	0,087 (p = 0,037)	98 (26)	0,129 (p = 0,013)	102 (28)	0,085 (p = 0,200)
Triglicéridos (mg/dl)	59 (31)	0,129 (p < 0,001)	62,5 (28)	0,176 (p < 0,001)	55 (33)	0,129 (p = 0,037)

*Test de prueba de normalidad realizado: Kolmogorov-Smirnov. Mediana y rango intercuartil. †Media y desviación típica.

La concentración de vitamina D, tanto en el grupo de niños como en el de niñas sigue una distribución normal (niñas: vit. D: K-S, 0,08, p = 0,20; niños: vit. D: K-S, 0,092, p = 0,20) y se observó una media de concentración de vitamina D significativamente más elevada (t-test: -2,8, p = 0,006) en los niños (IC 95 %: 25,48-29,11) frente a las niñas (IC 95 %: 21,05-25,18). La HbA1c media de la muestra total, expresada en porcentaje (%), fue de 7,84 (DS: 1,010).

La vitamina D, la glucosa y la HbA1c de la muestra total siguieron una distribución normal (K-S, 0,069, p = 0,020; K-S, 0,083, p = 0,060 y K-S, 0,080, p = 0,074, respectivamente) y tanto la asociación entre vitamina D y glucosa como la asociación entre vitamina D y HbA1c no fueron estadísticamente significativas (r: 0,099, p = 0,281 y r: 0,020, p = 0,829, respectivamente).

Sin embargo, cuando se establecieron dos grupos de niños, en función de su concentración de vitamina D (≥ 20 ng/ml y < 20 ng/ml), se pudo observar que la concentración de glucosa en sangre de los niños con concentración < 20 ng/ml (K-S, 0,097, p = 0,20) era inferior, pero no de forma significativa (t-test: -1,818, p = 0,072) a la concentración de glucosa de los niños con concentración ≥ 20 ng/ml de vitamina D (K-S, 0,077, p = 0,20).

Al estudiar el colesterol total respecto a la concentración de vitamina D (< 20 ng/ml CT, K-S: 0,12, p = 0,20; ≥ 20 ng/ml CT, K-S: 0,11, p = 0,014) y el colesterol HDL (< 20 ng/ml HDL-C, K-S: 0,068, p =

0,20; ≥ 20 ng/ml HDL-C, K-S: 0,069, $p = 0,20$) se encontraron en ambos casos diferencias estadísticamente significativas (W: 9,435, $p = 0,011$ y t-test: -3,277, $p = 0,001$ respectivamente). En el caso de la FAO respecto a la concentración de vitamina D (< 20 ng/ml CT, K-S: 0,121, $p = 0,20$; ≥ 20 ng/ml CT, K-S: 0,083, $p = 0,020$), las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (t-test: 1,725, $p = 0,087$)(Tabla IV).

>> **Tabla IV.** Parámetros bioquímicos según la concentración de vitamina D

Parámetros bioquímicos	Concentración de vitamina D	Media (IC 95 %)	Significación estadística (p)
Glucosa (mg/dl)	< 20 ng/ml	199,61 (172,15-227,06)	t de Student -1,818 ($p = 0,072$)
	≥ 20 ng/ml	171,70 (157,49-185,91)	
Colesterol total (mg/dl)	< 20 ng/ml	187,79 (177,43-198,14)	U de MannWhitney 943,500 ($p = 0,011$)
	≥ 20 ng/ml	174,05 (167,68-180,41)	
Colesterol HDL (mg/dl)	< 20 ng/ml	68,68 (63,93-73,43)	t de Student -3,277 ($p = 0,001$)
	≥ 20 ng/ml	59,18 (56,64-61,72)	
Fosfatasa alcalina ósea (U/l)	< 20 ng/ml	89,51 (68,04-110,99)	t de Student -1,725 ($p = 0,087$)
	≥ 20 ng/ml		

Es decir, los niños con una concentración adecuada de vitamina D (≥ 20 ng/ml) tenían a su vez

menores concentraciones de colesterol total (≥ 20 ng/ml, Me: 170; < 20 ng/ml, Me: 186,5). Sin embargo, los niños con insuficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) tenían concentraciones más elevadas de colesterol HDL (< 20 ng/ml, C-HDL: 63,93-73,43; ≥ 20 ng/ml, C-HDL: 56,64-61,72).

Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar la relación de la concentración de vitamina D con el control metabólico de los niños con DM1 (χ^2 : 1,13, $p = 0,286$), pues la concentración de vitamina D era muy similar entre los pacientes con buen y mal control metabólico.

Cuando se analizó la concentración de vitamina D según la estación del año en la que se realizó la analítica (invierno, vit. D, K-S: 0,107, $p = 0,20$; primavera, vit. D, K-S: 0,128, $p = 0,20$; verano, vit. D, K-S: 0,136, $p = 0,20$; otoño, vit. D, K-S: 0,143; $p = 0,048$) se encontraron diferencias significativas (H: 15,07, $p = 0,02$). En invierno y primavera se obtuvieron concentraciones más bajas (20,65-24,40 y 19,91-27,66, respectivamente) mientras que en verano y otoño (23,15-35,80 y 25,89-29,78, respectivamente) se encontraron concentraciones más elevadas. Las diferencias intergrupos encontradas entre invierno y otoño e invierno y verano fueron estadísticamente significativas (corrección de Bonferroni, 0,003 y 0,025, respecti-

DIAGNOS MED S.R.L.



**NUEVOS KITS BUHLMANN LABORATORIES AG ADAPTABLES
A MÚLTIPLES PLATAFORMAS KITS TURBIDIMÉTRICOS, POR ELISA,
CITOMETRÍA DE FLUJO, PARA DIFERENTES ÁREAS.**

PRODUCTOS DISPONIBLES:

CALPROTECTINA, ELASTASA, ACE, GANGLIOSIDOS,
MAG, GM1, BASOFILOS, ALERGENOS

www.buhlmannlabs.ch

PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

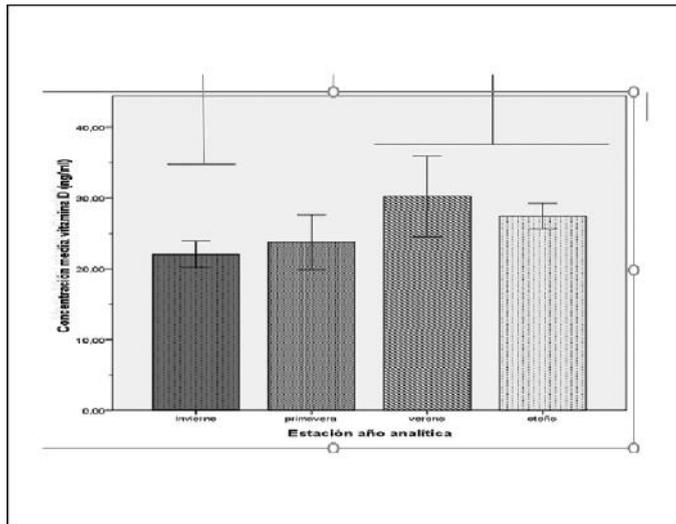
info@diagnosmed.com
promocion2@diagnosmed.com
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas
www.diagnosmed.com



BÜHLMANN

vamente (Fig. 1).

>> **Figura 1.** Concentración de vitamina D en niños con DM1 según las distintas estaciones del año.



Al analizar la concentración de vitamina D según la comorbilidad (no comorbilidad, vit. D, K-S: 0,075, $p = 0,20$; sí comorbilidad, vit. D, K-S: 0,118, $p = 0,20$) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (t-test: 1,431, $p = 0,155$).

Por otra parte, al estudiar la correlación entre la concentración de vitamina D y la concentración de los marcadores óseos (fósforo, K-S: 0,064, $p = 0,20$; FAO, K-S: 0,072, $p = 0,20$; PTH, K-S: 0,148, $p < 0,001$; calcio, K-S: 0,119, $p = 0,001$; osteocalcina, K-S: 0,142, $p < 0,001$) no se encontró correlación estadísticamente significativa con ninguno de ellos (vitamina D y fósforo: $r = 0,026$, $p = 0,779$; vitamina D y FAO: $r = -0,004$, $p = 0,967$; vitamina D y PTH: $r_s = -0,173$, $p = 0,062$; vitamina D y calcio: $r_s = 0,031$, $p = 0,734$; vitamina D y osteocalcina: $r_s = 0,005$, $p = 0,961$).

Por otra parte, los niños que tenían buen control metabólico ($HbA_{1c} < 7,5$) presentaban mayor concentración de colesterol HDL y de FAO de forma estadísticamente significativa ($p = 0,015$ y $p = 0,005$, respectivamente), al aplicar el test de la t de Student, por tratarse de muestras que siguen una distribución normal. Asimismo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los niveles de triglicéridos, colesterol LDL y osteocalcina (U de Mann Whitney, distribuciones no paramétricas) según el control metabólico.

Tanto la concentración de triglicéridos como la de colesterol LDL fueron superiores en los niños con mal control metabólico ($p = 0,006$ y $p = 0,010$, respectivamente). Sin embargo, la concentración de osteocalcina fue inferior en los niños que presentaban mal control metabólico ($p = 0,044$).

>>> DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que no hay una relación entre la concentración adecuada o inadecuada de vitamina D y el control metabólico de la DM1. La concentración media de vitamina D obtenida en nuestra población está por encima del límite de 20 ng/ml, al igual que lo descrito en otro estudio realizado en una cohorte de 107 niños sanos⁽²⁰⁾. Sin embargo, el porcentaje de niños con concentraciones de vitamina D por debajo de 20 ng/ml es bastante más bajo que el que presentan otros estudios, también realizados en poblaciones de niños con DM1.

Aunque varios estudios muestran mayor prevalencia de déficit de vitamina D en los niños con DM1, en comparación con los controles sanos⁽²¹⁾, nuestros resultados muestran concentraciones plasmáticas de vitamina D muy similares entre los niños con DM1 y los niños sanos, al igual que otros estudios⁽²²⁻²⁴⁾.

El establecimiento como punto de corte de la concentración de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL para considerar que existe déficit de vitamina D se fundamenta en los estudios de Chapuy y cols.⁽²⁵⁾, que ya en 1997 observaron un claro aumento de la PTHi en sangre cuando la concentración de vitamina D era < 20 ng/ml y que la densidad mineral ósea no disminuye hasta alcanzar concentraciones de 25(OH)D < 20 ng/mL. No obstante, para maximizar el efecto de la vitamina D en otros tejidos, deberían conseguirse concentraciones por encima de 30 ng/mL, ya que la concentración de 25(OH)D, que precisa la 1-alfa-hidroxilasa para sintetizar 1,25(OH)D, varía según si la acción es endocrina o autocrina/paracrina^(26,27). En nuestro estudio el porcentaje encontrado de niños con concentración de vitamina D igual o superior a 30 ng/ml solo fue del 20,16 %, por lo que sigue siendo necesario controlar y mejorar la concentración de vitamina D en estos niños.



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

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



Enfermedades Infecciosas

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

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

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

Autoinmunidad

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

GLIADIN-G

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

Fijación del Complemento

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



BIODIAGNOSTICO

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

Cuando analizamos la concentración de vitamina D según la estación del año en que se realizó la extracción, encontramos concentraciones más elevadas en verano y otoño (tras pasar el verano) y más bajas en invierno y primavera, resultados similares a los obtenidos por Hansen y cols. en una población formada por niños y adultos⁽²⁸⁾, y por Shen y cols. en un estudio llevado a cabo en población adulta⁽²⁹⁾.

Es importante destacar que, en condiciones normales, existe una variación importante en los niveles de vitamina D según la estación del año, debido a la diferente exposición solar. Sin embargo, Pozzilli y cols.⁽³⁰⁾ no encontraron esta variación estacional de la concentración de vitamina D en los niños con DM1.

Por otra parte, mientras que existe evidencia respecto a la asociación entre el déficit de vitamina D y el riesgo de padecer diabetes mellitus, hay mayor controversia en cuanto a la relación entre la concentración de vitamina D y el control metabólico de la enfermedad. En este estudio no hemos encontrado correlación estadísticamente significativas entre la concentración de vitamina D y el porcentaje de HbA1c, al igual que en los estudios de Carakushansky y cols.⁽²⁴⁾, Mutlu y cols.⁽³¹⁾ y Brody y cols.⁽³²⁾, todos ellos realizados en niños diabéticos de tipo 1, lo cual, sin embargo, contrasta con los resultados aportados por otros autores como Alkharashi y cols.⁽³³⁾ y Savastio y cols.⁽³⁴⁾, los cuales encontraron una asociación inversa estadísticamente significativa.

Existe también bastante controversia en cuanto a la relación existente entre la presencia de dislipemia y los niveles bajos de vitamina D. Así, por ejemplo, en la *National Health and Nutrition Examination Survey* encontraron, al igual que nosotros, concentraciones de CT más elevadas en los niños que presentaban déficit de vitamina D⁽³⁵⁾, a diferencia de otros autores^(36,37). En nuestro estudio, los niños con déficit de vitamina D también presentaban concentraciones más altas de C-HDL, al igual que en el estudio de Szternel y cols.⁽³⁸⁾. En la misma línea, Wang y cols.⁽³⁹⁾, en un metaanálisis acerca del efecto de la suplementación de vitamina D sobre los lípidos, encontraron que se producía una disminución del C-HDL y los TG al

suplementar a los niños con vitamina D, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Cabe destacar también que en nuestro estudio no se ha encontrado ninguna asociación inversa ($p = 0,062$) entre la concentración de PTHi y vitamina D, lo cual difiere de la asociación inversa estadísticamente significativa que se encuentra habitualmente en los niños no diabéticos⁽²¹⁾. En este sentido, algunos estudios, como el de Schwarz y cols.⁽⁴⁰⁾, llevado a cabo en una población adulta, sugieren que en los pacientes diabéticos existe una respuesta entorpecida de PTHi ante valores bajos de vitamina D, debido a la desregulación de la homeostasis del calcio.

Además, los niños incluidos en el presente estudio también presentaron una tendencia a una mayor concentración de fosfatasa alcalina ósea (marcador de formación ósea) cuando la concentración de vitamina D era ≥ 20 ng/ml. Es decir, cuando la concentración de vitamina D es suficiente, existe una mayor formación ósea, lo cual puede apoyar la idea de que una concentración adecuada de vitamina D en estos niños ayudará a prevenir la osteoporosis futura, comorbilidad bien conocida de los pacientes adultos con DM1.

Una de las limitaciones del estudio es el escaso número de niños incluidos en el mismo, aunque es bastante representativo de la totalidad de niños que se controlan en la Unidad de Diabetes Pediátrica de nuestro hospital. Además, el menor déficit de vitamina D encontrado en nuestra población de niños con DM1 en relación con otros estudios podría deberse en parte a que a los niños se les hace mucho hincapié para que mejoren los hábitos de vida saludable, tanto en lo que respecta a la alimentación como en lo referente a la práctica de ejercicio físico al aire libre, lo que puede contribuir a aumentar la concentración de vitamina D en la sangre.

La vida saludable al aire libre y el ejercicio son fundamentales en la consecución de unos niveles adecuados de vitamina D y, en consecuencia, en la obtención de un pico de masa ósea adecuado que permita contrarrestar otros efectos de la propia enfermedad.

>>> CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se trata de un estudio descriptivo transversal de los niveles de vitamina D en pacientes con DM de tipo 1 y de su asociación con el metabolismo óseo y lipídico en el que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de control metabólico entre los niños con concentración suficiente e insuficiente de vitamina D.

Los niños con DM1 del presente estudio presentan un buen control metabólico de su diabetes y su concentración de vitamina D es bastante parecida a la encontrada en un estudio similar en niños sanos. Aunque no hemos encontrado relación entre las concentraciones plasmáticas de vitamina D y la mayoría de los marcadores del metabolismo óseo analizados, sí hemos observado una tendencia a una mayor concentración de fosfatasa alcalina ósea (marcador formación ósea)

cuando la concentración de vitamina D era ≥ 20 ng/ml, por lo que sigue siendo muy importante controlar y, a ser posible, mejorar la concentración de vitamina D de estos niños para prevenir una osteoporosis futura y garantizar una salud adecuada en todos los aspectos. El perfil óseo y lipídico de estos niños era más favorable cuando presentaban buen control metabólico.

Por otra parte, debido a la capacidad de la vitamina D para modular el sistema inmunológico, varios estudios han demostrado que concentraciones bajas de la misma se asocian de forma estadísticamente significativa a riesgo de contraer infección por coronavirus; a su vez, sabemos que la severidad de los debuts diabéticos de los niños ha aumentado durante la pandemia de COVID, por lo que es de vital importancia el mantenimiento de una concentración adecuada de vitamina D en estos niños, aportando suplementos de la misma si fuera necesario.

Micropipetas Axypet[®] mono y multicanal

- Amplia variedad de rangos de volumen.
- Diseño ergonómico y durable.
- Construidas con materiales de primera calidad.
- Completamente autoclavables y resistentes a radiación UV.

*Se proveen con certificado de calibración.
3 años de garantía. Cumplen con normas CE.
Producidas bajo normas de calidad ISO 9001.*

AXYGEN CORNING



>>> CONFLICTOS DE INTERESES

No ha habido financiación y los autores declaran no tener conflicto de intereses.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Zuluaga-Espinosa NA, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab* 2011;17:211-46.
2. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr* 2012;77(4):279. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.05.019
3. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):381-400. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.016
4. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(8):572-88. DOI: 10.1016/j.ad.2011.03.015
5. González de Dios J, Perdikidis Oliveri L. La suplementación con vitamina D durante la infancia puede disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. *Evid Pediatr* 2008;4(4).
6. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Spanish obese children and adolescents. *An Pediatr* 2014;80(4):22935. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.06.032
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
8. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):401-18. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.011
9. Murphy PK, Wagner CL. Vitamin D and mood disorders among women: an integrative review. *J Midwifery Womens Health* 2008;53(5):440-6. DOI: 10.1016/j.jmwh.2008.04.014
10. Nolla Solé J. Osteomalacia y otras enfermedades óseas. En: Cañete Crespillo J, Gómez-Reino Carnota J, González-Gay Mantecón M, editores. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas*. 5th ed. Ed. Medica Panamericana; 2008. p. 405-9.
11. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. Vol. 38, *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2012; 38(1):125-39. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.012
12. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10. DOI: 10.1210/jcem57-6-1308
13. Mathieu C, Gysemans C, Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57. DOI: 10.1007/s00125-005-1802-7
14. Holick M. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep* 2008;8:3938. DOI: 10.1007/s11892-008-0068-0
15. Hypönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010;12(9):737-43. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01211.x
16. Billaudel B, Barakat L, Faure-Dussert A. Vitamin D₃ deficiency and alterations of glucose metabolism in rat endocrine pancreas. *Diabetes Metab* 1998;24(4):344-50.
17. Aljabri KS, Bochara SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med* 2010;30(6):454-8. DOI: 10.4103/0256-4947.72265
18. Nwosu BU, Stavre ZG, Maranda L, Cullen K, Lee MM. Hepatic dysfunction is associated with vitamin D deficiency and poor glycemic control in diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(1-2):181-6. DOI: 10.1515/jpem-2011-0403
19. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Enríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteop Metab Miner* 2011;1:53-64.
20. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, de Arriba Muñoz A, Martínez-Redondo D, Sanz París A. Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis. *Nutr Hosp* 2021;38(6):115561. DOI: 10.20960/nh.03606
21. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Vitamin D Deficiency among children and adolescents with normal nutrition status. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1061-6. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9316
22. Bae KN, Nam HK, Rhie YJ, Song DJ, Lee KH. Low levels of 25hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018;23(1):21-7. DOI: 10.6065/apem.2018.23.1.21
23. Wood JR, Connor CG, Cheng P, Ruedy KJ, William V, Tamborlane WV, et al. Vitamin D status in youth with type 1 and type 2 diabetes enrolled in the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) is not worse than in youth without diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17(8):584-91. DOI: 10.1111/pedi.12340
24. Carakushansky M, Patel P, Ben Khallouq BA, Gurnurkar S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus* 2020;12(4):e7836. DOI: 10.7759/cureus.7836
25. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-43. DOI: 10.1007/s001980050030
26. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Enríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteop Metab Miner* 2011;1:53-64.
27. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-35. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
28. Hansen L, Tjønnelund A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS, et al. Vitamin D Status and Seasonal Variation among Danish Children and Adults: A Descriptive Study. *Nutrients* 2018;20:10(11):1801. DOI: 10.3390/nu10111801
29. Shen M, Li Z, Lv D, Yang G, Wu R, Pan J, et al. Seasonal variation and correlation analysis of vitamin D and parathyroid hormone in Hangzhou, Southeast China. *J Cell Mol Med* 2020;24(13):7370-7. DOI: 10.1111/jcmm.15330
30. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-3. DOI: 10.1055/s-2005-870578
31. Mutlu A, Mutlu GY Özsu E, Çizmecioğlu FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):179-83. DOI: 10.4274/jcrpe.430
32. Brody J, Pinhas-Hamiel O, Landau Z, Bistrizter AAT, Rachmie M. Vitamin D Status in Israeli Pediatric Type 1 Diabetes Patients: The AWeSoMe Study Group Experience and Literature Review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;26:323-30. DOI: 10.1515/jpem-2016-0137
33. ALKharashi NA. Estimation of vitamin D deficiency prevalence among Saudi children in Armed Forces Hospital and Riyadh Care Hospital in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia and its relation to type 1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2019;40(12):1290-3. DOI: 10.15537/smj.2019.12.24643
34. Savastio S, Cadario F, Genoni G, Bellomo G, Bagnati M, Secco G, et al. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2016;11(9):e0162554. DOI: 10.1371/journal.pone.0162554
35. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):e362-70. DOI: 10.1542/peds.2009-0051
36. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009;124(3):e371-9. DOI: 10.1542/peds.2009-0213
37. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3200-6. DOI: 10.1210/jc.2009-0445
38. Szternel L, Krintus M, Bergmann K, Dereziński T, Sypniewska G. Association between Fasting Glucose Concentration, Lipid Profile and 25(OH) D Status in Children Aged 9-11. *Nutrients* 2018;22:10(10):359. DOI: 10.3390/nu10101359
39. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012;20:11:42. DOI: 10.1186/1476-511X-11-42
40. Schwarz P, Sorensen HA, Momsen G, Friis T, Transbol I, McNair P. Hypocalcemia and parathyroid hormone responsiveness in diabetes mellitus: a tri-sodium-citrate clamp study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126(3):2603. DOI: 10.1530/acta.o.1260260



COYALAB

Su LIS en la nube.

TU LABORATORIO,
DONDE VOS ESTÁS.



COYALAB.NET

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



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

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

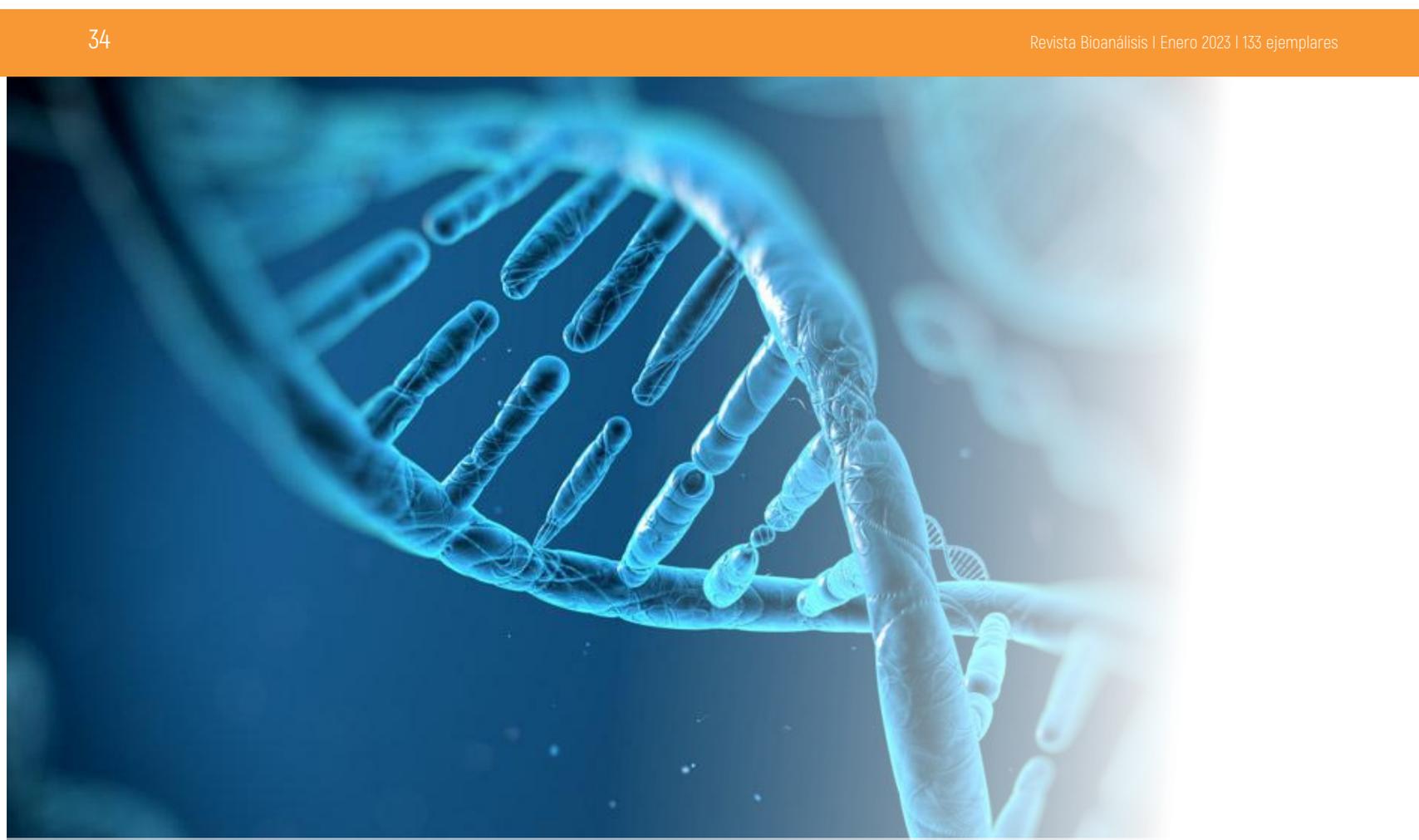


COYA
sistemas

Creado por

Iturraspe 2246 (S3002BJF)
Santa Fe, Argentina

Tel: (54) 0342-455-1286 / Lineas Rotativas
info@coyasistemas.com.ar



PCR multiplex: práctica y aplicaciones clínicas

>>> En el siguiente artículo se aborda la utilidad de la PCR multiplex como una herramienta clínica para la ampliación de múltiples secuencias de ADN.

>>> AUTORES

González Amarfil, Cecilia Belen^{1,2}; Gómez, Nidia Noemí y Varas, Silvia Mabel²

1. Alumna avanzada de la carrera Licenciatura en Bioquímica, FQByF. Universidad Nacional de San Luis (UNSL). E-mail: CBGA:

ceciliabelen1234gonzalez@gmail.com

2. Área de Química Biológica. Curso: Técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico bioquímico. Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis (UNSL). E-mail: silvia.varas@gmail.com

3. Laboratorio de Morfofisiología, Facultad de Química Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis (UNSL). IMIBIO-SL (CONICET). E-mail: gomez.nidia@gmail.com

>>> RESUMEN

Introducción: La **PCR multiplex** utiliza los mismos mecanismos que la PCR convencional, solo que en la **PCR multiplex** se amplifican dos o más locus, de forma que se puede ahorrar tiempo a la hora de la amplificación de diferentes secuencias de DNA. La **PCR multiplex** tiene múltiples funciones entre ellas, una muy útil para la detección de múltiples agentes infecciosos virales, bacterianos y fúngicos. Es muy importante su uso para la detección de mutaciones o polimorfismos en distintas presentaciones como ARMS-PCR, GAP PCR, entre otras. Su aplicación de manera rutinaria se ve restringida por la necesidad de numerosos protocolos de estandarización y optimación para determinaciones particulares. El objetivo de esta revisión es definir una serie de normas a seguir cuando el

laboratorio clínico necesita estandarizar una PCR multiplex.

Metodología: La revisión de la literatura se realizó a través de búsquedas en la Base de Datos Cochrane y PubMed-MEDLINE, **LitCovid, google académico y las bases de distintas empresas que comercializan tests diagnósticos de este tipo.**

Resultados: se analizaron distintos protocolos de PCR multiplex usados en investigación experimental, en clínica y en kits comerciales.

Conclusión: Se diseñó un protocolo básico para optimizar las reacciones y sumado a ello se detallan distintas herramientas que se pueden usar.

Palabras claves: reacción PCR, multiplex, Alelo específica, estandarización, diseño *primers: software*

>>> INTRODUCCIÓN

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica para amplificar secuencias específicas de moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y para la posterior detección de los amplicones. La PCR revolucionó la genética, el diagnóstico molecular y la ciencia forense, lo que la convirtió en una técnica estándar en biología molecular. La reacción de PCR es sencilla de configurar, económica y poco exigente, y el único requisito es tener conocimiento de las secuencias de nucle-

ótidos en la secuencia target. Además de su simplicidad, la PCR es robusta, rápida, flexible, económica y sensible.

Desde su desarrollo inicial a principios de la década de 1980^(1,2,3) la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) básica se ha adaptado a múltiples variantes; una de estas variantes es la PCR multiplex.

En la PCR multiplex se amplifican n secuencias target, en donde $n > 1$. Cuando mayor es el número de amplicones menor es el rendimiento de los productos amplificados. Se pueden usar hasta 8 pares de cebadores simultáneamente antes de que el rendimiento de los productos amplificados. La formación de productos espurios (dímeros de cebadores) pueden evitarse mediante el diseño de cebadores y ajustando la relación cebador/ADN genómico. Esta técnica se desarrolló inicialmente para el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne y actualmente se usa para detectar patógenos bacterianos y virales, mutaciones y polimorfismos clínicamente significativos. Además, se la utiliza como control de calidad para comparar la temperatura y determinar el rendimiento de las reacciones en distintos termocicladores^(4,5,6,7).

El objetivo de esta revisión es analizar todos los parámetros que afectan la reacción en la PCR multiplex. Así mismo proponemos un algoritmo que podría ser útil cuando el laboratorio

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
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



clínico se propone estandarizar una PCR multiplex de utilidad en el laboratorio clínico.

A-OPTIMIZACIÓN DE LOS COMPONENTES DE UNA REACCIÓN MULTIPLEX

1-Polimerasa termoestable

Las enzimas ADN polimerasa tienen importantes actividades que le permiten cumplir distintas funciones. Las más importantes son (Tabla 1):

-Actividad polimerasa 5'3': la adición de un nuevo nucleótido en el extremo 3' de una hebra, determinara principalmente la velocidad de una enzima.

-Actividad de exonucleasa 5'3': la polimerasa es capaz de escindir nucleótidos en la dirección de la polimerización (extremo 5'), lo que le permite realizar la reparación del ADN. Esta actividad también se usa para eliminar las sondas unidas cuando

se sintetiza la cadena complementaria.

-Actividad de exonucleasa 3'5': la polimerasa es capaz de escindir nucleótidos que se acaban de introducir y corregir errores en el extremo 3' de una molécula, lo que determinaría la precisión (o actividad correctora) de una enzima.

-Desplazamiento de cadena: la polimerasa es capaz de desplazar el ADN corriente abajo que se encuentra durante la síntesis. Si la polimerasa también tiene actividad de exonucleasa 5'→3', el ADN desplazado se destruye; si no se mantiene intacto.

-Tolerancia dU: la polimerasa puede usar plantillas que contienen uracilo o puede usar dUTP durante la polimerización. La adición de uracilo es una técnica común para prevenir la contaminación cruzada.

-Extremos resultantes: la polimerasa puede generar extremos romos o salientes de adenina. Esto es

TABLA Nº1: Características de las distintas ADN polimerasas

DNA Polimerasa	Origen	Actividad exonucleasa	Actividad TT Producto final	E	Frecuencia errores (Fidelidad)	Procesividad	Velocidad de extensión	Uso
Taq pol estándar	<i>Thermus aquaticus</i>	5'→3'	(+) 3'A	88%	1error/2x10 ⁴ pb incorporadas	2Kb/min	75 nt/seg	^(a) No se pueden usar para amplificar fragmentos para clonación y expresión, o para estudios de mutagénesis.
Taq pol HOT-STAR	<i>Thermus aquaticus</i> +(modificación química o Ac)	5'→3'	(+) 3'A	88%	1error/2x10 ⁴ pb incorporadas	2Kb/min	75 nt/seg	Usar para cantidad escasa de ADN o en la PCR multiplex. Idem ^(a)
Tli Pol	<i>Thermococcus litoralis</i>	3'→5' correctora	(-) Romos	70%	1error/4x10 ⁵ pb incorporadas	1Kb/min	67 nt/seg	
Pfu Pol	<i>Pyrococcus furiosus</i>	3'→5' correctora	(-) Romos	60%	1error/7x10 ⁷ pb incorporadas	0.5Kb/min	ND	
HOT-STAR+ HI FI	Platinum II Taq Hot-Start	5'→3'	(+) 3'A			15 seg/Kb		

E: eficiencia; ND: no determinado; TT: transferasa terminal;

bioars



Estrategias modernas en el diagnóstico

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



relevante para aplicaciones posteriores como la clonación.

En las PCR las ADN polimerasas deben tolerar ciclos de alta temperatura sin comprometer su actividad. Las 4 propiedades más importantes para elegir una ADN polimerasas son: especificidad, termoestabilidad, fidelidad, procesividad, velocidad o tasa de extensión y eficiencia⁽⁸⁾. La especificidad de la enzima garantiza que los productos de PCR deseados se obtengan con altos rendimientos y así minimizan los productos no deseados (de fondo). La termoestabilidad es el tiempo que la ADN polimerasa puede tolerar las altas temperaturas requeridas para condiciones específicas de ciclo de PCR y seguir funcionando de la mejor manera y la fidelidad está asociada a la presencia de la actividad correctora. La procesividad indica cuántos nucleótidos puede incorporar la ADN polimerasa durante la síntesis de la nueva hebra, antes de disociarse lo cual está ligado a la velocidad de síntesis de ADN o tasa de extensión de la nueva hebra. La eficiencia es la capacidad de la polimerasa de trabajar con muestras difíciles o con elevado porcentaje de GC. Así, por ejemplo, las polimerasas con elevada procesividad pueden amplificar secuencias con alto contenido de GC (sin potenciadores), muestras comunes con inhibidores de PCR (heparina) y secuencias de distintos tamaños y las de alta fidelidad proporcionan precisión en la replicación de secuencias y son adecuadas para secuenciar y clonar, Tabla 1. La combinación de sus propiedades con sus actividades ha producido distintos grupos de ADN polimerasas, que por su importancia en la aplicación clínica se resumen en: termoestables estándar, Hot-Star, de alta fidelidad (Hi-Fi) y polimerasa para amplificación de amplicones grandes.

La ADN polimerasa HotStarTaq se proporciona en un estado inactivo, sin actividad polimerasa a temperatura ambiente. Esto evita la formación de productos inespecíficos y dímeros de cebadores durante la configuración de la reacción y el primer paso de desnaturalización, lo que conduce a una especificidad de PCR excepcionalmente alta.

La ADN polimerasa HotStarTaq se activa

fácilmente mediante un paso de incubación de 15 minutos a 95 °C, que es fácil de incorporar a los programas de ciclado existentes. El inicio en caliente permite que las reacciones se configuren a temperatura ambiente, lo que hace que la configuración sea rápida y conveniente.

2-Primers

Concentración. La concentración de *primers* en una mezcla de reacción que debe ser ajustada para cada par de primers, ya que pueden tener eficiencias de amplificación variables⁽⁹⁾. Debido a esto, en muchas ocasiones, un producto de amplificación puede observarse bien definido mientras que otros apenas pueden visualizarse e incluso en algunos casos no se observa el amplificación. Además, algunos primers poseen un porcentaje de amplificación muy alto (eficiencia) y como resultado las plantillas pueden saturarse en fase de meseta, consumiendo componentes de reacción y distorsionando los tiempos de alineamiento y extensión⁽¹⁰⁾.

En una reacción de PCR multiplex se ponen inicialmente concentraciones equimolares de cada par de primers (0,1 a 0,5 mM). Si se obtienen productos de amplificación variable (amplicones apenas visibles y otros marcados) se recomienda que la concentración de cebador debe ser de 0,3 a 0,5 mM para un ADN con bajo número de copias o alta complejidad de ADN y para un target con alto número de copias o ADN de baja complejidad, la concentración de cebadores debe ser de 0,04 a 0,4 mM⁽¹¹⁾.

Para cada reacción de PCR multiplex se deben buscar los mejores ajustes en las concentraciones de *primers*, que permitan obtener productos de amplificación nítidos, sin perder la especificidad y sin causar alguna interferencia en el resto de la reacción^(12,13).

Calidad. La calidad de los *primers* es un factor crucial para el éxito de la PCR multiplex. Los problemas encontrados en la PCR multiplex se deben con frecuencia al uso de concentraciones de cebador incorrectas o cebadores de baja calidad. Se recomienda utilizar cebadores desalinizados o

purificados, por ejemplo, mediante HPLC, y disueltos en buffer TE (10 mM Tris·Cl, 1 mM EDTA, pH 8,0) para obtener una solución madre de 50 o 100 μ M (Tabla 2).

Tabla 2

Tabla 2 : Preparación de Mix de Primers 10X*		
Preparación stock de primers	50 μ M (50 pM/ μ l)	100 μ M (100 pM/ μ l)
Volumen de cada Primer	20 μ l	10 μ l
Buffer TE csp	500 μ l	500 μ l

*: Contienen una concentración de cada primer de 2 μ M. Alicuotar y congelar

-La cantidad y/o concentración dada después de la disolución de los cebadores suministrados comercialmente es a menudo una aproximación. Se recomienda cuantificarlos. La conversión espectrofotométrica para primers: 1 unidad A_{260} (1 OD) = 20–30 μ g/ml

La concentración se puede obtener del

coeficiente de extinción molar (ϵ_{260}) y A_{260} (OD)

A_{260} (DO) = ϵ_{260} x concentración molar del cebador.

Si el valor de ϵ_{260} no se proporciona en la hoja de datos de solicitud de los primers, se puede calcular a partir de la secuencia del cebador utilizando la siguiente fórmula:

$\epsilon_{260} = 0.89 \times [(nA \times 15,480) + (nC \times 7340) + (nG \times 11,760) + (nT \times 8850)]$ donde n = número de bases respectivas.

3-Diseño de cebadores para PCR multiplex: Un requisito previo para el éxito de la PCR múltiplex es el diseño de pares de cebadores óptimos.

-Los cebadores para la PCR multiplex deben tener una longitud de 21 a 30 nucleótidos.



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   

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

administracion@glyms.com

-Los cebadores para la PCR multiplex deben tener un contenido de GC del 40 al 60 %.

La probabilidad de que un cebador tenga más de un sitio de unión específico dentro de un genoma es significativamente menor para los cebadores más largos. Además, los cebadores más largos permiten la hibridación a temperaturas ligeramente más altas donde la actividad de la ADN polimerasa Taq es mayor.

-La temperatura de fusión o de *melting* (T_m) de los cebadores utilizados para la PCR multiplex debe ser de al menos 60°C. Para obtener resultados óptimos se recomienda utilizar pares de cebadores con una T_m de ≥ 68 °C. Por encima de 68 °C, las diferencias en los valores de T_m de diferentes pares de cebadores no suelen afectar al rendimiento. La T_m se puede calcular utilizando la siguiente fórmula: $T_m = 2^\circ\text{C} \times (\text{número de } [A+T]) + 4^\circ\text{C} \times (\text{número de } [G+C])$.

-Siempre que sea posible, se debe diseñar pares de cebadores con valores de T_m similares. La funcionalidad y la especificidad de todos los pares de cebadores deben comprobarse en reacciones individuales antes de combinarlos en un ensayo de PCR multiplex.

4-Temperatura de *annealing* (T_a) es crítica. Si la temperatura de hibridación es demasiado alta, los cebadores de oligonucleótidos hibridan mal, si es que lo hacen, con la plantilla y el rendimiento de ADN amplificado es muy bajo. Si la temperatura de hibridación es demasiado baja, puede ocurrir la hibridación no específica de los cebadores, lo que resulta en la amplificación de segmentos de ADN no deseados. La hibridación generalmente se realiza entre 3 °C y 5 °C por debajo de la temperatura de fusión calculada a la que los cebadores de oligonucleótidos se disocian de su ADN molde. Existen muchas fórmulas para determinar la temperatura de fusión teórica. Por ello, es recomendable usar el gradiente de temperatura del termociclador para determinar la temperatura de hibridación óptima.

Posteriormente, para determinar las condiciones óptimas de T° de *annealing*, se preparan 3

reacciones idénticas y se colocan en las posiciones del bloque que corresponden a las temperaturas de 57, 60 y 63°C, Tabla 3.

Tabla 3

Tabla N° 3: Utilización del gradiente de temperatura para obtener la T° de <i>annealing</i> óptima para PCR multiplex	
T_m más baja de todos los primers usados en la multiplex	Rango de T° para el gradiente del termociclador
<60°C	48-60°C
60-65°C	57-60°C
68°C	60-63°C

5- T_m . La temperatura de fusión (T_m , *temperature melting*) es la temperatura a la que el 50% del cebador y su secuencia complementaria forman un dúplex, y se puede calcular de varias maneras. El método más simple para estimar la T_m del cebador es por el número de nucleótidos presentes en el oligo de ADN, usando la fórmula: $T_m = 4(G + C) + 2(A + T)$. Depende directamente de la longitud y composición de la molécula de ADN. Una hebra más larga y un mayor contenido de guanina-citosina (GC) son favorables para una temperatura de fusión más alta.

La temperatura de fusión es un factor extremadamente importante en PCR, porque con un valor alejado de la temperatura ideal se pueden generar resultados indeseables, como la baja tasa de replicación. Es importante que las T_m de los primers sean lo más parecidas entre sí.

6-Programas para diseño en PCR multiplex

MultiPLX: Existen en la web numerosos programas para el diseño de primers para PCR multiplex. Estos programas ayudan a evaluar diferentes características de los pares de primers (composición de bases, longitud, estructuras complementarias, alineación y elegir el par más apropiado para utilizar en la reacción. Algunos de estos programas son gratuitos, mientras que otros son pagos. Con el programa de diseño de primers se verifican los valores de energía libre de Gibbs (ΔG) para ⁽¹⁾ los dúplex entre los cebadores y sus sitios de unión en los targets y ⁽²⁾ las estructuras secundarias prevista para cada oligonucleótido.

Para el uso de PCR multiplex se aconseja el uso de MultiPLX.

MultiPLX, es un nuevo programa para la agrupación automática de cebadores de PCR. Puede utilizar muchos parámetros diferentes para estimar la compatibilidad de los cebadores, como las interacciones de cebadores entre sí y las interacciones entre cebadores y productos, la diferencia en las temperaturas de fusión, la diferencia en la longitud del producto y el riesgo de generar productos alternativos a partir de la plantilla. Además, tiene la capacidad de realizar una agrupación automática de un gran número (miles) de pares de cebadores^(14,15,16).

a-Secuencia. Al diseñar cebadores para PCR multiplex, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

-Evitar la complementariedad de 2 o 3 bases en los extremos 3' de los pares de cebadores para reducir formación de primer-dímero.

-Evitar los mal-alineamientos del extremo 3' del cebador y la secuencia de la plantilla target.

-Evitar tramos de tres o más G y/o C en el extremo 3'.

-Evitar secuencias complementarias dentro de los cebadores y entre pares de cebadores.

b- Composición de bases: El porcentaje de GC que deben tener los *primers* debe asegurar la unión estable entre el primer y el ADN templado. El contenido en G + C debe ser aproximadamente del 50%. La relación máxima de purinas/pirimidinas será 60/40. Se recomienda que en los extremos las últimas bases sean G o C⁽¹⁷⁾. Lo ideal es que el extremo 5' se estabilice con 1 o 2 bases G/C y el extremo 3' con no más de una base G/C; ya que esta composición asegura la unión correcta del primer al molde en el extremo 3', lo que aumenta la

DENGUE

Dengue Ag NS1

OnSite® Dengue Ag Rapid Test kit x 30 det.

Controles Ag NS1

Positiva Dengue Ag External Control Negativo y Positivo x 5 ml

Dengue IgG

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

Dengue IgG/IgM

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

Dengue Ag NS1-IgG/IgM

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



CROMOION
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

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

eficiencia de la reacción. Sin embargo, cuando en el extremo 3' hay 3 o más G/C se puede unir establemente a casi cualquier secuencia con tres G/C. Además, se deben evitar los tramos de polipurinas o polipirimidinas ya que producen uniones débiles o fuertes, que pueden separar el complejo primer-templado en esa zona o producir una hibridación no específica, respectivamente.

c- Longitud: es una característica fundamental para la unión al templado con especificidad. La longitud ideal es de 18 a 24 nt⁽¹⁾. Longitudes muy largas aumentan la temperatura de *melting* de los *primers* y por lo tanto influyen en la temperatura de *annealing*. Cuando esta última es muy baja hay inespecificidad, y si es muy alta hay bajo rendimiento o no amplificación. Por lo anteriormente expuesto, la longitud del primer es un parámetro importante que debe analizarse con detenimiento para lograr un buen apareamiento con el templado y obtener una óptima especificidad.

d- Estructuras complementarias: *hairpin*, *self-dimer*, *dimer* (Secuencias complementarias dentro del mismo primer y entre primer)

Secuencias complementarias entre *primers*. Cuando existe una complementariedad *intra-primer* con más de 3 pb, el primer se pliega sobre sí mismo en una estructura doble cadena interfiriendo con el *annealing* al ADN templado. Otra de las estructuras que se pueden formar son los dímeros, por complementariedad inter-primer; esto disminuye la formación de producto por competencia.

Para analizar las posibles interacciones primer-primer, se pueden utilizar programas informáticos tal como “*Oligo Analyzer*”, en el cual se puede observar cuantas estructuras de este tipo se forman, cual es la temperatura a la cual se forman, etc.

7-dNTPs

La concentración de dNTP debe variar según el tamaño de la secuencia target a amplificar. En una PCR multiplex las concentraciones de dNTP pueden incrementarse en forma gradual de

50 a 1200 mM cada uno. Los mejores resultados fueron a 200 y 400 mM de cada dNTP, valores por encima de los cuales la amplificación se inhibe rápidamente. Se permite una concentración más baja de dNTP (50 mM) pero se obtiene menor cantidad de productos. En contraste, un aumento de las concentraciones de dNTP puede inhibir rápidamente la PCR, ya que estos unen magnesio^(12,13).

A pesar de lo anteriormente mencionado, recientemente se ha propuesto el uso de dNTPs de inicio en caliente, que contienen un grupo protector 3'-tetrahidrofurano (THF) termolábil que se libera a altas temperaturas de PCR. Su uso bloquea la extensión del cebador a las temperaturas iniciales de trabajo más bajas, lo que reduce la acumulación de artefactos fuera del objetivo durante la PCR. A temperaturas de inicio en caliente (~95 °C), se libera el grupo protector 3'-THF, lo que produce un sustrato de dNTP estándar adecuado para la incorporación de la polimerasa de ADN. La aplicación de estos dNTP mejora la eficiencia, la sensibilidad y la especificidad en la PCR multiplex⁽¹³⁾.

Varios fabricantes (Roche, QIAGEN, GE Healthcare Life Sciences) venden dNTP que han sido purificados mediante HPLC de alta resolución (HR-HPLC) y están hechos específicamente para su uso como sustratos en PCR. Estos dNTP están libres de tetrafosfatos y pirofosfatos que pueden inhibir las PCR. Las soluciones madre de dNTP son sensibles a la congelación y descongelación. Después de algunos ciclos de congelación y descongelación, la eficiencia de las PCR comienza a disminuir. Para evitar problemas, las existencias de dNTP (100–200 mM), ya sean caseros o comprados, deben almacenarse a -20 °C en alícuotas pequeñas (2–5 µL) en recipientes de 10 mM Tris (pH 8,0) que debe desecharse tras el segundo ciclo de congelación-descongelación. El almacenamiento en H₂O no tamponada puede promover la hidrólisis ácida de los dNTPs. Durante el almacenamiento a largo plazo a -20°C, pequeñas cantidades de agua se evaporan y luego se congelan en las paredes del vial. Para minimizar los cambios en la concentración, los viales que contienen soluciones de dNTP deben centrifugarse durante unos



¡NUEVO LANZAMIENTO!

STANDARD F H. pylori Ag FIA

INTRODUCCIÓN

STANDARD F H. pylori Ag FIA se basa en tecnología de inmunofluorescencia junto al analizador STANDARD F, para medir el antígeno H. pylori en muestras de heces humanas.



CARACTERÍSTICAS

- ✓ Tecnología FIA: sistema POC (Point of care) con lectura automatizada por fluorescencia y obtención de valor de índice como resultado.
- ✓ Automatización: F2400 (70 test/h) para instituciones con alta demanda y F200 (portátil) para procesar de a una muestra.
- ✓ El kit contiene todo lo necesario para la toma de muestra y el procesamiento.
- ✓ Sensibilidad 100% (5/5) - Especificidad 100% (150/150)
- ✓ Tiempo de prueba: 10 minutos
- ✓ Almacenamiento: 2-30°C

INTERPRETACIÓN DE RESULTADO

Resultado	Valor límite COI (del inglés Cutoff index)	Interpretación
Positivo	COI \geq 1,0	Positivo para H. Pylori Ag
Negativo	COI $<$ 1,0	Negativo para H. Pylori Ag
Inválido	No se muestra el valor COI	Se debe repetir la prueba con un nuevo dispositivo de prueba

PRESENTACIÓN

Cat. No.	Producto	Temperatura de almacenamiento	Kit de prueba
10HPY10D	STANDARD F H. pylori Ag FIA	20-30° C / 36-86° F	25 T/equipo

segundos en una microcentrífuga después de descongelarlos.

8-Cationes divalente: Concentración de $MgCl_2$

Algunas empresas (p. ej., *Life Technologies*, *Sigma-Aldrich*, *Roche* y *Alliance Bio*) venden kits de optimización de tampones para PCR que contienen varias formulaciones de tampones que permiten a los investigadores determinar las condiciones de reacción óptimas para combinaciones particulares de cebador-plantilla. Una vez que se han identificado estas condiciones, el mejor tampón se puede comprar en volumen o ensamblar en el laboratorio. Alternativamente, la optimización se puede lograr comparando el rendimiento obtenido de una serie de 10 PCR que contienen concentraciones de Mg^{2+} que oscilan entre 0,5 y 5,0 mM, en incrementos de 0,5 mM.

Balance dNTP/ $MgCl_2$: los dNTP se unen a Mg^{2+} , la concentración de ambos está estrechamente relacionada. Un aumento en la concentración de los dNTP puede inhibir rápidamente la PCR, ya que no queda magnesio libre para que la enzima funcione. Por otra parte, la concentración excesiva de magnesio estabiliza la doble cadena de ADN y evita la desnaturalización completa del mismo, lo que reduce el rendimiento. Además, puede estabilizar la unión de los *primers* en sitios incorrectos, con lo cual disminuye la especificidad. Se ha visto que combinando varias cantidades de dNTP y $MgCl_2$, se encontró que 200 mM de cada dNTP funcionan bien en 1,5–2 mM de $MgCl_2$. El umbral para la reacción fue aproximadamente de 0,5 a 1 mM de $MgCl_2$ sobre la concentración total de dNTP, con amplificación por PCR reducida por debajo de esta concentración de $MgCl_2$ ⁽⁶⁾.

9-Concentración de Buffer

Los buffers para ser usados en PCR Multiplex facilitan la amplificación de múltiples productos de PCR y presentan una equilibrada concentración de sales y aditivos para garantizar eficiencias comparables para la hibridación y extensión de todos los cebadores en la reacción ⁽¹⁸⁾.

10-Templado (ADN genómico)

El genoma haploide humano tiene $3,3 \times 10^9 nt = 4,7 \times 10^7 pM/g = 2,8 \times 10^5$ moléculas/g. Tanto la calidad como la cantidad de la plantilla inicial de ácido nucleico afectan la PCR, en particular, la sensibilidad y la eficiencia de las amplificaciones. La eficiencia de hibridación de los cebadores con la plantilla es un factor importante en la PCR. Debido a la naturaleza termodinámica de la reacción, la relación cebador: plantilla influye fuertemente en la especificidad y eficiencia de la PCR y debe optimizarse empíricamente. Si se usa muy poca ADN genómico, es posible que los cebadores no puedan encontrar sus secuencias complementarias. Por el contrario, si es demasiada cantidad puede conducir a un aumento de los eventos de cebador incorrecto.

11-Uso de Aditivos

Son muy usados en las PCR multiplex y afectan distintos parámetros ⁽¹⁹⁻²⁶⁾. Se clasifican en:

Aditivos que afectan la T_m y la estabilidad

-Sulfato de amonio

Se ha demostrado que el sulfato de amonio $(NH_4)_2SO_4$ aumenta la eficiencia y la especificidad de la PCR en concentraciones de entre 15 y 30 mM, cuando se usa en lugar de KCl, o cuando se usa a una concentración de 10 mM junto con una concentración reducida de KCl de 10 mM. Parece funcionar al desestabilizar los enlaces de hidrógeno entre los nucleótidos, reduciendo efectivamente la T_m de una manera que pueda favorecer la hibridación específica sobre la inespecífica.

-CTMA o cloruro de tetrametilamonio a una concentración de 60 mM, aumenta tanto el rendimiento como la especificidad al aumentar la estabilidad de la unión AT, aparentemente al acercar la energía de unión a la de los enlaces GC.

Aditivos para resolver las estructuras secundarias

-Formamida: la formamida en una concentración de 1-5 % aumenta la especificidad cuando se amplifica en regiones ricas en GC lo cual interfiere con la formación de enlaces de hidrógeno entre las

dos hebras de ADN.

-Betaína: fue descubierta en la remolacha y es un análogo de aminoácido con cargas positivas y negativas cercanas al pH neutro. Reduce la formación de estructuras secundarias al disminuir la T_m de las regiones ricas en GC. Se utiliza a una concentración de 0,5 M a 1,0 M.

-Dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración de 1-10 % actúa interrumpiendo el *re-annealing* inter e intrahebra en regiones ricas en GC. El cual se une a los surcos mayor y menor del ADN y desestabiliza la doble hélice; también proporciona estabilidad térmica contra la depuración.

-EcoSSB: es una proteína de unión monocatenaria derivada de *E. coli*. Esta proteína debe ser agregada en cantidades de 0,7 a 1,5 ug por reacción, se cree que aumenta la procesividad de Taq polime-

rasa y/o la fusión de estructura secundaria, aumentando la eficiencia al amplificar secuencias difíciles.

-Proteína del gen 32 del fago T4 es una proteína de unión monocatenaria, pero esta se deriva del bacteriófago T4. Esta proteína puede aumentar la eficiencia en reacciones difíciles de RT-PCR cuando se agrega a una concentración de 150 ng/ μ L.

-7-deaza-2'-desoxiguanosina (deaza-dGTP): es un recurso que se usa cuando se amplifica ADN de baja calidad. Se reemplaza dGTP con 7-deaza-2'-desoxiguanosina en la misma concentración. Así se puede aumentar el rendimiento cuando se amplifica en regiones ricas en GC.

Estabilizadores Taq polimerasa

-BSA: el uso de BSA en concentraciones de 10 a 100 ug/ml una péptidos y sacáridos que puedan inhibir

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



la polimerasa y puede reducir su adsorción en el tubo de reacción.

-Detergentes: Tween-20, Tritón X-100 o NP-40 pueden ser seguros en concentraciones de hasta el 0,5%.

-Glicerol: El glicerol adicional a una concentración entre el 5 y el 20 % puede aumentar los rendimientos y permitir la amplificación de amplicones más largos, posiblemente aumentando la estabilidad térmica de la polimerasa y reduciendo la T_m de los primers.

Agente(s) de aglomeramiento

-El Polietilenglicol (PEG) ocupa un volumen en la mezcla de reacción, aumentando la concentración efectiva de todos los demás reactivos. El aumento efectivo de oligos en particular aumentará, a su vez su T_m y promoverá la interacción. Se utiliza PEG-6000 a una concentración del 5 al 15%.

B-PROTOCOLOS PARA PCR MULTIPLEX

Inicialmente tenemos dos opciones: PCR multiplex estándar y multiplex con secuencias ricas en GC ($\geq 65\%$ de contenido de GC).

Protocolo 1: PCR multiplex estándar

Este protocolo está optimizado para todas las aplicaciones de PCR multiplex estándar, tabla 4.

Tabla IV

Tabla N°4 : Protocolo Universal de ciclado para PCR multiplex			
Paso	Tiempo	Temperatura	
Paso Inicial	15 minutos	95°C	Activación Taq Hot-Star
Ciclado			
Desnaturalización	30s	94°C	
Annealing	90s	57-63°C	Si no puede hacerse el gradiente, comenzar con 60°C
Extensión	90s	72°C	Depende de la procesividad de la enzima
Ciclos	30-35		

-Al utilizar un sistema de PCR multiplex ya establecido, se debe utilizar la temperatura de hibridación previamente establecida, en combinación con las condiciones de ciclo especificadas en este protocolo.

-El tiempo de *annealing* debe ser de 90 segundos.

-Utilizar concentraciones iguales (0,2 μM) de todos los cebadores.

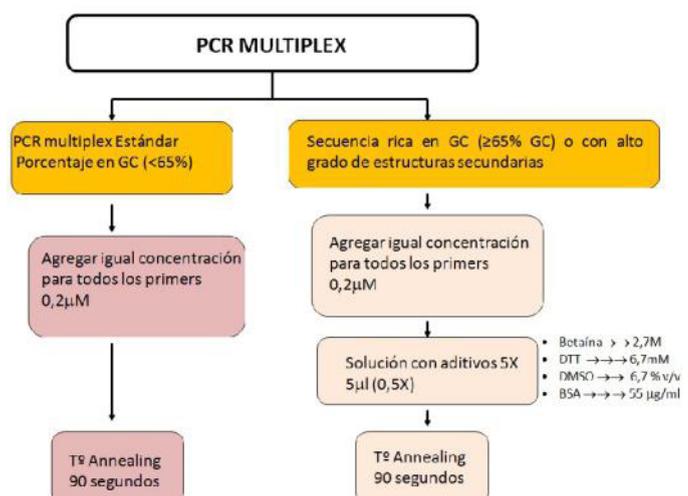
-La PCR debe comenzar con un paso de activación de 15 minutos a 95 °C para activar Polimerasa de ADN HotStar.

-Comenzar con una concentración inicial de Mg^{2+} de 3 mM.

Protocolo 2: PCR multiplex para secuencias complicadas

Se utiliza este protocolo para los sistemas de PCR ricos en GC ($\geq 65\%$ de contenido de GC) o que tengan un alto grado de estructura secundaria. El uso de aditivos cambia el comportamiento de fusión del ADN. En la Figura 1, podemos observar los pasos a seguir en una PCR multiplex. La elección de uno u otro camino va a depender de las características de la secuencia a amplificar. Si tiene un porcentaje de GC menor de 65% o si la secuencia tiene una concentración de GC igual o mayor del 65%. En este caso se utilizan distintos aditivos en la concentración indicada.

Figura 1





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

APLICACIONES CLÍNICAS

Algunas de las actuales aplicaciones en bioquímica clínica incluyen su uso como diagnóstico microbiológico y en enfermedades genéticas. En las últimas décadas, los métodos moleculares, entre los cuales se encuentra la PCR multiplex han brindado ayuda adicional para reconocer los patógenos etiológicos de la meningitis. Se ha demostrado que las herramientas moleculares son rápidas, baratas y eficientes para identificar diferentes microorganismos, como bacterias, virus u hongos. Con respecto a la meningitis bacteriana, se ha informado que los métodos de diagnóstico molecular pueden ser sensibles y específicos para diferentes organismos y pueden ser aplicados para detectar patógenos en muestras de sangre o LCR de pacientes en los que los cultivos permanecen negativos o que fueron pretratados con antimicrobianos⁽²⁷⁻³⁰⁾. En adultos se ha usado para la diferenciación rápida de micobacterias no tuberculosas de *M.tuberculosis*⁽³¹⁾. Además, una de las grandes ventajas de la PCR multiplex es el uso de un pequeño volumen de muestra clínica para el ensayo molecular de varios patógenos simultáneamente. Se la utiliza para el diagnóstico de infecciones respiratorias virales⁽³²⁾, para el diagnóstico de protozoos intestinales⁽³³⁾, para vaginosis⁽³⁴⁾; en otitis por microorganismos⁽³⁵⁾, para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*⁽³⁶⁾ y diagnóstico prenatal⁽³⁷⁾. Liu y col (2020) desarrolló una multiplex para detectar los genes mcr para detectar la resistencia a la colistina mediada por plásmidos⁽³⁸⁾ y Wang y col. (2015) una multiplex gap-PCR para detectar deleciones en el gen de globina causantes de -talasemia⁽³⁹⁾.

>>> AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el soporte de Ciencia y Técnica Universidad Nacional de San Luis (UNSL)(PROICO 2-2318).

CBGA tiene una beca EVC-CIN (Resolución CE N° 1612/21).

>>> REFERENCIAS

1-Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. 1985. Enzymatic amplification of β -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia.

2-Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. 1988. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase.

3-Mullis KB, Faloona FA. 1987. Síntesis específica de ADN in vitro a través de una reacción en cadena catalizada por polimerasa. *Métodos Enzymol* 155: 335-350

4-Yang I, Kim YH, Byun JY, Park SR. Use of multiplex polymerase chain reactions to indicate the accuracy of the annealing temperature of thermal cycling. *Anal Biochem*. 2005;338(2):192-200. doi:10.1016/j.ab.2004.09.035

5-Sanders R, Mason DJ, Foy CA, Huggett JF. Considerations for accurate gene expression measurement by reverse transcription quantitative PCR when analysing clinical samples. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(26):6471-6483. doi:10.1007/s00216-014-7857-x

6-Kim YH, Yang I, Bae YS, Park SR. Performance evaluation of thermal cyclers for PCR in a rapid cycling condition. *Biotechniques*. 2008;44(4):. doi:10.2144/000112705

7-Nasser, G.A., Abdel-Mawgood, A.L., Abouelsoud, A.A. et al. New cost effective design of PCR heating cyclers system using Peltier plate without the conventional heating block. *J Mech Sci Technol* 35, 3259-3268 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12206-021-0646-5>.

8- Nikoomanzar A, Chim N, Yik EJ, Chapat JC. Engineering polymerases for applications in synthetic biology. *Q Rev Biophys*. 2020;53:e8. Published 2020 Jul 27. doi:10.1017/S0033583520000050

9- Sint D, Raso L, Traugott M. Advances in multiplex PCR: balancing primer efficiencies and improving detection success. *Methods Ecol Evol*. 2012;3(5):898-905. doi:10.1111/j.2041-210X.2012.00215.x

10-Bolivar, A. M., Rojas, A., & Lugo, P. G. (2014). PCR y PCR-Múltiple: parámetros críticos y protocolo de estandarización. *Avances en biomedicina*, 3(1), 25-33.

11-Markoulatos P, Sifakos N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *J Clin Lab Anal*. 2002;16(1):47-51. doi:10.1002/jcla.2058

12-Henegariu O, Heerema NA, Dlouhy SR, Vance GH, Vogt PH. Multiplex PCR: critical parameters and step-by-step protocol. *Biotechniques*. 1997;23(3):504-511. doi:10.2144/97233rr01

13-Le, T., Ashrafi, E. H., Paul, N. (2009). Enhancing multiplex PCR efficiency using Hot Start dNTPs. *BioTechniques*, 47(5), 972-973.

14-Guo J, Starr D, Guo H. Classification and review of free PCR primer design software. *Bioinformatics*. 2021;36(22-23):5263-5268. doi:10.1093/bioinformatics/btaa910

15-Kaplinski L, Remm M. MultiPLX: automatic grouping and evaluation of PCR primers. *Methods Mol Biol*. 2015;1275:127-142. doi:10.1007/978-1-4939-2365-6_9

16- Kaplinski L, Andreson R, Puurand T, Remm M. MultiPLX: automatic grouping and evaluation of PCR primers. *Bioinformatics*. 2005;21(8):1701-1702. doi:10.1093/bioinformatics/bti219

17-Mas, E., Poza, J., Ciriza, J., Zaragoza, P., Osta, R., & Rodellar, C. (2016). Fundamento de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). *Revista AquaTIC*, 139-258.

18- Engel, H., Kuppers, C., & Loffert, D. (2003). Highly efficient multiplex PCR using novel reaction chemistry. *Qiagen News*, 2, 41-43.

19-Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, John R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *J Appl Microbiol*. 2012;113(5):1014-1026. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05384.x

20-Jung A, Ruckert S, Frank P, Brabletz T, Kirchner T. 7-Deaza-2'-deoxyguanosine allows PCR and sequencing reactions from CpG islands. *Mol Pathol*. 2002;55(1):55-57. doi:10.1136/mp.55.1.55

21-Frey UH, Bachmann HS, Peters J, Siffert W. PCR-amplification of GC-rich regions: 'slowdown PCR'. *Nat Protoc*. 2008;3(8):1312-1317. doi:10.1038/nprot.2008.112

22-Karunanathie H, Kee PS, Ng SF, Kennedy MA, Chua EW. PCR enhancers: Types, mechanisms, and applications in long-range PCR. *Biochimie*. 2022;197:130-143. doi:10.1016/j.biochi.2022.02.009

23-Green MR, Sambrook J. Polymerase Chain Reaction (PCR) Amplification of GC-Rich Templates. *Cold Spring Harb Protoc*. 2019;2019(2):10.1101/pdb.prot095141. Published 2019 Feb 1. doi:10.1101/pdb.prot095141

24-Zhu H, Zhang H, Xu Y, Laššáková S, Korabečná M, Neuzil P. PCR past, present and future. *Biotechniques*. 2020;69(4):317-325. doi:10.2144/btn-2020-0057

25-Jensen MA, Fukushima M, Davis RW. DMSO and betaine greatly improve amplification of GC-rich constructs in de novo synthesis. *PLoS One*. 2010;5(6):e11024. Published 2010 Jun 11. doi:10.1371/journal.pone.0011024

26-Chou Q. Minimizing deletion mutagenesis artifact during Taq DNA

polymerase PCR by *E. coli* SSB. *Nucleic Acids Res.* 1992;20(16):4371. doi:10.1093/nar/20.16.4371

27-Kasper DC, Altiok I, Mechtler TP, et al. Molecular detection of late-onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: proof-of-concept. *Neonatology.* 2013;103(4):268-273. doi:10.1159/000346365

28-Molloy, E.J., Wynn, J.L., Bliss, J. et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res* 88, 2–4 (2020). doi:10.1038/s41390-020-0850-5

29-Albuquerque RC, Moreno ACR, Dos Santos SR, Ragazzi SLB, Martinez MB. Multiplex-PCR for diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Microbiol.* 2019;50(2):435-443. doi:10.1007/s42770-019-00055-9

30-Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med.* 2020;14(6):459-479. doi:10.2217/bmm-2019-0333

31-Ahmad S, Mokaddas E. Diversity of Nontuberculous Mycobacteria in Kuwait: Rapid Identification and Differentiation of Mycobacterium Species by Multiplex PCR, INNO-LiPA Mycobacteria v2 Assay and PCR Sequencing of rDNA. *Med Princ Pract.* 2019;28(3):208-215. doi:10.1159/000498910.

32-Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(10):1055-1063. doi:10.1016/j.cmi.2017.11.018

33-Autier B, Belaz S, Razakandrainibe R, Gangneux JP, Robert-Gangneux F. Comparison of three commercial multiplex PCR assays for the diagnosis of intestinal protozoa. Comparaison de trois kits commerciaux de PCR multiplex pour la mise en évidence de protozoaires intestinaux. *Parasite.* 2018;25:48. doi:10.1051/parasite/2018049

34-van der Veer C, van Houdt R, van Dam A, de Vries H, Bruisten S. Accuracy of a commercial multiplex PCR for the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 2018;67(9):1265-1270. doi:10.1099/jmm.0.000792

35-Aboutalebian S, Ahmadikia K, Fakhim H, et al. Direct Detection and Identification of the Most Common Bacteria and Fungi Causing Otitis Externa by a Stepwise Multiplex PCR. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:644060. Published 2021 Mar 25. doi:10.3389/fcimb.2021.644060

36-Trung TT, Minh TA, Anh NT. Value of CIM, CLO Test and Multiplex PCR for the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection Status in Patients with Gastritis and Gastric Ulcer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(11):3497-3503. Published 2019 Nov 1. doi:10.31557/APJCP.2019.20.11.3497

37-Yang X, Ye Y, Fan D, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of thalassemia through multiplex PCR, target capture and next-generation sequencing. *Mol Med Rep.* 2020;22(2):1547-1557. doi:10.3892/mmr.2020.11234

38-Liu J, Zhang Z, Feng Y, et al. Molecular Detection of the *mcr* Genes by Multiplex PCR. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3463-3468. Published 2020 Oct 12. doi:10.2147/IDR.S256320

39- Wang S, Zhang R, Xiang G, et al. Mutation screening for thalassaemia in the Jino ethnic minority population of Yunnan Province, Southwest China. *BMJ Open.* 2015;5(12):e010047. Published 2015 Dec 29. doi:10.1136/bmjopen-2015-010047

LINKS EN LA WEB:

Perfect Match PCR Enhancer (Agilent): <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/600129.pdf>

G C - M e l t (Clontech): https://www.takarabio.com/documents/User%20Manual/PT3316/PT3316-1_112211.pdf

Aditivos: https://openwetware.org/wiki/Berglund:PCR_Additives

AVAN
Tecnologías IVD



H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

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

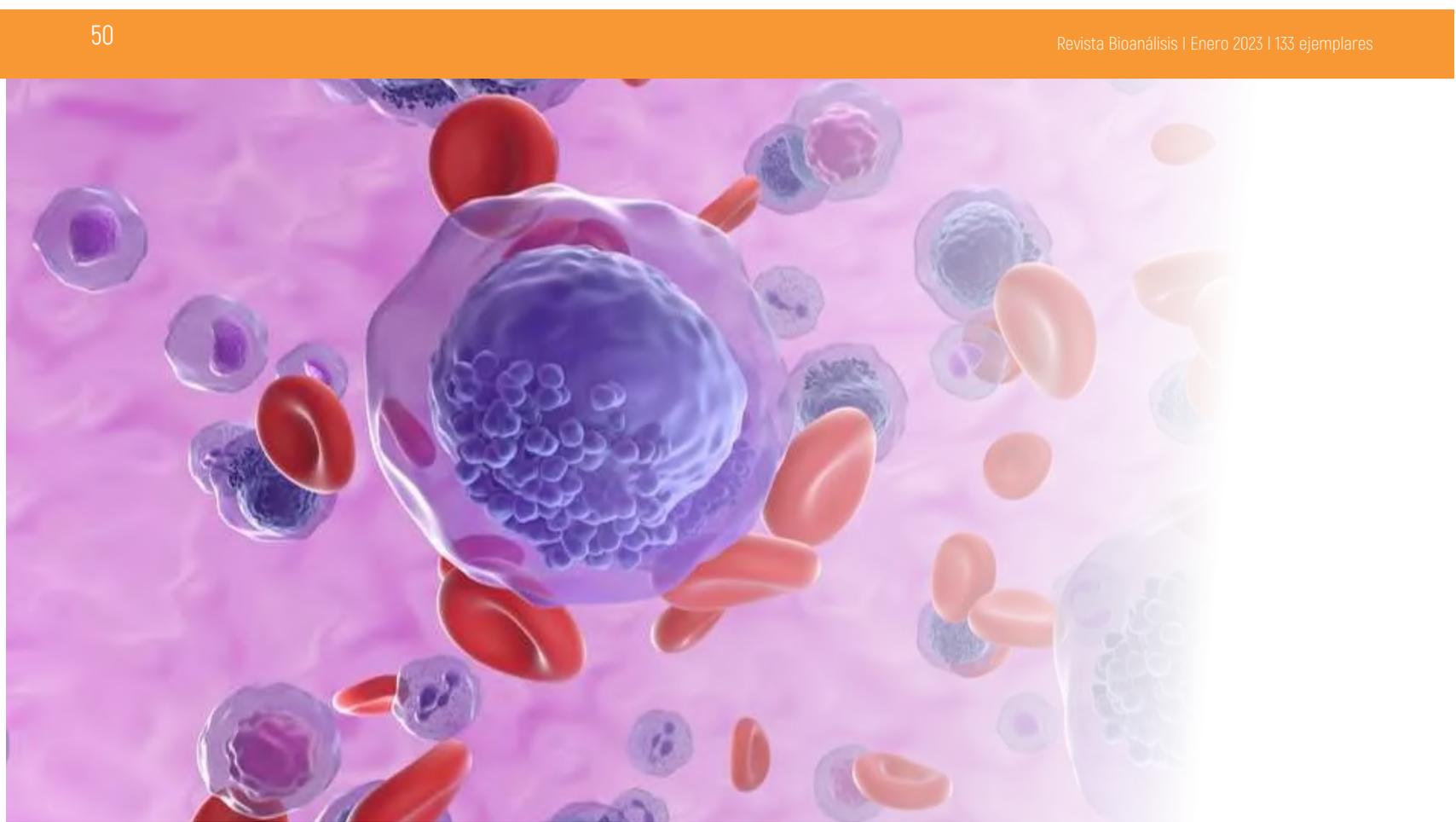
GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

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



Analizadores de GASES EN SANGRE

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



Leucemia linfocítica aguda con infiltración en la piel. Presentación de un caso y revisión de la literatura

>>> Este mes, en nuestra presentación de caso, LLA con manifestaciones cutáneas compatibles con leucemia cutánea

>>> AUTORES

Adrian Isacc Nieto Jiménez¹
1 Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

>>> CORRESPONDENCIA

adrianisacnj@gmail.com

Fuente: Revista Finlay 2022 Vol 12,3.
<https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1123>

>>> RESUMEN

La leucemia cutánea es una patología muy poco frecuente y se puede presentar en diferentes tipos de leucemias asociadas o no a síndromes

genéticos. Es una forma muy poco común de presentación inicial de malignidad. Por sus lesiones inespecíficas en la piel y la similitud con diversas patologías cutáneas representa un gran desafío diagnóstico para el dermatólogo pediátrico. Se presenta el caso de un niño de 5 años con antecedentes de leucemia linfocítica aguda con lesiones papulosas descamativas de aspecto liquenoide diseminados en tegumento cutáneo. Se realizó una biopsia cutánea bajo la sospecha de infiltración a piel o leucemia cutis. Se discutió el caso para llegar a la confirmación diagnóstica de leucemia cutánea. Se inició el tratamiento en el Servicio de Hematología. Esta enfermedad hematológica se manifiesta ocasionalmente en la piel y cuando lo hace es necesario reconocerla para completar su diagnóstico y tratamiento y salvar la vida del paciente afectado como en este caso. El interés de esta presentación radica en que la aparición de

e32



SIMPLE, MODERNO Y CONFIABLE

Analizador para resolver la Velocidad de Eritrosedimentación de forma fácil, segura 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
- » Pantalla touch screen. Sistema operativo Android
- » Conexión a LIS (Host Query)

Consulte con su Asesor Comercial.

Más información: ventas@wiener-lab.com

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

 **Wiener lab.**

www.wiener-lab.com

marketing@wiener-lab.com

lesiones cutáneas, aunque sean inespecíficas, en un paciente con leucemia, debe alertar al equipo médico tratante para su rápido estudio y así orientar la conducta terapéutica y por su baja incidencia de presentación.

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda, lesiones cutáneas, reporte de casos

>>> INTRODUCCIÓN

La leucemia cutánea (LC) es una patología muy poco frecuente y se puede presentar en diferentes tipos de leucemias asociadas o no a síndromes genéticos. Es una forma muy poco común de presentación inicial de malignidad.⁽¹⁾

Conceptualmente se define como la infiltración de la epidermis, dermis y tejido subcutáneo por leucocitos neoplásicos o por sus precursores, lo que resulta en lesiones cutáneas clínicamente identificables.^(1,2)

La LC obedece a la proliferación local de células leucémicas en la piel, sin embargo, se desconoce cómo se produce la migración de esas células.⁽²⁾

Algunos pacientes con trisomía 21 y síndrome de Noonan se encuentran en mayor riesgo de desarrollar LC. Aproximadamente entre un 25 y un 30 % de los recién nacidos con leucemia presentan leucemia cutis.^(2,3)

En general, la LC tiene un pobre pronóstico. La presencia de LC en la leucemia mielóide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA) indica un curso agresivo y de baja sobrevida.

Aproximadamente el 90 % de los pacientes con LC presenta afectación extramedular a otro nivel y un 40 % infiltración meníngea.⁽⁴⁾

Múltiples estudios han demostrado que hasta un 50 % de los pacientes con LMA mielomonocítica y monocítica (M4-M5) desarrollan LC en algún momento de la enfermedad.^(5,6,7)

Las lesiones cutáneas que pueden presentarse asociadas a las leucemias se clasifican en dos grupos: 1) lesiones inespecíficas, también denominadas leucemides y 2) lesiones específicas o

LC.⁽¹⁾

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro y van desde la presencia de petequias y equimosis por trombocitopenia, infecciones asociadas a neutropenia, hasta las dermatosis paraneoplásicas tales como vasculitis, penfigoide ampollar, pioderma gangrenoso.⁽⁶⁾

Para el especialista en dermatología representa un reto el diagnóstico de la LC en el niño, por las lesiones inespecíficas que se pueden presentar como en este caso que inició con lesiones cutáneas de aspecto liquenoide. La biopsia cutánea constituye un pilar indispensable para el diagnóstico certero de la LC.⁽⁴⁾

El empleo de técnicas de inmunohistoquímica y paneles de anticuerpos monoclonales son útiles para caracterizar las células neoplásicas y definir el tipo de leucemia que se presenta.⁽⁵⁾

El tratamiento sistémico con quimioterapia logra la remisión de la enfermedad en médula ósea, pero habitualmente no controla la leucemia cutánea.^(3,4)

Se presenta este reporte con el objetivo de valorar el diagnóstico de leucemia cutánea infantil ante un paciente con lesiones cutáneas inespecíficas y antecedentes de leucemia linfocítica aguda.

El interés de esta presentación radica en que la aparición de lesiones cutáneas, aunque sean inespecíficas, en un paciente con leucemia, debe alertar al equipo médico tratante para su rápido estudio y así orientar la conducta terapéutica. Además, por su baja incidencia de presentación.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta el caso de un niño de 5 años de edad con antecedentes patológicos personales (APP) de leucemia linfocítica aguda en tratamiento actual y con antecedentes patológicos familiares (APF) de padre fallecido por cáncer de pulmón. El paciente fue valorado en el Servicio de Dermatología Pediátrica en la sala de Hematología en junio del 2021 en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara por lesiones cutáneas que al inicio eran de aspecto

liquenoide, predominando a nivel del tronco y cuero cabelludo, acompañado de prurito ocasional. Fue interpretado como posible liquen plano o reacción liquenoide secundario a drogas por el extenso tratamiento que mantenía por su enfermedad de base. Se indicaron cremas esteroideas y antihistamínicos sin mejoría clínica evidente luego de 30 días de su reconsulta en sala.

Al examen físico se observaron lesiones en placa eritematopapulosas no infiltradas, con descamación blanquecina y múltiples máculas residuales a nivel del tronco, con pequeños nódulos con superficie costrosa. (Figura 1).

>> **Figura 1.** Se observan lesiones en placa eritematopapulosas no infiltradas.



Este cuadro cutáneo se extendió a las formándose pápulas con vesículas en su extremidades inferiores y región genital, superficie que

 **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



se rompían y evolucionaban a seropápulas. (Figura 2).

>> **Figura 2.** Lesión tumoral, irregular con predominio de pápulas duras a la palpación localizadas en eritemato descamativas.



Además, aparecieron algunos tumores cara interna del muslo izquierdo y región lateral eritematosos pequeños como el observado en del tronco. (Figura 3).

>> **Figura 3.** Se observaron algunos tumores eritematosos pequeños.



El prurito se incrementó y las lesiones comenzaron a infiltrarse y se diseminaron a cuero cabelludo. (Figura 4).

>> **Figura 4.** Lesiones diseminadas a sólidos, de 6x8 mm localizadas en el cuero cabelludo.



Luego de discutir el caso con el Servicio de Hematología se realizó biopsia cutánea con los diagnósticos presuntivos de leucemia cutánea, infiltración maligna a piel y erupción liquenoide por fármacos. El estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de leucemia cutánea y se inició el tratamiento según protocolo por la especialidad de hematología pediátrica.

>>> DISCUSIÓN

La leucemia cutis produce infiltración de la piel por células leucémicas y se presenta generalmente en el curso de una enfermedad hematológica conocida, aunque también puede ser su primera forma de manifestación.

Esta entidad presenta múltiples denominaciones según la estirpe hematológica a la cual deba su etiología. En el caso de que los precursores sean granulocíticos se la denomina sarcoma granulocítico, leucemia extramedular primaria o cloroma.⁽³⁾

Cuando los precursores son monocíticos se la llama también sarcoma monoblástico. Los términos sarcoma mielóide y tumor de células mieloides extramedulares hacen referencia tanto a tumores de la estirpe granulocítica como monocítica. Cuando se trata de linfocitos, se denomina linfocítica como en el caso que se presenta.^(2,5)

La prevalencia de la LC es entre el 2 y el 10 % en todas las leucemias, pero es más frecuente en LMA (10-15 %), y dentro de esta, en las formas monocítica (M5) y mielomonocítica (M4).^(2,3,6)

En la LLA la infiltración cutánea es del 1 % y se describen casos esporádicos, porque es la forma que menos infiltración a piel produce en edad pediátrica.⁽⁸⁾

El mecanismo patogénico por el cual se desarrolla la LC es desconocido. Algunas hipótesis plantean la existencia de clones de células tumo-

rales en la médula ósea que presentarían especial afinidad por la piel y por ello migrarían hacia la dermis.⁽⁸⁾

La forma de presentación clínica es variable. La instalación de las lesiones cutáneas habitualmente sucede en un período de dos a tres semanas y las lesiones características consisten en pápulas, nódulos (60 %) o placas infiltradas (26 %).^(2,4,9) Estas pueden ser únicas o múltiples; eritematosas, purpúricas o pardas. Generalmente cursan de forma asintomática, aunque en ocasiones pueden ser pruriginosas o dolorosas.⁽²⁾

Los sitios más afectados son los miembros inferiores, seguidos por los miembros superiores, el tronco, el cuero cabelludo y la cara.^(2,3,4) Algunos trabajos describen formas de leucemia cutis con tendencia a infiltrar cicatrices, quemaduras, sitios de venopunción y áreas previamente afectadas por herpes simple, herpes zoster o leishma-



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

niasis.^(4,8)

Existen formas inusuales de presentación. Se han comunicado casos de leucemia cutis con manifestaciones clínicas similares a dermatosis acantolítica transitoria, ulceraciones genitales, lesiones eczematosas, lesiones ampollares, afectación conjuntival aislada, paroniquia crónica y nódulo de la hermana Mary Joseph. Por lo anterior se describe esta entidad como la gran simuladora en dermatología.⁽¹⁰⁾

El 90 % de los pacientes que presentan leucemia cutis tienen compromiso extramedular con compromiso meníngeo en un 40 % de los casos, por lo que se recomienda siempre el estudio del líquido cefalorraquídeo.⁽⁵⁾

La biopsia de piel confirma en todos los casos el diagnóstico de leucemia cutis. El estudio histológico evidencia la infiltración de la dermis y la hipodermis por células blásticas (núcleo grande e irregular), con patrón perivascular, perianexial, difuso, intersticial o nodular.⁽¹⁰⁾

La LC se considera un signo de mal pronóstico a corto plazo debido a que la mortalidad al año de su aparición se estima entre el 85 y el 88 %.^(2,4)

El tratamiento se debe iniciar de manera oportuna y debe utilizarse en conjunto la radioterapia con baño de electrones que permiten controlar la expresión en piel de la leucemia.^(3,5,10)

De no ser tratada, puede actuar como reservorio y ser el origen de una recaída posterior.^(3,10) Es importante considerar que la administración de antraciclinas luego de la radioterapia con baño de electrones puede generar una toxicidad cutánea letal. Por esto, se recomienda espaciar ambas terapéuticas al menos por siete días o bien utilizar citarabina a altas dosis en reemplazo de las antraciclinas.⁽¹⁰⁾ La terapéutica tópica dependerá del estado de la piel y los síntomas acompañantes.⁽⁸⁾

La leucemia cutánea representa una rara dermatosis en el niño. La biopsia de piel constituye el pilar más importante para su diagnóstico y tratamiento oportunos.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

>>> LOS ROLES DE AUTORÍA

1. Conceptualización: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
2. Curación de datos: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
3. Análisis formal: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.
5. Investigación: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
6. Metodología: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
7. Administración del proyecto: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
8. Recursos: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
9. Software: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
10. Supervisión: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
11. Validación: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
12. Visualización: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
13. Redacción del borrador original: Adrian Isacc Nieto Jiménez.
14. Redacción – revisión y edición: Adrian Isacc Nieto Jiménez.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vishalakshi V, Torsekar RG, Shinde S. Aleukemic leukemia cutis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(2):109-11
2. Franco C, Arias M, Buonsante ME, Abeldaño A, Kien MC, Pellerano G. Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda. *Dermatol Argent [revista en Internet].* 2018 [citado 11 Abr 2021];14(3):[aprox. 3p]. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/69/37>
3. Halac S, Ferreyra RS, Kurpis M, Valente E, Ruíz A. Leucemia cutis. Presentación de dos casos. *Arch Argent Dermatol [revista en Internet].* 2015 [citado 2 Feb 2022];65(3):[aprox. 4p]. Disponible en: <https://www.archivosdermatol.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/90Halac-Leucemia-cutis.pdf>
4. Blázquez N, Fernández I, Cardeñoso E. Leucemia cutánea. Piel [revista en Internet]. 2002 [citado 12 May 2021];17(7):[aprox. 5p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925102725999>
5. Cho JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(1):130-42
6. Markowski TR, Martin DB, Kao GF, Lutz L, Deng A, Gaspari AA, et al. Leukemia cutis: a presenting sign in acute promyelocytic leukemia. *Arch Dermatol.* 2007;143(9):1220-1
7. López A, Cascante L, Gallego M, Zozaya E, Pérez E. Infiltración cutánea por una leucemia prolinfocítica T simulando una púrpura diseminada. *Actas Dermosifiliogr [revista en Internet].* 1999 [citado 8 Jun 2022];90(9):[aprox.3p]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13003523>
8. Antúnez P, Blázquez N, Fernández I, Cardeñoso E, Morán M, Unamuno P, et al. Leucemia cutánea aleucémica: presentación de un caso. *Actas Dermosifiliogr [revista en Internet].* 2002 [citado 10 Jun 2022];93(7):[aprox. 6p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731002766106>

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⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺**, 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



Mieloblastos en sangre periférica de recién nacido con síndrome de Down: ¿leucemia mieloide aguda o mielopoyesis anormal transitoria?

>>> En recién nacidos con Síndrome de Down el análisis del hemograma y la morfología de sangre periférica permiten detectar tempranamente casos de mielopoyesis anormal transitoria y diferenciar adecuadamente de otros trastornos

>>> AUTORES

Maitane Echeverría Urroz, Noelia López Barba, Laura Martínez González, María Elena Redín Sarasola
Laboratorio Core. Hospital Universitario Donostia. Donostia

>>> CORRESPONDENCIA

maitane.echeverriauroz@osakidetza.eus

Fuente: *Rev Med Lab* 2022;3(2):82-84 DOI: 10.20960/revmedlab.00124

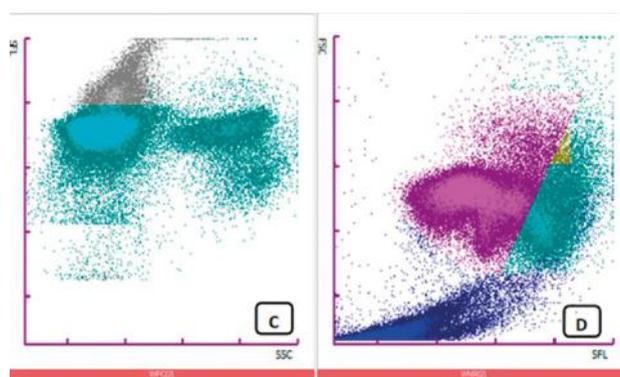
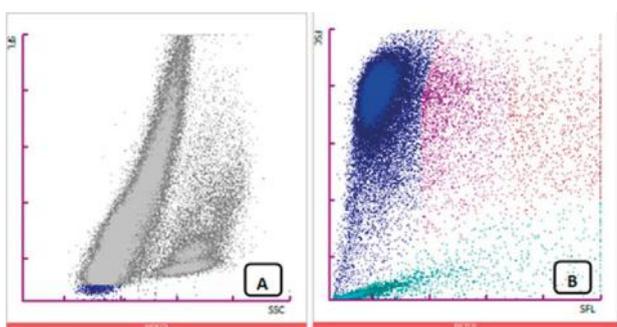
>>> CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente recién nacida con cariotipo 47, XX, +21 (síndrome de Down). Nacida a término con adecuado peso para

la edad gestacional, parto mediante cesárea. A su nacimiento, la paciente es ingresada en neonatología debido a hipoxemia. Se le realiza una analítica de control con análisis bioquímico y hemograma. En la bioquímica únicamente destacan la hipoglucemia, la hipercalcemia y la bilirrubina indirecta elevada, alteraciones comunes en los recién nacidos. En cuanto al hemograma no se objetivan citopenias, solo destaca la presencia de reticulocitosis, fisiológica también en estos casos. Sin embargo, los escatergramas obtenidos mediante citometría de flujo con láser semiconductor resultan anormales y se sospecha la presencia de blastos en sangre periférica (Figura 1). Debido a estos hallazgos, se amplía el estudio mediante revisión del frotis sanguíneo y se contabilizan un 39 % de blastos (Figura 2), 34 % de neutrófilos, 3 % de mielocitos, 2 % de linfocitos y 12 % de monocitos. A

su vez, se cuentan 216 eritroblastos en diferentes estadios madurativos sobre 100 leucocitos.

>> **Figura 1.** Representación gráfica de escatergramas obtenidos mediante citometría de flujo con láser semiconductor (Sysmex XN). Descripción de canales de análisis utilizados. A: escatergrama obtenido mediante canal WDF. B: escatergrama obtenido mediante canal de reticulocitos. C: escatergrama obtenido mediante canal WPC. D: escatergrama obtenido mediante canal WNR.



>> **Figura 2.** Imagen obtenida mediante microscopía digital (CellaVision) de la extensión de sangre periférica de la paciente. Se observan cuatro células inmaduras, con cromatina laxa y 2 o 3 nucléolos, con citoplasma basófilo y escasa granulación.

I.B.S.A.
INSTRUMENTAL BIOQUIMICO S.A.



La solución en Hematología



MYTHIC 22 AL
5 Diff · Autosampler · Bioseguridad



MYTHIC 22 OT
5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros

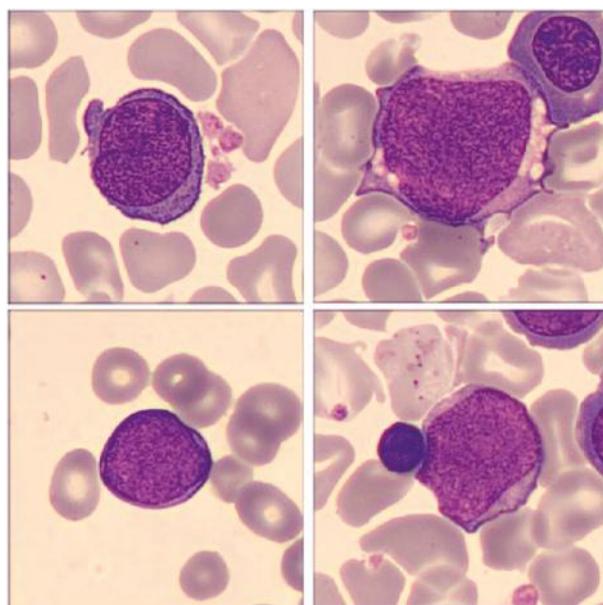


MYTHIC 60
5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros

REACTIVOS
ORIGINALES
ORPHÉE

I.B.S.A.
INSTRUMENTAL BIOQUIMICO S.A.

Venezuela 3755. Villa Martelli, B1603BTM Bs. As., Argentina Tel.: (+54 11) 4709-7700
@info@instrumental-b.com.ar www.instrumental-b.com.ar



Ante la elevada cantidad de células inmaduras se decide realizar el estudio del inmunofenotipado celular y se contabilizan un 37,74 % de blastos mieloides con fenotipo sugestivo de diferenciación megacarioblástica.

Una vez confirmado el hallazgo de blastos en sangre periférica en una cantidad superior al 20 %, se plantean dos posibles diagnósticos: la leucemia mieloide aguda (LMA) y la mielopoyesis anormal transitoria (MAT). Ante la imposibilidad de diferenciar entre estas dos entidades, decide adoptarse una actitud expectante con vigilancia clínica y analítica estrecha.

Durante el ingreso se realizan múltiples hemogramas y análisis de morfología de sangre periférica para controlar la evolución de la paciente. El conteo de blastos y de eritroblastos muestra un claro descenso en el número con el transcurso del tiempo, que descienden a cifras inferiores al 20 % al noveno día del ingreso. A su vez, la cifra de plaquetas desciende, lo que da lugar a trombocitopenia desde el tercer día del ingreso hasta el día 26. La cifra de leucocitos, en cambio, aumenta el tercer día desde el ingreso hasta llegar a valores superiores 50 000 leucocitos/ μL , por lo que se considera reacción leucemoide. Por último, se observa una discreta esplenomegalia mediante ecografía abdominal.

Finalmente, se confirma el diagnóstico de MAT por el descenso espontáneo de blastos en sangre periférica. La paciente es dada de alta 46

días después del ingreso con un 1% de blastos y un 2 % de eritroblastos en sangre periférica. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento por el servicio de hematología.

>>> DISCUSIÓN

La mielopoyesis anormal transitoria es un síndrome mieloproliferativo transitorio que cursa con proliferación de blastos mieloides en la médula ósea que habitualmente infiltran la sangre periférica. La mayoría de los casos se han detectado en recién nacidos y fetos con síndrome de Down (SD) y aparece en un 4-10 % de los nacidos con trisomía 21, aunque también puede aparecer en pacientes sin este cariotipo ⁽¹⁾. Se desconoce su incidencia real, ya que puede cursar de manera asintomática y no siempre se realiza el análisis de sangre periférica en neonatos con SD ⁽²⁾. Es un síndrome transitorio, puesto que remite espontáneamente en el plazo de 3 meses, pero aproximadamente en un 10-20 % de los pacientes evoluciona a LMA ⁽³⁾.

Clínicamente la MAT se manifiesta mediante hepatomegalia, esplenomegalia y presencia de mieloblastos en sangre periférica, al igual que la LMA. A su vez, puede aparecer anemia o trombocitopenia. Cuando aparece en el feto, usualmente se manifiesta como hidropesía fetal ⁽²⁾. A pesar de que la mayoría de los pacientes con MAT experimente una recuperación clínica espontánea, aproximadamente un 20 % muere debido a complicaciones como insuficiencia hepática o cardiopulmonar ⁽⁴⁾. Por lo tanto, algunos pacientes son tratados con antineoplásicos a dosis bajas ⁽¹⁾.

Tanto clínica como hematológica y analíticamente es indistinguible de la LMA, por lo tanto, ante sospecha de MAT, la recomendación es mantener una actitud de vigilancia con control clínico y analítico. Si efectivamente se tratara de MAT, la cifra de blastos descenderá en el plazo de unos 3 meses; en cambio, si se tratara de LMA, no habrá una remisión espontánea.

Diversos estudios han descrito mutaciones en el gen *GATA-1* en pacientes con MAT y SD. Esta mutación es detectable durante la proliferación mieloide, no así en la fase de remisión ni tampoco en pacientes con leucemia megaca-

rioblástica aguda (LMCA), pero sin SD. Por lo tanto, se ha propuesto una relación entre la mutación del gen *GATA-1* y la evolución del MAT a LMCA en pacientes con SD^(1,2). En el estudio realizado por Mansini AP et al. se observaron mutaciones en *GATA-1* en todos los pacientes con MAT analizados. En aquellos pacientes con MAT que desarrollaron LMCA se observó la adquisición de nuevas mutaciones en el *GATA-1*⁽¹⁾.

El gen *GATA binding protein 1* (*GATA-1*) codifica un factor de activación de la transcripción de vital importancia para la correcta eritropoyesis y trombopoyesis^(1,2,5,6). A pesar de que las mutaciones detectadas son varias, todas parecen dar lugar a la síntesis de una proteína *GATA-1* acortada (*GATA-1s*). Diversos estudios han relacionado la proteína *GATA-1s* con el aumento de la proliferación megacariocítica^(2,5,6). Además, se ha propuesto el análisis del *GATA-1* en células de sangre

periférica en aquellos neonatos con SD que presenten anomalías en el recuento celular o en la revisión del frotis sanguíneo compatibles con MAT. Para ello, sería necesario instaurar el análisis del hemograma y del recuento celular en todos los recién nacidos con trisomía 21. Esto permitiría detectar una posible MAT en pacientes asintomáticos⁽²⁾.

En lo que respecta a la morfología, debido a la afectación principal de la serie plaquetar, morfológicamente se observan alteraciones disritropoyéticas y dismegacariopoyéticas⁽³⁾. En cuanto a los blastos observados en las proliferaciones mieloides en pacientes con trisomía 21, habitualmente son células grandes, con núcleo redondeado, citoplasma basófilo y con presencia de mamezones. Además, son células mieloperoxidasa y negro Sudán negativas. De forma característica, el inmunofenotipo muestra diferenciación mega-



La solución en Hematología



Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA

carioblástica y son células positivas en CD33, CD38, CD117, CD34, CD7, CD56, CD36, CD71, CD42b y en los receptores de la trombopoyetina, eritropoyetina e IL3^(2,3).

Volviendo al caso de la paciente en cuestión, en un principio destaca el hallazgo de mieloblastos en sangre periférica junto con un hemograma aparentemente normal. Debido al número de blastos observados (blastos > 20 %) se plantean dos posibles diagnósticos indiferenciables en el momento: la LMA y la MAT. Con el paso del tiempo, el recuento de leucocitos aumenta hasta cifras superiores a 50 000 leucocitos/ μL , por lo que se considera reacción leucemoide. Por otro lado, la cifra de plaquetas desciende durante el ingreso hasta valores inferiores al rango de referencia y recupera valores dentro del rango 26 días después del ingreso (rango de referencia en recién nacidos: $220\text{-}490 \times 103/\mu\text{L}$). Además, se observa una discreta esplenomegalia mediante ecografía. Todos estos son hallazgos compatibles tanto con la LMA como con la MAT. En cuanto a la cifra de blastos, se realiza el análisis del frotis de sangre periférica en repetidas ocasiones para controlar la evolución de la paciente y se observa un marcado descenso de los mieloblastos hasta llegar a valores inferiores al 20 % 9 días después del nacimiento.

En el caso de la paciente, no se consideró necesario utilizar ningún tratamiento quimioterapéutico. Fue dada de alta con una cifra de blastos en sangre periférica de un 1%. Por último, se solicitó el análisis del gen GATA1 y se detectó una variante del gen debida a un cambio de nucleótido.

Actualmente, la paciente continúa en seguimiento por el servicio de hematología y en vigilancia periódica mediante hemogramas debido al riesgo de desarrollar una leucemia mieloide asociada a SD.

>>> PUNTOS A RECORDAR

Las leucemias agudas son el resultado de la proliferación clonal de células inmaduras debido a una alteración genética. En concreto, la LMA se caracteriza por el hallazgo en sangre periférica o en la médula ósea de mieloblastos en una cantidad

superior al 20 %.

Las personas con SD tienen una tendencia mayor a desarrollar LMA, habitualmente relacionada con proliferación megacarioblástica. En cuanto a la genética, los casos de pacientes con trisomía 21 que desarrollan LMA han sido relacionados con mutaciones del gen GATA-1.

La MAT aparece normalmente en pacientes con SD, aunque también se observa en recién nacidos sin esta trisomía. Se caracteriza por la presencia de leucocitosis y blastos en sangre periférica que descienden espontáneamente. Normalmente no requiere de tratamiento antineoplásico.

El análisis del hemograma y la morfología de sangre periférica en neonatos con SD permiten detectar de forma precoz estas patologías y realizar el seguimiento adecuado, incluso en casos asintomáticos.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Lin TF, Huang B, Robbins E. Congenital Malignant Disorders. Avery's Dis Newborn Tenth Ed 2018;1219-37. DOI: 10.1016/B978-0-323-401395.00085-1
2. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: A multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2009;147(1):3-12. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07789.x
3. Merino A. Diagnóstico diferencial de las leucemias agudas. In: *Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020. p.155-84.
4. Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol* 2008;142(4):6105. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07231.x
5. Massey G V. Transient leukemia in newborns with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):29-32. DOI: 10.1002/pbc.20141
6. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int* 2019;61(3):222-9. DOI: 10.1111/ped.13776



Bernardo Lew
Importador de Soluciones para Laboratorios

Disfrutá tus vacaciones
con la seguridad que
te ofrece **Maglumi Lew**



Snibe
Diagnostic



Bernardo Lew
Importador de Soluciones para Laboratorios

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos

Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

Curso Online – El Laboratorio en el

Servicio de Urgencias.

Fecha: Mayo a Diciembre 2021

Modalidad: ONLINE

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

Info:

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

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

Fecha: Abril a Noviembre 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

Curso Estival: el Urocultivo, una Herramienta para el Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones Urinarias

Fecha: Diciembre 2022 a Marzo 2023

Modalidad: Online

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

e-mail: cobico@cobico.com.ar

-www.cobico.com.ar

>>> PRESENCIALES NACIONALES

ABA 74° Congreso Argentino de Bioquímica 2023

Fecha: 13 al 16 de Junio 2023

Buenos Aires Marriot Hotel Argentina

Email: cursos@aba-online.org.ar

CONGRESO CUBRA 2023

Fecha: 5-6 y 7 de Octubre 2023

Lugar: Mendoza

Modalidad: Presencial

>>> INTERNACIONALES

XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021

Fecha: 28 de noviembre al 2 de diciembre de 2022

Lugar: Munich Alemania

Email: info@rwgroup.com.ar

AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC CONFERENCE

Lugar: Brisbane Australia

Email: conference@aacb.asn.au

Web:

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

XXV 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

>>> I.B INSTRUMENTAL BIOQUÍMICO S.A

Venezuela 3755, Villa Martelli
B1603BTM - Buenos Aires, Argentina
www.instrumental-b.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 Autonoma 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

I.B Instrumental Bioquímico S.A

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.

I.B Instrumental Bioquímico S.A

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

I.B Instrumental Bioquímico S.A

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

I.B Instrumental Bioquímico S.A

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.

I.B Instrumental Bioquímico S.A

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)

Stamboulia Laboratio
(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 Laboratio
(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 Laboratio
(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 Laboratio
(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 Laboratio
(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.

I.B Instrumental Bioquímico S.A

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

I.B Instrumental Bioquímico S.A

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Roche Diagnostics Argentina

GLYM SOFTWARE S.R.L

Avan Tecnologías IVD

Coya Sistemas S.R.L

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

B.G. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Cromoion SRL

Biocientífica S.A



Visitá Mendoza y enamorate de Bermellón



www.bermellon.ar
 @bermelloncasadevinos

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

Reservas
 +54 9 261 750 2500



19 años brindando el mejor servicio

SE PARTE DE REVISTA BIOANÁLISIS

"Y LLEGÁ A TODOS TUS CLIENTES POTENCIALES"

Revista

bioanálisis