



Particularidades de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico

Anomalías metabólicas en las nefrolitiasis:
manejo clínico y tratamiento
en una población pediátrica hospitalaria

Microbiota y sepsis

Niveles elevados de lipoproteína (a)
y riesgo de eventos clínicos relacionados
con la estenosis valvular aórtica:
una revisión sistemática



XVI CONGRESO NACIONAL BIOQUÍMICO

Mendoza - 5, 6 y 7 octubre 2023

"Bioquímica del siglo XXI: nuevos roles, desafíos y perspectivas"

Save the Date

HOTEL CÓNDROR DE LOS ANDES

4 de OCTUBRE - Pre Congreso



ASOCIACION BIOQUIMICA
DE MENDOZA



CUBRA

INFORMES E INSCRIPCIÓN

Smart Congresses by SB Congressos & Eventos

Tel.: +54 261 - 5218928

Cel.: +54 9 261 - 155793166

Emails: expo@sbcongresos.com

eventos@sbcongresos.com





 **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

Un cordial saludo a nuestros colegas lectores. Nuestra pasión por la ciencia nos encuentra nuevamente.

En esta edición, la resistencia a la insulina en paciente con síndrome de ovario poliquístico. Un tema para nada concluso y que cada día hay nuevas evidencias sobre su fisiopatología.

¿Qué alteraciones metabólicas presentan los niños con nefrolitiasis? Aquí encontrará una revisión detallada al respecto.

Desde siempre escuchamos del “colesterol bueno” y del “colesterol malo” haciendo referencia a las lipoproteínas de alta y de baja densidad, respectivamente. Sin embargo, hay una que implica un alto riesgo en enfermedades cardiovasculares y no debemos olvidar: la Lipoproteína (a).

Nuestro sistema inmune perdería todo su sentido sin la microbiota intestinal. Aquí presentamos una investigación sobre la microbiota y la sepsis.

Esperamos que esta edición sea enriquecedora como es para nosotros.

“La ciencia siempre vale la pena, porque sus descubrimientos, tarde o temprano, siempre se aplican”
(Severo Ochoa)

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

Particularidades de la resistencia
a la insulina en el síndrome
de ovario poliquístico

Pág. 8.

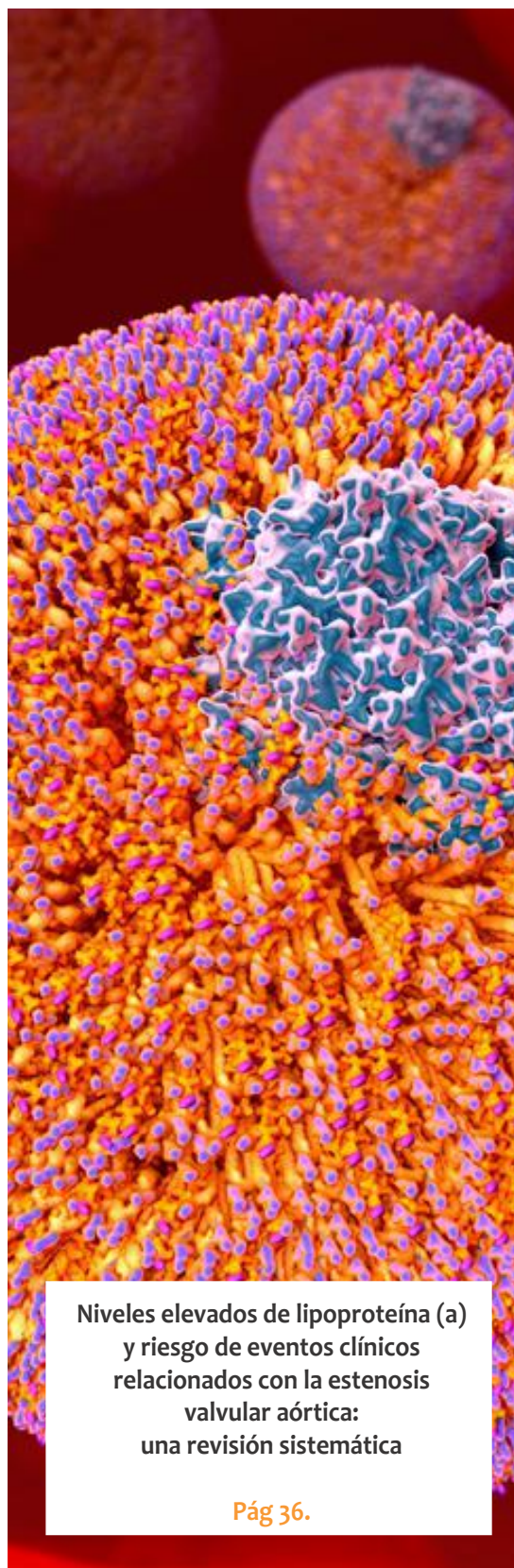
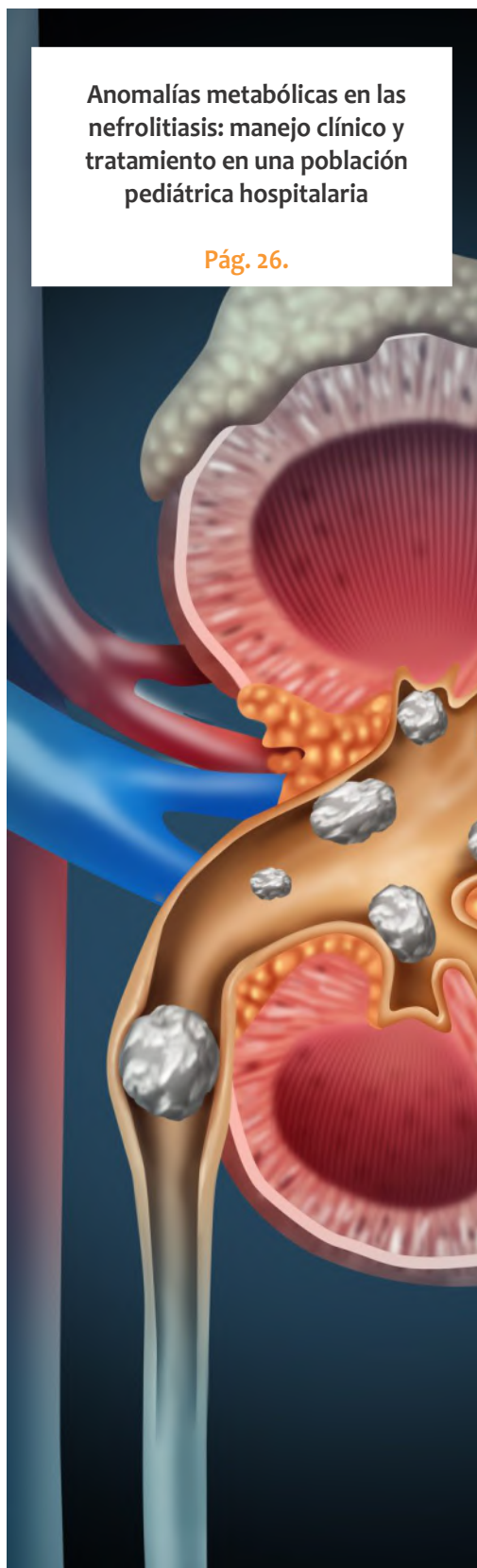


Formación de Posgrado. Pág 63 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 65 <<

Anomalías metabólicas en las nefrolitiasis: manejo clínico y tratamiento en una población pediátrica hospitalaria

Pág. 26.



Niveles elevados de lipoproteína (a) y riesgo de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica: una revisión sistemática

Pág 36.

Microbiota y sepsis

Pág. 48.



EN MANLAB® CADA PACIENTE ES ÚNICO.



CERTIFICACIONES AUDITORÍAS INTERNAS Y EXTERNAS

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

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

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



GESTION
DE LA CALIDAD

RI-9000-1609





TRAZABILIDAD



PROCESOS



LOGÍSTICA

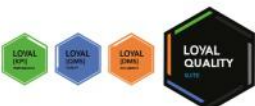
SMO

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





Particularidades de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico

>>> El síndrome de ovario poliquístico es una afección frecuente entre las mujeres en edad reproductiva y constituye una endocrinopatía con fuerte impacto en la calidad de vida

>>> AUTORES

Gilda Monteagudo Peña^{1*}, Gisel Ovies Carballo¹, Bertha Rodríguez Pendás¹, Aimee Álvarez Álvarez¹, Manuel Gómez Alzugaray¹, Maité Cabrera Gámez¹, Kenia Rodríguez Martínez²

1 Instituto de Endocrinología (INEN). Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

2 Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

>>> CORRESPONDENCIA

gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

Fuente: *Revista Cubana de Endocrinología*. 2022;33(2): e313

>>> RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia son frecuentes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Una condición que resulta relevante como factor patogénico principal de las alteraciones metabólicas que acompañan al síndrome y porque condiciona fenotipos con mayor riesgo metabólico y reproductivo.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica tipo estado del arte. Se consultaron 229 artículos obtenidos de las bases PubMed, Medline, SciELO y Google Académico.

Conclusiones: La resistencia a la insulina tiene

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

importancia capital en el síndrome de ovario poliquístico, no sólo por su frecuencia, sino también por el amplio espectro de alteraciones metabólicas y reproductivas que se le asocian. Como en otros trastornos que caracterizan al síndrome, los mecanismos fisiopatogénicos específicos no están del todo claros, pero existe la posibilidad de diagnosticarla y tratarla oportunamente, con lo que pueden prevenirse complicaciones, algunas de importancia vital. Por esto, la educación para la salud desde edades tempranas, que propicie estilos de vida saludable, prevención del sobrepeso corporal y control de otros factores que agravan la resistencia a la insulina, así como la evaluación temprana de la resistencia a la insulina, deben entenderse como cruciales en el manejo de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, con independencia de su peso corporal.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; resistencia a la insulina; hiperinsulinismo; fisiopatología.

>>> INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia son hallazgos frecuentes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Su presencia resulta relevante porque constituye el factor patogénico principal para las alteraciones metabólicas que acompañan al síndrome y además, porque agrava la patogénesis general del SOP y condiciona fenotipos con mayor riesgo cardiometabólico y reproductivo.^(1,2) Es común que pueda identificarse antes que se exprese el hiperandrogenismo o los trastornos metabólicos, lo cual da la posibilidad de prevención o control oportuno de éstos.⁽³⁾ Sobre todo, porque existe amplia evidencia que demuestra que los fármacos sensibilizadores a la insulina o las intervenciones que disminuyen factores que agravan la RI (como la obesidad) mejoran el hiperandrogenismo, la anovulación, el riesgo de fallo reproductivo y la disfunción metabólica, incluso en mujeres con SOP sin evidencia de RI.^(4,5) Todo ello justifica la importancia de la evaluación y la atención temprana de la RI en el manejo de estas mujeres. Sin embargo, en la relación RI-SOP muchos asuntos permanecen contradictorios. Aunque se acepta que el tipo de RI parece ser exclusivo de éste, es

independiente del peso corporal, la tolerancia a la glucosa, niveles de insulina y distribución de la grasa corporal,⁽⁶⁾ las vías específicas que la determinan no están del todo dilucidadas.⁽⁷⁾ Se ha demostrado asociación positiva bidireccional entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo,⁽⁸⁾ pero persisten aspectos no esclarecidos de su relación causa-efecto. En general, se reconoce que las mujeres con SOP y obesidad tienen RI,^(1,9) pero se subestima que también puede estar presente en delgadas. Los estudios sobre este particular,⁽¹⁰⁾ o sobre el método de elección para diagnosticar la RI en estas mujeres⁽¹¹⁾ no aportan resultados uniformes.

A propósito, el objetivo del presente estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico.

>>> MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases PubMed, Medline, SciELO y Google Académico, empleando como palabras clave “resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico”, “hiperinsulinismo y síndrome de ovario poliquístico”, “fisiopatología, resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico”, en español e inglés. Se consultaron 229 artículos y se seleccionaron, con preferencia, los estudios originales, metaanálisis o informes de consensos que fueron publicados en los últimos cinco años.

ETIOLOGÍA DE LA RI EN EL SOP

El SOP es un síndrome complejo en cuya génesis intervienen factores genéticos y ambientales, la RI asociada a él no escapa a esa generalidad. Se reconoce que una proporción importante de las mujeres que lo padecen tienen una predisposición genética para desarrollar RI y alteraciones metabólicas; así como que diversos factores exógenos y/o endógenos pueden favorecer o agravar la RI intrínseca y hacer más complejos los mecanismos fisiopatogénicos.⁽¹²⁾ Pero, aunque existe amplia información que ayuda a entender la interrelación entre ellos y su posible contribución a la heterogeneidad fenotípica del síndrome, siguen existiendo muchas cuestiones

sin esclarecer.

La posibilidad de que exista una susceptibilidad genética para la RI en el SOP se sustenta, según Diamanti y Dunaif⁽¹⁾ en: a) la agregación familiar de fenotipos reproductivos y metabólicos en parientes de mujeres con el síndrome; b) la similitud fenotípica del SOP con los síndromes raros de RI extrema e hiperandrogenismo. Esto llevó a pensar que las mutaciones del receptor de insulina podrían presentarse en el SOP; c) la persistencia de los defectos en la acción de la insulina en células cultivadas, que apunta a una determinación genética y d) la RI no puede explicar por completo la disfunción reproductiva del SOP y viceversa, lo que sugiere la contribución de factores patogénicos adicionales.

Se han identificado numerosos genes candidatos y varios loci de susceptibilidad que pudieran explicar el origen genético de la RI en el

SOP, pero para muchos no ha podido probarse su reproducibilidad o su relación causal con el síndrome, por lo que se reconoce la necesidad de más estudios que permitan aclarar la posible participación de variantes genéticas raras o alteraciones epigenéticas.^(1,6) Se han descrito alteraciones en el exón 17 del gen del receptor de la insulina (VNTR), que codifica parte del dominio de la tirosina quinasa,⁽¹³⁾ así como polimorfismos de los genes que codifican para los sustratos del receptor de la insulina (IRS) 1 y 2.⁽¹⁴⁾ Asimismo, se han demostrado varios polimorfismos de nucleótido simple (SNP) del gen de la calpaína 10 (CAPN10)⁽¹⁵⁾ y disminución de la expresión de genes involucrados en las vías inflamatorias del tejido adiposo, que condicionan mayor posibilidad de desarrollar RI y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).⁽¹⁶⁾

Los estudios del genoma completo han demostrado asociación entre el SOP y los loci 2p16.3, 2p21 y 9q33.3.⁽¹⁷⁾ El primero se vincula con los

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

genes GTF2A1L (relacionado con la espermatogénesis) y LHCGR (que codifica el receptor de la hormona luteizante y la gonadotropina coriónica), un candidato altamente plausible para SOP.⁽¹⁷⁾ El 2p21 se asocia con el gen THADA,⁽¹⁸⁾ el cual se ha replicado en mujeres europeas con SOP y sugiere asociación con la DM2 y predisposición a desarrollar RI,⁽¹⁹⁾ pero un estudio reciente en mujeres iraquíes no encontró asociación significativa del SNP rs12478601 de este gen con el síndrome.⁽²⁰⁾ En la región 9q33.3 se localiza el gen DENND1A, que se expresa principalmente en las células tecales del ovario, en el que se han identificado múltiples *locis* vinculados con predisposición a desarrollar RI.⁽²¹⁾ En población china se identificó que los SNP rs2479106 y rs2468819 en el gen DENND1A están asociados al SOP.⁽²²⁾

Asimismo, en mujeres que padecen SOP se han demostrado polimorfismos del gen de la adiponectina, que se asocian al fenotipo de SOP con obesidad y RI.⁽²³⁾ Otro de los genes implicados es el RAB5B, localizado en el cromosoma 12q13.2, que codifica proteínas GTPasas. Este gen está sobreexpresado y afecta múltiples vías en las células foliculares ováricas o el músculo esquelético y se cree que podría incrementar la RI al reducir la función del transportador de glucosa-4 (GLUT-4).⁽²⁴⁾ Yu y otros⁽²⁵⁾ realizaron una secuenciación directa de este gen en población china y concluyeron que los SNP rs1045435, rs11550558, rs705700 y rs11171718 están asociados al SOP.

Por otra parte, con base en la estrecha relación entre las anomalías reproductivas y metabólicas en las familias con SOP se ha propuesto que pudiera tratarse de una alteración única, responsable tanto del hiperandrogenismo como de la RI. Ya sea que condicione una patogénesis común o refleje rasgos genéticos estrechamente vinculados.⁽¹⁾ Franks y otros⁽²⁶⁾ hallaron asociación de un polimorfismo del gen CYP11a (vinculado a hiperproducción de andrógenos) con la presencia de alelos clase III en el locus del gen VNTR. Estudios posteriores no replicaron este resultado.⁽²⁷⁾ Otros autores⁽²⁸⁾ han demostrado una hiperfosforilación activadora de la citocromo P450c17 que los llevó a pensar que algunos casos podrían ser causados por una mutación en una serina quinasa que afecte la señalización de la insulina y la

esteroidogénesis. Sin embargo, los esfuerzos por identificar una quinasa que explique la conexión entre ambos trastornos han fracasado. Más recientemente, se han demostrado alteraciones en la expresión de genes que vinculan disfunción del tejido adiposo abdominal, hiperandrogenismo y RI.^(10,29)

Se señala como otra posible vía común, los genes de la familia de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF β), que intervienen en la reproducción, la inflamación, el metabolismo, el desarrollo del tejido adiposo del músculo y en otros muchos procesos biológicos. Esta superfamilia incluye ligandos como la hormona antimulleriana (AMH), la inhibina, la activina, la miostatina o las proteínas óseas morfogénicas (BMPs) con probada participación en la patogenia del SOP. Son antagonistas extracelulares de TGF β la folistatina y las fibrillinas, también vinculadas con el síndrome.⁽¹⁾

El gen de la folistatina se ha identificado como de susceptibilidad al SOP en estudios de pares de hermanos.⁽³⁰⁾ En ratones se demostró que la delección del gen de la folistatina *like3* produce un fenotipo metabólico.⁽³¹⁾ El aumento de la folistatina es plausible que contribuya en la etiopatogenia común del SOP porque antagoniza la activina (importante para el desarrollo folicular y de los islotes pancreáticos)⁽³²⁾ y la miostatina (que reduce la masa del músculo esquelético y favorece la adipogénesis).⁽³³⁾ En cuanto a la fibrilina, en mujeres con SOP se ha involucrado a una variante dentro de un intrón del gen de la fibrilina-3 que condiciona su disminución e induce RI.⁽³⁴⁾

Entre los factores endógenos que pudieran causar RI el hiperandrogenismo y las alteraciones del tejido adiposo han sido las más estudiadas. Se conoce que los andrógenos tienen un efecto dual según el sexo y que su exceso en las mujeres puede producir RI.⁽³⁵⁾ En mujeres con SOP, tanto delgadas como obesas, se han reportado alteraciones estructurales y funcionales del tejido adiposo, mayor circunferencia de la cintura⁽³⁶⁾ y anomalías en la secreción de adipocinas.^(12,37) Los adipocitos subcutáneos son de mayor tamaño⁽³⁸⁾ y en los viscerales está incrementada la lipólisis estimulada por catecolaminas, lo que condiciona

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

mayor liberación de ácidos grasos libres.⁽¹⁰⁾ Todo ello puede contribuir a la RI.

Concerniente a los factores ambientales identificados como agravantes o causantes de RI en el SOP, sin lugar a dudas, la obesidad es el más importante.⁽³⁹⁾ También se reconoce la influencia de la exposición prenatal a andrógenos y la malnutrición o sobrenutrición fetal, que conducen a restricción del crecimiento intrauterino o bebés grandes para la edad gestacional.⁽⁴⁰⁾ Se mencionan además, la exposición a sustancias que actúan como disruptores endocrinos⁽⁴¹⁾ la deficiencia de vitamina D,⁽⁴²⁾ variantes genéticas raciales o étnicas relacionadas con la acción de la insulina⁽⁴³⁾ y factores culturales como la dieta.⁽⁴⁴⁾ En los últimos años han cobrado importancia creciente los cambios en la microbiota intestinal, por su relación con la obesidad, endotoxemia, inflamación crónica e incremento de ácidos grasos de cadena corta circulantes, factores que de forma independiente, y en su conjunto, pueden condicionar RI,⁽⁴⁵⁾ lo que pudiera prevenirse con educación y estilos de vida saludable.

MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS DE LA RI EN EL SOP

El defecto primario en los mecanismos moleculares que determinan la RI en el SOP no se ha podido dilucidar claramente. El número y afinidad de los sitios de unión a la insulina es normal y no se han demostrado anomalías estructurales en el receptor, por lo que se atribuye a un fallo en la transducción de la señal post-receptor.⁽⁴⁶⁾ De acuerdo con la información disponible, parece tener características particulares, pero por la complejidad de las vías fisiológicas que median las acciones de la insulina y la falta de reproducibilidad en los hallazgos, ha sido difícil demostrar en qué consiste la alteración específica.

La insulina es una hormona proteica que ejerce sus acciones mediante la unión a un receptor de superficie celular, compuesto por una subunidad α (extracelular) y una subunidad β (con una porción transmembrana y otra citoplásmica) unidas por enlaces disulfuro, cuya expresión está codificada por diferentes genes.^(1,47) La insulina también puede unirse al receptor del factor de

crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) dada la gran homología estructural entre ambos receptores. Además, pueden ensamblarse para formar receptores híbridos que se unen con igual afinidad a ambos ligandos.⁽⁴⁸⁾

Las acciones de la insulina no se limitan al control de la homeostasis de la glucosa. También tiene efectos anabólicos sobre lípidos y proteínas y acciones mitogénicas que promueven el crecimiento y la diferenciación celular. Regula la glucemia por estímulo de la captación de glucosa en los adipocitos, el músculo esquelético o cardíaco y la supresión de la producción de glucosa hepática; en esta última tiene acciones directas y también indirectas, por la disminución de ácidos grasos libres circulantes que resulta de su efecto inhibitorio sobre la lipólisis. Las vías para las acciones metabólicas y mitogénicas son diferentes y pueden alterarse de forma independiente, lo que puede condicionar RI selectiva.^(1,49)

La acción de la insulina se inicia con su unión a la subunidad α del receptor, lo que condiciona fosforilación de residuos de tirosina específicos en la subunidad β mediante la actividad tirosina quinasa intrínseca de ésta, que se activa aún más por autofosforilación mediada por ligando. Esto aumenta la actividad tirosina quinasa del receptor y desencadena una cascada de eventos señales a través de segundos mensajeros intracelulares. En las acciones metabólicas participan los sustratos del receptor de insulina IRS1-4 y otros que activan la señalización para la translocación mediada por fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) del GLUT4 desde las vesículas citoplasmáticas a la superficie celular y la activación o desactivación de diversas enzimas.^(1,47,49,50) Las acciones mitogénicas tienen lugar a través de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos y quinasas reguladas por señales extracelulares (MAPK-ERK)^(49,50) que regula la expresión génica mediante la activación de factores de transcripción nucleares, e induce la síntesis de proteínas, el crecimiento y la diferenciación celular.⁽⁴⁹⁾

El mecanismo de terminación de la señal no está bien identificado, pero se piensa que sea por defosforilación de la fosforilación de tirosina inducida por insulina en moléculas de señalización

proximales, o por fosforilación de los residuos de serina del receptor y/o de los IRS.^(49,50,51) Se ha comprobado que múltiples tirosina fosfatasas pueden desfosforilar el receptor de insulina y varias serina/treonina quinasas que intervienen en la vía de señalización de la insulina como PI3-K, Akt/proteína quinasa B (Akt/PKB) y la glucógeno sintetasa quinasa-3 (GSK3) pueden fosforilar la serina del receptor y/o del IRS-1, lo que funcionaría como un mecanismo de retroalimentación.^(49,50,51) En receptores aislados de músculo esquelético se ha demostrado aumento de la fosforilación de serina del receptor, independiente de insulina y disminución de la actividad tirosina quinasa intrínseca que sugiere que esta fosforilación inhibe la señalización normal del receptor.⁽⁴⁶⁾

En las mujeres con SOP, la evidencia disponible apunta a que el trastorno intrínseco en la acción de la insulina probablemente se deba a un aumento de la fosforilación inhibitoria de la serina

del receptor y/o del IRS-1, independiente de insulina.⁽¹⁾ La anomalía parece ser única del SOP, pues no se ha reportado en otras condiciones que cursan con RI como la obesidad, la DM2 o los síndromes raros de RI extrema.^(46,47) Esto ocasiona un bloqueo de la señal en los primeros pasos de la transducción que se expresa en los tejidos diana clásicos (músculo esquelético y tejido adiposo), el ovario y los fibroblastos de la piel, pero no afecta la sensibilidad hepática.⁽⁴⁶⁾ En el músculo esquelético están comprometidas tanto las vías metabólicas como las mitogénicas, pero en el tejido adiposo y el ovario es selectiva para las vías metabólicas mientras que las mitogénicas permanecen funcionalmente activas e incluso pueden estar sobreestimuladas por el hiperinsulinismo secundario a la RI metabólica.^(1,53) El factor responsable del patrón anormal de fosforilación no se conoce pero parece ser extrínseco al receptor. Esta hipótesis se sustenta en que no se han identificado mutaciones genéticas que se relacionen con un defecto intrín-

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



seco⁽⁴⁶⁾ y en la observación de que la alteración no persiste en receptores inmunopurificados antes de la autofosforilación estimulada por insulina o en cultivos de miotubos de mujeres con SOP.^(54,55) Esto sugiere la participación de una quinasa externa. Vale señalar que existen estudios en cultivos de miotubos en que persisten algunas de las anomalías. Es posible que in vivo la RI dependa de la interacción del entorno con defectos intrínsecos.⁽⁵⁴⁾ En el músculo esquelético se ha demostrado que las serina quinazas que participan en la vía mitógena MAPK-ERK1 y 2 se activan constitutivamente, lo que puede contribuir a la fosforilación del IRS-1 y a la inhibición de la señalización metabólica.⁽⁵⁶⁾

La disminución de los eventos post receptor se reconoce además en estudios que reportan disminución significativa en las concentraciones de GLUT 4,⁽⁵⁷⁾ aunque este es un hallazgo que no ha podido demostrarse de manera inequívoca. También, mediante señalización de insulina in vivo, se han detectado anomalías en la activación de Akt/PKB y la translocación de GLUT4 y la disminución en la activación de la PI3-K asociada a IRS-1 con aumento en las concentraciones de IRS-2. Se interpretó como una vía para compensar la disminución de la señal a través de IRS-1.⁽⁵⁸⁾

Por otra parte, se considera que en las mujeres con SOP, además de los defectos de señalización existen otras anomalías que pueden contribuir a la RI y el incremento del riesgo para alteraciones metabólicas. En el músculo esquelético se han detectado cambios en la expresión del gen oxidativo mitocondrial que no se han comprobado en miotubos cultivados,⁽⁵⁹⁾ lo que indica que no debe obedecer a un defecto primario. También se ha confirmado disfunción secretora de las células β pancreáticas que condiciona incremento del riesgo de DM2 en las mujeres con SOP,⁽⁶⁰⁾ la que es más señalada en aquellas con familiares de primer grado con DM2.⁽⁶¹⁾ Puede estar presente desde edades tempranas⁽⁶²⁾ y es independiente de la obesidad,⁽⁶³⁾ lo que probablemente sea una anomalía genética primaria.⁽¹⁾ De igual forma, se ha reportado aumento de la relación insulina circulante/péptido C, que sugiere disminución del aclaramiento hepático de insulina.⁽⁶⁴⁾ Del mismo modo, algunas de las condiciones asociadas al SOP pue-

den aportar mecanismos adicionales. Se ha demostrado que el riesgo de padecer RI es mayor en los fenotipos que cursan con hiperandrogenismo y anovulación⁽⁶⁵⁾ y que los más hiperandrogénicos tienen más RI.⁽⁶⁶⁾ Esto se explica por los efectos directos del exceso de andrógenos sobre la acción de la insulina en el músculo esquelético o el tejido adiposo e indirectos ya que estimulan la hipertrofia de los adipocitos, adiposidad visceral y cambios en la secreción de adipocinas.^(1,9,10) En mujeres con SOP se ha demostrado correlación entre los niveles de testosterona circulante y la secreción de insulina, lo que apunta a que el hiperandrogenismo pudiera contribuir a la disfunción de las células β .^(64,67) No obstante, se considera que los efectos son modestos e insuficientes para explicar toda la RI del SOP.⁽⁶⁰⁾

La obesidad es de las condiciones que más se asocia a la RI, en general y también en el SOP.⁽⁶⁸⁾ Aunque por sí sola no puede explicar la RI propia del síndrome (porque no es exclusiva de las mujeres con SOP y obesidad), se reconoce que la concurrencia de sobrepeso y/o distribución central del tejido adiposo empeoran la RI intrínseca o condicionan nuevas vías patológicas.⁽⁶⁹⁾ Las mujeres con obesidad y SOP tienen niveles más altos de insulina y/o más RI que las de peso normal, lo que es proporcional al índice de masa corporal (IMC).⁽⁷⁰⁾ En las mujeres con SOP, tanto de peso normal como con sobrepeso, es característico el incremento en la secreción de insulina post sobrecarga de glucosa.^(60,65) Sin embargo, el aumento de la secreción de insulina basal, de la producción de glucosa endógena basal, la hiperinsulinemia en ayunas y la RI hepática son distintivos de las que tienen obesidad.⁽⁷¹⁾

Entre obesidad, RI y SOP existe una relación compleja, multidireccional que puede manifestarse de muy diversas formas y no pocas veces genera un círculo vicioso.^(1,9) El hiperinsulinismo causa obesidad por las acciones mitogénicas de la insulina que inducen incremento del tejido adiposo y por su relación con el incremento del hiperandrogenismo.⁽⁷²⁾ Al mismo tiempo, la obesidad puede contribuir a la RI por diversas vías: en mujeres con SOP y obesidad la supresión de la oxidación de lípidos mediada por insulina es menor y los niveles de ácidos grasos libres en ayunas son



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

mayores, lo que genera RI hepática y menor supresión de la producción de glucosa endógena.⁽⁵⁹⁾ Además, la obesidad se asocia con incremento de andrógenos e inflamación local de bajo grado. Determina la disminución de las concentraciones séricas de adiponectina y aumento de adipocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o adipogénicas y/o glucogénicas, como la leptina, visfatina, apelina, irisina o asprosinina que pueden determinar RI local y sistémica.^(74,75,76,77-78)

PREVALENCIA DE RI EN MUJERES CON SOP

Existe amplia evidencia que demuestra que la RI no está presente en todas las mujeres que padecen SOP. En general se acepta que alrededor del 50-70 % de estas tienen RI.^(1,9) Los reportes de prevalencia muestran gran variabilidad, lo que se atribuye a la falta de uniformidad en los métodos para diagnosticar tanto el SOP como la RI y a las características de las mujeres estudiadas.^(1,70,79)

Concerniente a los criterios para el diagnóstico de SOP se ha demostrado que la prevalencia de RI es mayor cuando se emplea la clasificación de NIH (*National Institute of Health*).^(1,70) En estudios que emplean los criterios de Rotterdam, se señala mayor frecuencia de RI en las que tienen SOP clásico y menor en los fenotipos normoandrogénico y ovulatorio.^(65,79) En cuanto a los métodos para medir la RI, la detección es menor cuando se usan estimaciones indirectas o indicadores sustitutos, cuya sensibilidad y especificidad son inferiores a las del *clamp* euglucémico.^(80,81) Lo mismo sucede cuando se emplean mediciones en ayunas, especialmente en mujeres delgadas, o con valores de insulina limítrofes, disfunción de las células β o DM2.⁽⁸²⁾

Referente a las características de las mujeres estudiadas es muy importante la edad dado que la RI y el deterioro de la función pancreática o de la secreción de insulina tienden a empeorar con el tiempo. En la medida que progresa la edad estos trastornos son más prevalentes y es menor la eficacia diagnóstica de algunos indicadores de RI.^(9,83) Asimismo, se describe que aunque la RI asociada al SOP se presenta tanto en mujeres con peso normal o sobrepeso, la prevalencia es mayor en el

fenotipo obeso.^(1,60,84) En mujeres con antecedentes familiares de DM2, como ya se ha dicho, la frecuencia es también mayor.⁽⁸⁵⁾ De igual modo, se observan diferencias raciales y geográficas. Las mujeres blancas tienen mayor riesgo de RI y alteraciones metabólicas que las asiáticas.⁽⁸⁶⁾ En las norteamericanas la prevalencia es mayor que en otras poblaciones, lo que se atribuye a factores culturales o relacionados con la dieta.⁽¹⁾

MEDICIÓN DE LA RI EN EL SOP

La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina para mediar sus acciones metabólicas sobre la captación de glucosa, la producción de glucosa y/o la lipólisis. Resulta en el requerimiento de mayores cantidades de insulina para lograr una determinada acción.⁽⁸⁷⁾ Puede evaluarse mediante determinaciones en ayunas que reflejan la RI fundamentalmente hepática y también la secreción y el aclaramiento de insulina o postprandiales que expresan la RI periférica, principalmente del músculo esquelético.⁽⁸⁸⁾ Para el diagnóstico de la RI se dispone de múltiples métodos directos e indirectos. La pinza normoglucémica o *euglucemic clamp* se considera el estándar de oro.^(2,9,81) La prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa y de sensibilidad a la infusión de insulina tienen buena correlación con ella pero requieren de personal altamente capacitado. Son muy laboriosas y de alto costo, por lo que tienen poco uso clínico.⁽¹⁾ Se emplean como medidas sustitutas los valores de insulinemia en ayunas o en diferentes momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGo), así como diversos índices calculados a partir de la glucosa e insulina en la PTGo o en ayunas. Entre los últimos sobresalen la relación glucosa/insulina en ayunas, el modelo homeostático (HOMA) y el índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), entre otros.^(89,90)

También se utilizan mediciones indirectas como el cociente insulina/triglicéridos (índice de McAuley) o el producto de la insulina y los ácidos grasos libres circulantes en ayunas que correlacionan estrechamente con la RI del tejido adiposo y con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa o dislipidemias).⁽⁹¹⁾ En los últimos años se evalúan varios

marcadores sustitutos que, en opinión de algunos autores, pudieran tener mayor valor diagnóstico por su relación con la fisiopatología u otros mecanismos relacionados con la RI en el SOP. Entre estos podemos mencionar la adiponectina, la visfatina, la vaspina, la apelina, la coceptina, la irisina, el factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), la zonulina, la resistina, la leptina, la proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4), la kisspetina, la ghrelina y otros.^(92,93)

En las mujeres con SOP no existe uniformidad en los resultados ni en los criterios sobre la recomendación de uno u otro de estos indicadores sustitutos. Existe amplia evidencia que demuestra la superioridad de las estimaciones realizadas a partir de la PTGo, especialmente el cálculo del área bajo la curva de insulina durante toda la prueba.⁽⁶⁵⁾ Sobre la posible utilidad de los nuevos biomarcadores se acepta que se requieren más estudios para determinar si son superiores a los que se

utilizan actualmente.⁽⁹³⁾ Se reconoce que las determinaciones en ayunas son indicadores de la acción hepática de la insulina más que periférica⁽⁸⁸⁾ y por lo tanto, menos precisos en las mujeres con SOP que muchas veces no tienen RI hepática o pueden tener disfunción de las células β pancreáticas, lo que confunde los resultados. Sin embargo, por su sencillez y aplicabilidad clínica son los más empleados e incluso se recomiendan como el método inicial para diagnosticar RI en el SOP.^(94,95) En relación con éstos, algunos estudios señalan que el índice de Matsuda es superior al HOMA o el QUICKI para detectar RI en el SOP, especialmente en mujeres delgadas.⁽⁹⁶⁾

Del mismo modo, se recomienda que niveles de insulina $\geq 21 \mu\text{U/mL}$ en ayunas o $\geq 209 \mu\text{U/mL}$ en la segunda hora de la PTGo se consideren con especial atención ya que pueden revelar un estado de RI grave.⁽⁹⁾ También se propone que, puesto que muchos parámetros clínicos reflejan la

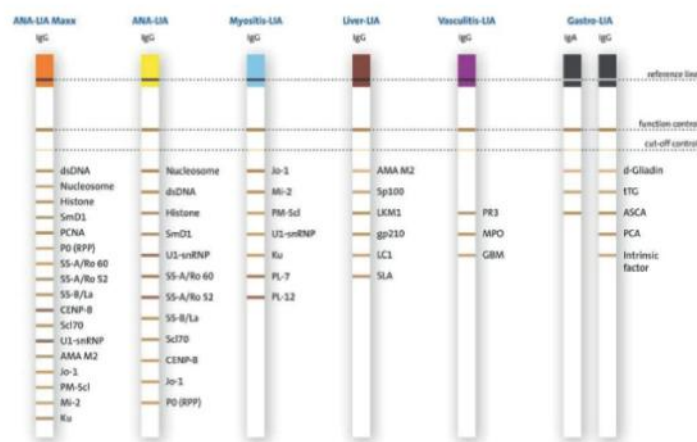
INMUNOENSAYO LINEAL LIA

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.

RI subyacente, la obesidad en sí misma, el incremento de la circunferencia de la cintura, la acantosis nigricans, la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el aumento de triglicéridos se pueden asumir como criterios para considerar que existe RI, aun cuando no se detecten alteraciones en los niveles circulantes de insulina.⁽⁹⁷⁾

IMPORTANCIA DE LA RI EN EL SOP

Numerosos estudios han demostrado que muchas de las complicaciones metabólicas del SOP están estrechamente relacionadas con la RI.^(3,91,98,99,100) Entre ellas se destacan a) mayor riesgo de padecer intolerancia a la glucosa y DM2, b) anomalías en el perfil lipídico: aumento de triglicéridos, disminución de cHDL y en menor medida aumento del colesterol total y unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), c) estado proinflamatorio, d) obesidad, que agrava la RI y sus consecuencias, e) hipertensión arterial, infrecuente en mujeres jóvenes, pero con alta prevalencia en la perimenopausia, f) enfermedad hepática grasa no alcohólica y g) aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La RI y el hiperinsulinismo también tienen una fuerte influencia en los trastornos reproductivos.^(1,9,72) La insulina, mediante sus acciones directas o a través de los factores de crecimiento estimula la esteroidogénesis y la actividad mitótica de las células de la teca. El intersticio ovárico aumenta la respuesta adrenal a la hormona adrenocorticotropa, la actividad de la 17 alfa hidroxilasa y los andrógenos biológicamente activos actúan sinérgicamente con la LH y modula la acción de los factores de crecimiento a nivel ovárico.^(1,39,49) Por ello condiciona hiperandrogenismo ovárico, suprarrenal y periférico en las mujeres con SOP. Asimismo, se le reconoce un fuerte efecto en el control de la ovulación por sus acciones neuroendocrinas y en la foliculogénesis dependiente de gonadotropinas. Como consecuencia, en las mujeres con SOP que tienen RI es más alta la morbilidad reproductiva: infertilidad, sangrado anormal, aborto, complicaciones gestacionales y riesgo elevado de padecer carcinoma endometrial.^(53,100)

Otro hallazgo que refuerza la importancia

del hiperinsulinismo y le confiere una utilidad práctica a este conocimiento es el hecho de que la disminución de los niveles de insulina usando dióxido de sodio, somatostatina o fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, resultan en disminución de las alteraciones metabólicas, los andrógenos circulantes, control de la ovulación y del fallo reproductivo.⁽⁹⁾

>>> CONCLUSIONES

La RI en el SOP tiene importancia capital, no solo por su frecuencia, sino también por el amplio espectro de alteraciones metabólicas y reproductivas que se le asocian. Como en otros trastornos que caracterizan al síndrome, los mecanismos fisiopatogénicos específicos no están del todo claros, pero existe la posibilidad de diagnosticarla y tratarla oportunamente, con lo que pueden prevenirse complicaciones, algunas de ellas de importancia vital. Por ello, la educación para la salud desde edades tempranas, que propicie estilos de vida saludable, prevención del sobrepeso corporal y control de otros factores que agravan la RI, así como la evaluación temprana de la RI, deben entenderse como cruciales en el manejo de las mujeres con SOP, independientemente de su peso corporal.

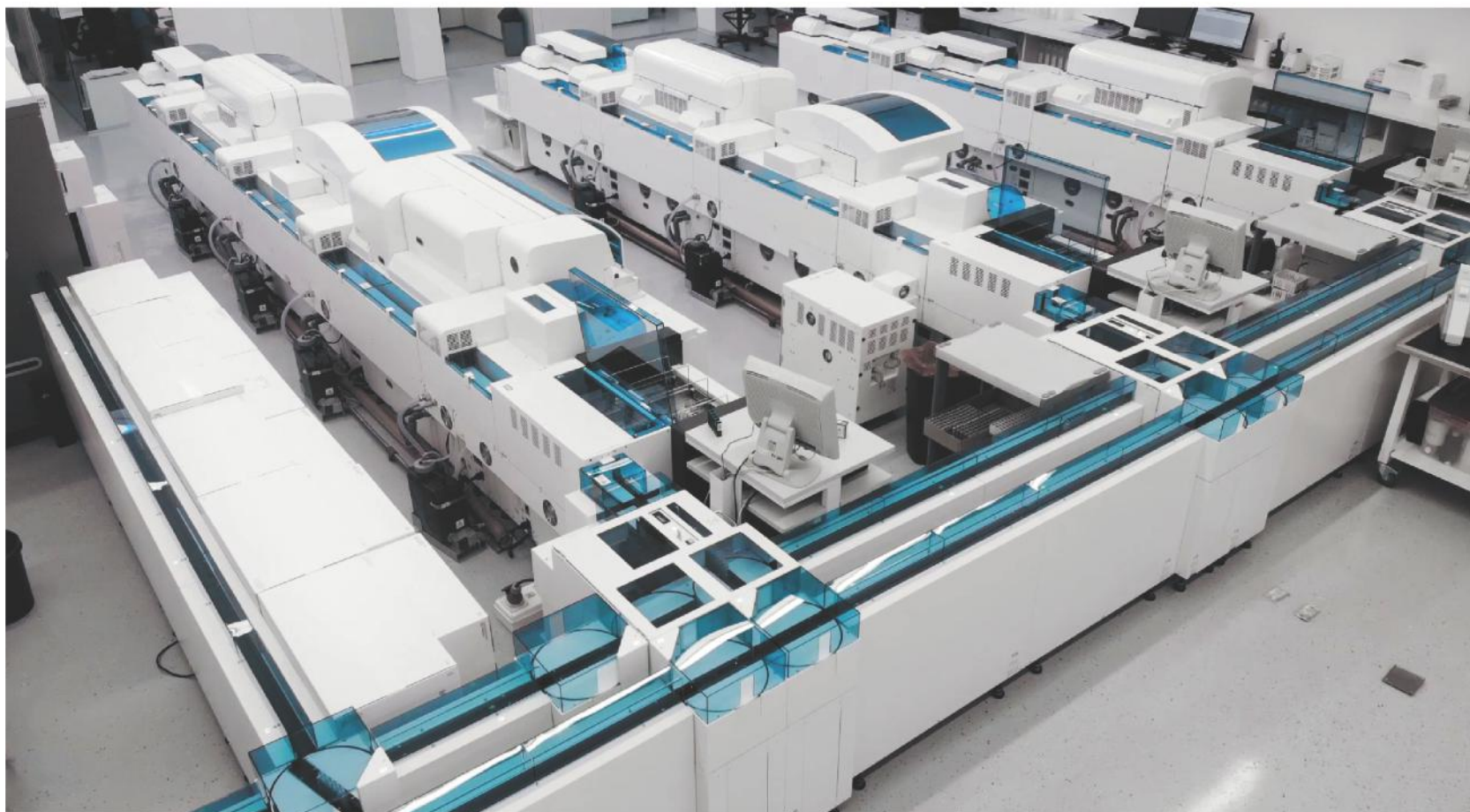
>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diamanti E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- Kiconco S, Tay CT, Rassie KL, Azziz R, Teede HJ, Joham AE. Natural history of polycystic ovary syndrome: A systematic review of cardiometabolic outcomes from longitudinal cohort studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14647>
- Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos E. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
- Morley L, Tang T, Yasmin E, Norman R, Balen A. Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D chiro inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Systematic Review.* 2017 [acceso: 01/07/2019]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
- Kite C, Lahart I, Afzal I, Broom D, Randeve H, Kyrou I, et al. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Systematic Reviews.* 2019;8(1):51-79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0962-3>

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

6. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1165>
7. Stepto NK, Moreno A, McIlvenna LC, Walters KA, Rodgers RJ. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Unraveling the Conundrum in Skeletal Muscle? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5372-81. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00167>
8. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
9. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Res*. 2018;49:114-30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485995>
10. Dumesic D, Phan J, Leung K, Grogan T, Ding X, Li X, et al. Adipose insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2171-83. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02086>
11. Lewandowski KC, Płusajska J, Horzelski W, Bieniek E, Lewiński A. Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect*. 2018;7(3):403-12. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0021>
12. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(3):176-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.024>
13. Zaki M, Hassan N, El-Bassyouni HT, Kamal S, Basha W, Azmy O. Association of the Pro12Ala Polymorphism with the Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(3):275-80. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.088>
14. Ruan Y, Ma J, Xie X. Association of IRS-1 and IRS-2 genes polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocr J*. 2012;59(7):601-9. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0387>
15. Yılmaz M, Yurtçu E, Demirci H, Ergün MA, Ersoy R, Karakoç A, et al. Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(1):13-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03345671>
16. Dunaif A. Perspectives in polycystic ovary syndrome: from hair to eternity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):759-68. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3780>
17. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011;43(1):55-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.732>
18. Simonis-Bik AM, Nijpels G, van Haeften TW, Houwing-Duistermaat JJ, Boomsma DI, Reiling E, et al. Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic beta cell function. *Diabetes*. 2010;59(1):293-301. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-1048>
19. Goodarzi M, Jones M, Li X, Chua A, Garcia O, Chen Y, et al. Replication of Association of DENND1A and THADA Variants with Polycystic Ovary Syndrome in European Cohort. *J Med Genet*. 2012;49(2):90-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100427>
20. Alizzi Fadia J, Talab Kokaz H, Sharhan Al-Mayah Q. DENND1A and THADA Gene Polymorphism Among Iraqi Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Inter J of Women's Health and Reprod Sci*. 2020 [acceso: 01/07/2019]; 8:265-71. Disponible en: <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=775965>
21. Bao S, Cai JH, Yang SY, Ren Y, Feng T, Jin T, et al. Association of DENND1A Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(2):135-43. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2259>
22. Zhu YN, Zhang YT, Liu Q, Shen SM, Zou X, Cao YX, et al. Association analysis between the tag single nucleotide polymorphisms of DENND1A and the risk of polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0945-1>
23. Gao L, Zhang Y, Cui Y, Jiang Y, Wang X, Liu J. Association of the T45G and G276T polymorphisms in the adiponectin gene with PCOS: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(2):106-10. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.508543>
24. Tessneer KL, Jackson RM, Griesel BA, Olson AL. Rab5 activity regulates GLUT4 sorting into insulin-responsive and non-insulin-responsive endosomal compartments: a potential mechanism for development of insulin resistance. *Endocrinology*. 2014;155(9):3315-28. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-2148>
25. Yu J, Ding C, Guan S, Wang C. Association of single nucleotide polymorphisms in the RAB5B gene 3'UTR region with polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *Biosci Rep*. 2019;39(5): BSR20190292. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20190292>
26. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12(12):2641-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/12.12.2641>
27. Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, Haddad L, Gharani N, Bennett A, et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408-13. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640>
28. Peng HM, Im SC, Pearl NM, Turcu AF, Rege J, Waskell L, et al. Cytochrome b5 Activates the 17,20-Lyase Activity of Human Cytochrome P450 17A1 by Increasing the Coupling of NADPH Consumption to Androgen Production. *Biochemistry*. 2016;55(31):4356-65. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00532>
29. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, et al. Large-Scale Genome-Wide Meta Analysis of Polycystic Ovary Syndrome Suggests Shared Genetic Architecture for Different Diagnosis Criteria. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007813. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>
30. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. Thirtyseven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1999;96(15):8573-8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8573>
31. Mukherjee A, Sidis Y, Mahan A, Raheer MJ, Xia Y, Rosen ED, et al. FSTL3 deletion reveals roles for TGF-beta family ligands in glucose and fat homeostasis in adults. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2007;104(4):1348-53. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0607966104>
32. He J, Liu Q, Yu S, Lei M, Liu J, Di R, et al. Expression and functional analysis of the Follistatin-like 3 (FSTL3) gene in the sheep ovary during the oestrous cycle. *Reprod Domest Anim*. 2021;56(3):427-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/rda.13879>
33. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients*. 2020;12(8):2401. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082401>
34. Jordan CD, Bohling SD, Charbonneau NL, Sakai LY. Fibrillins in adult human ovary and polycystic ovary syndrome: is fibrillin-3 affected in PCOS? *J Histochem Cytochem*. 2010;58(10):903-15. DOI: <https://doi.org/10.1369/jhc.2010.956615>
35. Sánchez M, Tena M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020;35:100937. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001>
36. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebkowska A, Hryniewicka J, Adamski M, et al. Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *J Clin Med*. 2020;9(3):732. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030732>
37. Baldani D, Skrgatic L, Kasum M, Zlopasa G, Oguic S, Herman M. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35:401-5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534096>
38. Tandon P, Wafer R, Minchin J. Adipose morphology and metabolic disease. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1): jeb164970. DOI: <https://doi.org/10.1242/jeb.164970>
39. Barber T, Hanson P, Weickert M, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119874042. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>
40. Sadrzadeh S, Hui E, Schoonmade L, Painter R, Lambalk C. Birthweight and PCOS: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox010. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hox010>
41. Kshetrirayam C, Sharma A, Mishra V, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019;20(4):255-63. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0142>
42. Lumme J, Sebert S, Pesonen P, Piltonen T, Järvelin MR, Herzig KH, et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients*. 2019;11(11):2831. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112831>
43. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes*. 1993;42(10):1462-8. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.42.10.1462>
44. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2289-93. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deg440>
45. He F, Li Y. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J*

Ovarian Res. 2020;13(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>

46. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995;96(2):801-10. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI118126>

47. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):31-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>

48. Vella V, Malaguarna R, Nicolosi ML, Morrione A, Belfiore A. Insulin/IGF signaling and discoidin domain receptors: An emerging functional connection. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(11):118522. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118522>

49. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

50. Uchikawa E, Choi E, Shang G, Yu H, Bai XC. Activation mechanism of the insulin receptor revealed by cryo-EM structure of the fully liganded receptor-ligand complex. *Elife.* 2019;8: e48630. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.48630>

51. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes.* 2006;55(8):2392-7. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0391>

52. Chang W, Goodarzi M, Williams H, Magoffin D, Pall M, Azziz R. Adipocytes from women with polycystic ovary syndrome demonstrate altered phosphorylation and activity of glycogen synthase kinase 3. *Fertil Steril.* 2008;90:2291-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.025>

53. Cadagan D, Khan R, Amer S. The cal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol.* 2016;16:53-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.006>

54. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin

resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(5):E1047-54. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00361.2004>

55. Eriksen M, Pørneki AD, Skov V, Burns JS, Beck-Nielsen H, Glintborg D, et al. Insulin resistance is not conserved in myotubes established from women with PCOS. *PLoS One.* 2010;5(12): e14469. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014469>

56. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2006;55(3):751-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0453>

57. Seow KM, Juan CC, Hsu YP, Hwang JL, Huang LW, Ho LT. Amelioration of insulin resistance in women with PCOS via reduced insulin receptor substrate-1 Ser312 phosphorylation following laparoscopic ovarian electrocautery. *Hum Reprod.* 2007;22(4):1003-10. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/del466>

58. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(2): E392-9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.2.E392>

59. Shukla P, Mukherjee S. Mitochondrial dysfunction: An emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Mitochondrion.* 2020;52:24-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.02.006>

60. Song D, Hong Y, Sung Y, Lee H. Insulin resistance according to β -cell function in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *PLoS ONE.* 2017;12: e0178120. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178120>

61. Wang T, Zhao Z, Xu Y, Qi L, Xu M, Lu J, et al. Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Relation to Cardiometabolic Risk Patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2207-15. DOI: <https://doi.org/10.1210/nc.2017-02584>

62. Gholinezhad M, Gholsorkhtabamiri M, Esmaeilzadeh S, Ghanbarpour A. Insulin resistance and adverse metabolic profile in overweight/obese and



μ GASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

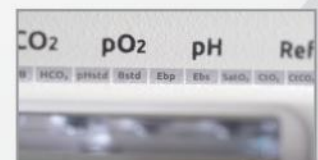
INGRESO DE MUESTRA POR
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS
INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO
ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



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

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina [\(54-11\) 4523-4848 \(Rot.\)](tel:+541145234848) [\(54-11\) 4523-2291](tel:+541145232291)



- normal weight of young women with polycystic ovary syndrome. *Caspian J Intern Med.* 2018;9(3):260-7. DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.3.260>
63. Pande AR, Guleria AK, Singh SD, Shukla M, Dabadghao P. β cell function and insulin resistance in lean cases with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(11):877-81. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1342165>
64. Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1319-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0372-x>
65. Monteagudo G, González R, Gómez M, Ovies G, Menocal A, Rodríguez K, et al. Resistencia a la insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Cubana Endocrinol.* 2019 [acceso: 10/07/2021];21(2):e179. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51561-29532019000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
66. Zhang B, Wang J, Shen S, Liu J, Sun J, Gu T, et al. Association of Androgen Excess with Glucose Intolerance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Bio Med Res Int.* 2018; 2018:6869705. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/6869705>
67. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2586>
68. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.* 2018;23(2):149-57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
69. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(4):531-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14421>
70. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological
72. Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
73. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in
80. Dahan M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between surrogate estimates and direct measurement of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42:987-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01014-9>
81. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2515-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex308>
83. Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, de Guevara AL, Hernández P, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism.* 2016;65(5):776-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.006>
84. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):423-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
85. Lazaridou S, Dinas K, Tziomalos K. Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens).* 2017;16(4):373-80. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1757>
86. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, et al. Metabolic disturbances in nonobese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019 Jan;111(1):168-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.013>
87. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med.* 1985;36:429-51. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.36.020185.002241>
88. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes.* 2010;59(11):2697-707. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-1032>
89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
90. Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):144-7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8292>
91. Mu L, Li R, Lai Y, Zhao Y, Qiao J. Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(5):541-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0949-2>
92. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0523-8>
93. Li L, Zhang J, Zeng J, Liao B, Peng X, Li T, et al. Proteomics analysis of potential serum biomarkers for insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med.* 2020; 45:1409-16. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4522>
94. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Orientações e Recomendações FEBRASGO; 2018. p.103 [acceso: 10/07/2021].
Disponibile en: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/18ZZSndromeZdosZovriosZpolicisticos.pdf>
95. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński R, Dębski R, Meczekalski B, Wielgoś M, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2018;69:3286. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2018.004>
96. Shahin L, Hyassat D, Batieha A, Khader Y, El-Khateeb M, Ajlouni K. Insulin Sensitivity Indices in Patients with Polycystic Ovary Syndrome with Different Body Mass Index Categories. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):483-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399815666190823151222>
97. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11(2):126-34. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.11.2.125>
98. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018; 86:33-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>
99. Le MT, Nguyen VQ, Truong QV, Le DD, Le VNS, Cao NT. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Syndrome among Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study from Central Vietnam. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(4):447-58. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.447>
100. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy (Review) *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017;14:1271-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>

Diestro



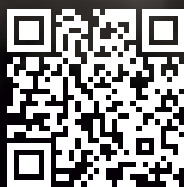
Na⁺

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.



Anomalías metabólicas en las nefrolitiasis: manejo clínico y tratamiento en una población pediátrica hospitalaria

>>> Es frecuente encontrar alteraciones metabólicas en niños con nefrolitiasis. El siguiente trabajo de investigación aborda este importante tema

>>> AUTORES

Pamela Rodríguez¹, Miguel Ángel Franco², Mirta Mesquita³

1 Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”. San Lorenzo, Paraguay.

2 Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”, Servicio de Nefrología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

3 Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”, Departamento de Docencia e investigación. San Lorenzo, Paraguay.

>>> CORRESPONDENCIA

mirtanmr@gmail.com

Fuente: *Pediatr. (Asunción)*. 2022; 49(2):97 - 103 (mayo agosto) Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.49022022005>

>>> RESUMEN

Introducción: La litiasis urinaria en los niños es multifactorial y con tendencia a recurrir. Las anomalías metabólicas son importantes factores de riesgo.

Objetivo: Describir las anomalías metabólicas, el manejo clínico y el tratamiento de la nefrolitiasis en una población pediátrica.

Materiales y métodos: Estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo. Por muestreo de casos consecutivos fueron incluidos

pacientes de 0 a 18 años del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu en el periodo de enero del 2020 a diciembre del 2021, con diagnóstico de nefrolitiasis. Variables: datos demográficos, estado nutricional, sintomatología, presencia de factores de riesgo y resultado del estudio de anomalías metabólicas. Los datos fueron recogidos en un formulario de Google y analizados en con el SPSSv21, utilizando estadísticas descriptivas. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la investigación con liberación del consentimiento informado.

Resultados: Fueron incluidos 112 pacientes con edad mediana de 13 años, el 61,6% de sexo femenino, los síntomas más frecuentes fueron dolor lumbar, abdominal y hematuria. En 54,5% (n=61) se realizó el estudio metabólico. Se detectó anomalías metabólicas en el 90% (55/61). Las más frecuentes fueron la combinación de hipocitraturia e hipomagnesuria (34,4%). El tratamiento consistió en medidas dietéticas e individualizado de acuerdo a las anomalías detectadas.

Conclusiones: La frecuencia de anomalías metabólicas en los pacientes sometidos a estudio fue del 90%. Las más frecuentes fueron la combinación de hipocitraturia e hipomagnesuria. El tratamiento consistió en medidas dietéticas y tratamiento es-

pecífico de las anomalías detectadas.

Palabras claves: Nefrolitiasis, pediatría, anomalías metabólicas.

>>> INTRODUCCIÓN

La nefrolitiasis es una importante causa de enfermedad renal. Aunque es menos frecuente que en los adultos, la incidencia en niños menores de 10 años es de 4 por 100.000, y puede llevar a complicaciones graves⁽¹⁾. De etiología multi-factorial tiende a evolucionar con recurrencias⁽²⁾. La edad de⁽³⁾ presentación más frecuente es entre los 5 y 10 años.

Entre los factores de riesgo asociados a la litiasis urinaria se encuentran la predisposición genética y las alteraciones metabólicas⁽⁴⁻⁵⁾. Otras condiciones que favorecen la formación de cálculos son las malformaciones del tracto urinario y los hábitos alimentarios⁽⁶⁾. La alimentación inadecuada puede ser un factor de riesgo agregado y empeorar cualquier trastorno metabólico o renal individual que ya esté presente⁽⁷⁾. Los niños con sobrepeso u obesidad tienen una mayor concentración urinaria de solutos litogénicos y una menor concentración urinaria de inhibidores de la crista-

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**

lización, como el citrato y el magnesio⁽⁸⁾. Una disminución de la producción de orina, debido a una hidratación inadecuada, conduce a una concentración elevada de solutos urinarios, favoreciendo así la formación de cristales insolubles. Un aumento en la ingesta de sodio en la dieta produce una mayor excreción de calcio por la orina, que favorece per se la formación de cálculos. El elevado aporte de proteínas aumenta la excreción urinaria de ácido úrico, oxalatos y calcio y conduce a un pH urinario bajo, lo que a su vez favorece la precipitación de ácido úrico y oxalato cálcico⁽⁷⁾. Al mismo tiempo, los niveles urinarios de citrato, uno de los inhibidores más poderosos de la cristalización, los bajos niveles favorecen a la formación de calculos⁽⁹⁾. Entre las alteraciones metabólicas más frecuentes se encuentran la hipercalciuria, hipocitraturia, acidosis tubular y⁽¹⁰⁾ cistinuria.

Conocer las anomalías metabólicas más frecuentemente relacionadas a la producción de cálculos es fundamental, no solo para el diagnóstico sino también para el manejo y seguimiento de todas las litiasis en la población pediátrica, En este contexto el objetivo del presente estudio fue describir las anomalías metabólicas, el manejo clínico y el tratamiento de la nefrolitiasis en el servicio de nefrología pediátrica de un hospital.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y lugar de estudio

Estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo, realizado en el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, el periodo de enero del 2020 a diciembre del 2021.

Población, variables y reclutamiento

Fueron elegibles pacientes de 0 a 18 años, con diagnóstico de litiasis renal, que acudieron al Servicio de Nefrología Pediátrica, durante el periodo de estudio. Fueron revisadas las fichas clínicas de los pacientes y se recogieron las variables demográficas, antecedentes familiares

de litiasis renal, antecedentes de infecciones urinarias, manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico, estudios metabólicos y frecuencia de factores de riesgo conocidos, además de las alteraciones metabólicas (Sobrepeso/ obesidad), presencia de malformación del tracto urinario, antecedentes familiares de litiasis renal e infección urinaria. El estado nutricional se extrajo de los datos antropométricos de la historia clínica y se corrobora por la calculadora *Anthro* de la OMS.

Los pacientes fueron incluidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los datos fueron recogidos en el formulario de Google, que contenía las variables estudiadas.

Tamaño de la Muestra y análisis estadístico

El tamaño de la muestra se determinó, teniendo en cuenta una proporción de anomalías metabólicas en la nefrolitiasis en niños de 50%⁽¹¹⁾, con un margen de error alfa de 0,05 y beta de 0,20 y para detectar una diferencia de 0,135 fue necesario incluir como mínimo 104 pacientes.

Los datos de la planilla Excel, descargada del formulario de Google, fue trasladado al programa estadístico SPSS v21 para el análisis. Las variables cuantitativas se expresaron en mediana con rangos intercuartílicos y las cualitativas en porcentajes.

Aspectos Éticos

Fueron respetados los tres principios éticos fundamentales: Autonomía, Beneficia y Justicia. Se mantuvo la confidencialidad de los datos. La realización del estudio no representó ningún riesgo para los pacientes. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la investigación con liberación del consentimiento informado.

>>> RESULTADOS

En el periodo de estudio, un total de 1007 pacientes acudieron al consultorio de Nefrología del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta



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

>> **Tabla 1.** Características demográficas, motivo de consulta de los pacientes y métodos diagnósticos solicitados. N=112.

Edad (años)		
Mediana (RIC)	13 (9 - 15)	
Sexo	n	%
Femenino	69	61,6
Masculino	43	38,4
Motivo de consulta		
Diagnóstico de Litiasis:	33	29,4
Dolor Lumbar:	24	21,4
Dolor abdominal tipo cólico	21	18,7
Hematuria:	20	17,8
Dolor en flanco (derecho/izquierdo):	9	8,03
Disuria:	5	4,4
Métodos diagnósticos		
Ecografía + Uro TAC	36	32,1

Ñu. 112 pacientes (11,1%) presentaban el diagnóstico de litiasis renal.

En cuanto a las características de la población, la mediana de edad fue de 13 años, RIC de 9-15, hubo predominio del sexo femenino (61.6%) (69/112). El 29,4% de los pacientes que acudieron a la consulta tenían el diagnóstico previo de litiasis renal. En el grupo de pacientes sin diagnóstico previo los motivos de consulta fueron el dolor lumbar, (21,4%) el dolor abdominal tipo cólico (18,7%) y hematuria (17,8%). El diagnóstico se confirmó en el 32,1% por Ecografía y Uro TAC Tabla 1

Se indagó los factores de riesgo conocidos de litiasis renal en la población estudiada. El antecedente familiar de litiasis renal fue el más frecuente (33% de los pacientes). Otros factores de riesgo encontrados se describen en la Tabla 2.

>> **Tabla 2.** Frecuencia de los factores de riesgo de litiasis renal en pacientes que acudieron al consultorio de Nefrología. N=112

	n	%
Antecedentes familiares de litiasis	37	33
Presencia de Malformación del tracto urinario	27	24,1
Antecedente de Infección Urinaria	17	15,1
Presencia de sobrepeso u obesidad	22	19,6
Ninguno	9	8

Se realizó estudio metabólico en 61/112 pacientes (54,5%). La frecuencia de anomalías metabólicas detectada fue del 90% (55/61). La más frecuente fue la Hipocitraturia/Hipomagnesuria, encontrada en el 34,4%. En la tabla 3 se citan los otros tipos de anomalías metabólicas encontradas.

>> **Tabla 3.** Frecuencia de anomalía metabólica encontrada en el grupo de pacientes que se realizaron el estudio metabólico N=61

	n	%
Hipocitraturia/Hipomagnesuria	21	34,4
Hipocitraturia	11	18,0
Hipomagnesuria	9	14,75
Índice de sodio/potasio elevado	9	14,75
Hiper calciuria	5	8,1
Ninguno	6	9,8

El tratamiento incluyó medidas generales como el manejo del dolor, medidas dietéticas como aumento en ingesta de líquidos, de cítricos, disminución del consumo de sodio, y limitar el exceso de proteínas. El tratamiento individualizado, según las anomalías metabólicas detectadas incluyó la administración de citrato de magnesio en 32.7% (20/61), y asociado a citrato de potasio en 19.6% (12/61), solo con citrato de potasio en 13% (8/61), mientras que 34% (21/61) quedaron con las medidas generales. Tabla 4

>> **Tabla 4.** Tratamiento individualizado para cada anomalía metabólica encontrada. N=61.

	n	%
Citrato de magnesio	20	37,7
Citrato de magnesio + citrato de potasio	12	19,6
Citrato de potasio	8	13,1
Sin tratamiento individualizado (medidas generales)	21	34,4

>>> DISCUSIÓN

La prevalencia de nefrolitiasis reportada en el presente trabajo es más elevada que la mencionada la literatura⁽¹⁾. Esta diferencia posiblemente se deba a que son pacientes de un Servicio de Nefrología Pediátrica y no refleja la frecuencia poblacional. Las anomalías metabólicas encontradas en este trabajo, comparando con estudios realizados en el país, fue superior al 56% reportada por Guillen, et al⁽¹²⁾. en un estudio que incluyó 93 niños de ambos sexos con edad media de 9 años. Funes, et al.⁽¹³⁾ reportaron anomalías metabólicas en el 82% y 75% según tengan o no sobrepeso en un estudio realizado en Asunción y que incluyó 104 pacientes.

Frecuencias similares a las encontradas en el presente estudio, fueron reportadas por Elmaci, et al⁽¹⁴⁾ en un estudio realizado en Turquía en una

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



población de 143 preescolares con urolitiasis, en los que la frecuencia de anomalías metabólicas fue del 83,1% y las más frecuentes fueron la hiperuricosuria seguida de la hipocitraturia. Un estudio reciente realizado en la Argentina, que incluyó 300 niños con edad media de 11 años, con nefrolitiasis detectó anomalías metabólicas en el 89%, cifra muy parecida a la reportada en este trabajo y en una población con edad comparable. Sin embargo, fue diferente en los tipos de anomalías metabólicas, porque encontraron que la hipercalciuria, tanto sola como combinada, ⁽¹⁵⁾ con la hipocitraturia, en el 47% de los pacientes; mientras que en la población en el presente estudio fueron más frecuentes la combinación de hipocitraturia e hipomagnesuria y los casos de hipercalciuria se presentaron con una frecuencia, más baja. La mayor frecuencia de cálculos cálcicos puede verse en desordenes metabólicos más heterogéneos, mientras que los no cálcicos a tipos más específicos de anomalías metabólicas⁽¹⁶⁾.

Similar a los resultados aquí reportados; la hipocitraturia fue la más frecuentemente encontrada en un estudio realizado con el objetivo de detectar anomalías bioquímicas asociadas a la presencia de hematuria en una población de más de 500 niños iraníes (61%)⁽¹⁷⁾. Los estudios antes citados en Paraguay sobre nefrolitiasis en niños, con una población pequeña encontraron también mayor frecuencia de hipocitraturia e hipomagnesuria⁽¹²⁻¹³⁾.

En relación a los factores de riesgo, en este estudio se reportó la historia familiar de litiasis renal, en más de un tercio de los pacientes. El antecedente familiar de nefrolitiasis fue del 68% en una población de niños con infección del tracto urinario a *E coli*, considerado como un estado de prelitiasis⁽¹⁸⁾. El antecedente familiar de nefrolitiasis se ha asociado al inicio más ⁽¹⁹⁾ temprano de sintomatología y a las recurrencias. La nefrolitiasis en los niños es, además, un factor de riesgo de infecciones urinarias a repetición, sobre todo cuando la anomalía asociada es la hipercalciuria y la edad es inferior a los 2 años⁽²⁰⁾.

Las malformaciones del tracto urinario,

predisponen a las infecciones y se asocian a mayor riesgo de litiasis, preferentemente de estruvita⁽²¹⁾.

La nefrolitiasis es mucho más frecuente en el sexo femenino, principalmente en adolescentes, esta preminencia también se encontró en este estudio, en el que más de la mitad fueron niñas⁽¹⁾.

La sintomatología encontrada en el grupo de pacientes que acudió a la consulta fue, predominantemente, el dolor en forma de cólico renal o abdominal y de la región lumbar, seguido de la hematuria. Síntomas similares a los reportados por ⁽¹⁵⁻¹⁴⁾ otros autores.

El tratamiento individualizado, pilar en el manejo de estas anomalías, fue el citrato de magnesio, en consonancia con la anomalía metabólica más frecuentemente detectada. La asociación de citrato de potasio y magnesio fue el siguiente más utilizado y de manera aislada el citrato de potasio solo en los pacientes con hipocitraturia. El manejo nutricional y las medidas generales fueron indicadas en todos los pacientes. La hidratación es muy importante; se recomienda una ingesta de líquidos entre 70 a 100 ml/k⁽²⁾. El tratamiento médico de expulsión se ha establecido en los últimos años en la población pediátrica, con la administración con bloqueadores alfa o del canal de calcio, cuando los cálculos tienen menos de 10mm de tamaño y se encuentran en la parte distal del uréter⁽²²⁾.

Limitantes en este estudio fueron la falta de accesibilidad de todos los pacientes al estudio metabólico, y las propias de un estudio retrospectivo. Sin embargo, aborda una patología que va en aumento, con un enfoque diferente al del adulto, con mayores posibilidades de recidivas y enfermedad renal crónica⁽²⁻²²⁾.

>>> CONCLUSIONES

El 90% de los pacientes pediátricos con nefrolitiasis, que fueron evaluados con estudios metabólicos presentó una o más anomalías meta-



COYALAB

Su LIS en la nube.

TU LABORATORIO,
DONDE VOS ESTÁS.



COYALAB.NET

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



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



COYA
sistemas

Creado por

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

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

bólicas, Las más frecuentes fueron la combinación de hipocitraturia e hipomagnesuria. La mediana de la edad fue 13 años, con predominio del sexo femenino. Los síntomas más frecuentes fueron el dolor lumbar, abdominal y la hematuria. El tratamiento se basó en medidas dietéticas, alimentación e hidratación y personalizado de acuerdo a la anomalía encontrada.

>>> CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Pamela Rodríguez Elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos, análisis de los datos, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final.

Miguel Ángel Franco Supervisión del protocolo de investigación, recolección de datos, redacción del protocolo de investigación, aprobación de la versión final.

Mirta Mesquita Concepción del tema, supervisión del protocolo de investigación, análisis de los datos, redacción del manuscrito, corrección y aprobación de la versión final.

>>> CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

>>> FUENTE DE FINANCIAMIENTO

El trabajo no recibió financiación externa.

>>> REFERENCIAS

1. Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR, et al. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(3):488-96. doi: 10.2215/CJN.07610715
2. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current

trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(10):964-70. doi: 10.1001/jama.pediatrics.2015.1419

3. Kusumi K, Becknell B, Schwaderer A. Trends in pediatric urolithiasis: patient characteristics, associated diagnoses, and financial burden. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(5):805-10. doi: 10.1007/s00467-014-3012-3

4. Üntan ?, Üntan S, Tosun H, Demirci D. Metabolic risk factors and the role of prophylaxis in pediatric urolithiasis. *J Pediatr Urol.* 2021; 17(2): 215.e1-215.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.12.003

5. Acar B, Inci A, Emeksiz S, Dallar Y. Risk factors for nephrolithiasis in children. *World J Urol.* 2008; 26(6):627-30. doi: 10.1007/s00345-008-0331-6

6. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(8):2062-8. doi: 10.2215/CJN.11191210

7. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2015; 87(2):105-20. doi:

8. Sarica K. Obesity and stones. *Curr Opin Urol.* 2019; 29(1):27-32. doi: 10.1097/MOU.0000000000000557

9. Ferraro PM, Bargagli M. Dietetic and lifestyle recommendations for stone formers. *Arch Esp Urol.* 2021; 74(1):112-22. doi: 10.1007/s12098-020-03424-7

10. Ang AJS, Sharma AA, Sharma A. Nephrolithiasis: Approach to Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2020; 87(9):716-25. doi: 10.1007/s12098-020-03424-7

11. Valentini RP, Lakshmanan Y. Nephrolithiasis in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18(5):370-5. doi:

12. Guillén R, Ruíz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli N, Valiente N, et al. Evaluación metabólica de pacientes pediátricos con urolitiasis. *Pediatr (Asunción).* 2011; 38(1):87-92.

13. Funes P, Sosa L, Díaz V, Granado D, Echagüe G, Guillén R. Alteraciones urinarias en niños litiasicos paraguayos según estado nutricional. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud.* 2019; 17(3):28-33. doi: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017.03.28-033

14. Elmaci AM, Ece A, Akin F. Clinical characteristics and metabolic abnormalities in preschool-age children with urolithiasis in southeast Anatolia. *J Pediatr Urol* 2014;10(3):495-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.11.004
15. Spivacow FR, del Valle EE, Boailchuk JA, Sandoval Díaz G, Rodríguez Ugarte V, Arreaga Álvarez Z. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease: an update. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(11):2107-12. doi: 10.1007/s00467-008-0769-2
16. Niemann T, Jerjen I, Hefermehl L, Wang Z, KubikHuch RA, Stampanoni M. The classification of renal stones by gratings-based dark-field radiography. *Cent Eur J Urol*. 2021; 74(3):453-8. doi: 10.5173/cej.2021.3.0334
17. Valavi E, Nickavar A, Aeene A. Urinary metabolic abnormalities in children with idiopathic hematuria. *J Pediatr Urol*. 2019; 15(2):165.e1-165.e4. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.11.003
18. García Nieto V, Sotoca Fernández J, O'Hagan M, Arango Sancho P, Luis Yanes MI. A family history of renal lithiasis in children diagnosed of urinary tract infection by *Escherichia coli*. *An Pediatr*. 2018; 88(4):204-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.04.013
19. Guerra A, Folesani G, Nouvenne A, Ticinesi A, Allegri F, Pinelli S, et al. Family history influences clinical course of idiopathic calcium nephrolithiasis: case-control study of a large cohort of Italian patients. *J Nephrol*. 2016;29(5):645-51. doi: 10.1007/s00467-008-0769-2
20. Cetin N, Gencler A, Kavaz Tufan A. Risk factors

- for development of urinary tract infection in children with nephrolithiasis. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56(1):76-80. doi: 10.1111/jpc.14495
21. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(1):49-59. doi: 10.1007/s00467-008-0960-5
22. Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanari E, Manzoni G, Montini G. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*. 2019;32(2):199-210. doi: 10.1007/s40620-018-0487-1
23. Acar B, Inci Arikian F, Emeksiz S, Dallar Y. Risk factors for nephrolithiasis in children. *World J Urol*. 2008;26(6):627-30. doi: 10.1007/s00345-008-0331-7
24. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(8):2062-8. doi: 10.2215/CJN.11191210
25. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2015; 87(2):105-20. doi: 10.1007/s00467-008-0960-5
26. Sarica K. Obesity and stones. *Curr Opin Urol*. 2019; 29(1):27-32. doi: 10.1097/MOU.0000000000000557

MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

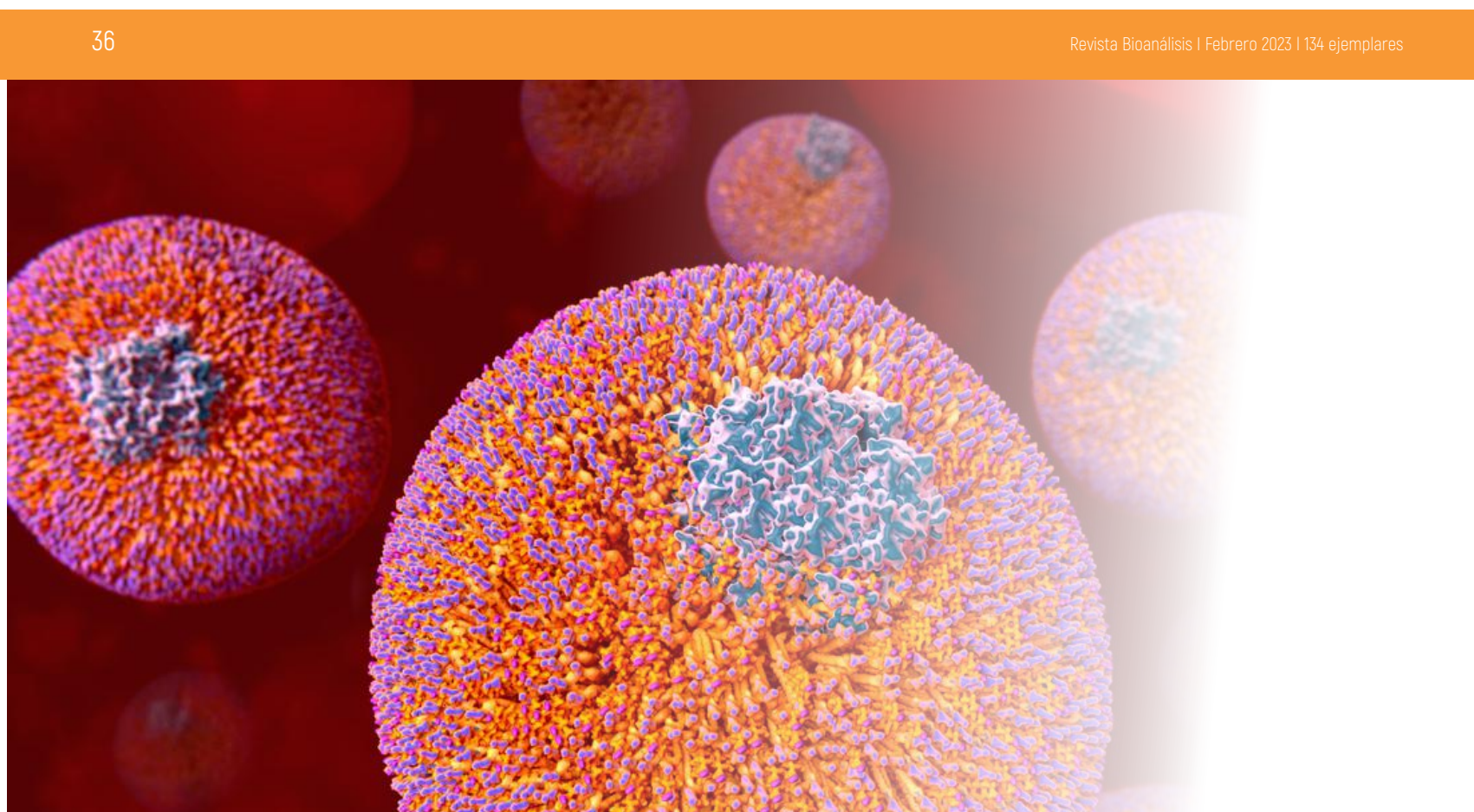
- Endocrinología
- Química Clínica
- Marcadores Tumorales
- Marcadores Virales
- Hematología
- Inmunología
- Drogas Anticonvulsivantes
- Inmunosupresores

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

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





Niveles elevados de lipoproteína (a) y riesgo de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica: una revisión sistemática

>>> La siguiente revisión nos habla sobre Lipoproteína (a), un factor de riesgo cardiovascular frecuentemente ignorado.

>>> AUTORES

Walter Masson¹, Martín Lobo², Leandro Barbagelata¹, Rodrigo Bagnati¹, Pablo Oberti¹, Mariano Falconi¹, Juan Krauss¹, Florencia Parcerisa¹, Rodolfo Pizarro²

¹ Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Perón 4190 (C1199ABB), Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Cardiología. Hospital Militar Campo de Mayo. Tte. Gral. Ricchieri S/N (B1659AMA), Buenos Aires, Argentina.

>>> CORRESPONDENCIA

walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Fuente: *Rev Argent Cardiol* 2022; 90:224-230.
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i3.20516>

>>> RESUMEN

Introducción: Varios estudios han evaluado la asociación entre los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) [Lp(a)] y la aparición de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica, aunque los resultados fueron contradictorios.

Objetivo: El objetivo de esta revisión fue analizar la capacidad predictiva de los niveles elevados de Lp(a) sobre los eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica.

Material y métodos: Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las recomendaciones PRISMA y STROBE. Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos con el objetivo de identificar estudios de cohorte que evaluaran la

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



asociación entre los niveles de Lp(a) y los eventos de interés. El punto final primario fue la incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis aórtica (reemplazo valvular aórtico, muerte u hospitalización). Esta revisión fue registrada en PROSPERO.

Resultados: Se consideraron elegibles para el análisis siete estudios observacionales con un total de 58 783 pacientes. Los valores elevados de Lp(a) se asociaron con un mayor riesgo de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica en la mayoría de los estudios evaluados (entre un 70% y aproximadamente 3 veces más riesgo), a pesar de ajustar por otros factores de riesgo.

Conclusión: Esta revisión sugiere que los niveles elevados de Lp(a) se asocian con una mayor incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Sin embargo, y considerando las limitaciones de este estudio, la utilidad clínica de la Lp(a) como marcador pronóstico en la enfermedad valvular aórtica deberá confirmarse en futuras investigaciones.

Palabras clave: Lipoproteína (a), Estenosis valvular aórtica, Reemplazo valvular aórtico, Mortalidad, Revisión sistemática

>>> INTRODUCCIÓN

La lipoproteína (a) [Lp(a)] consiste en una molécula similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), que contiene una molécula de apolipoproteína B y que está unida covalentemente a una glicoproteína de peso molecular variable, la apolipoproteína (a), mediante un enlace disulfuro.^(1, 2) Con base en la evidencia actual, queda bien establecido que los niveles elevados de Lp(a) confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (fundamentalmente de enfermedad coronaria). La asociación entre el mayor riesgo cardiovascular y los niveles elevados de Lp(a) ha surgido de estudios epidemiológicos y genéticos.⁽³⁻⁵⁾

La estenosis valvular aórtica se asocia con una reducción progresiva del orificio valvular y de la movilidad de las valvas. La estenosis valvular

aórtica es la valvulopatía más frecuente y la más prevalente en la población de más edad, y la degeneración cálcica es la causa adquirida más común.⁽⁶⁾

Curiosamente, se ha observado dentro de las válvulas aórticas estenóticas una acumulación de lipoproteínas o precursores lipídicos. Estas incluyen partículas de LDL convencionales, LDL oxidadas y fosfolípidos oxidados.^(7,8) Asimismo, varios estudios observacionales han evaluado la relación entre los niveles de Lp(a) y la calcificación aórtica.⁽⁹⁾ Por otro lado, varios reportes provenientes en su mayoría de estudios de cohorte, han analizado si los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para la progresión de la estenosis valvular aórtica o la aparición de eventos clínicos, aunque los resultados fueron discordantes.⁽¹⁰⁻¹⁷⁾ La identificación de la Lp(a) como un potencial factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (incluyendo la enfermedad valvular aórtica) ha despertado el interés de la industria en desarrollar terapias farmacológicas específicamente dirigidas a reducir sus niveles.

Por tanto, el objetivo principal de la presente revisión sistemática fue analizar la capacidad predictiva de los niveles elevados de Lp(a) sobre la ocurrencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica.

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) desarrolladas para guiar la realización de revisiones sistemáticas y analizar estudios observacionales en epidemiología, respectivamente.^(18,19)

Se realizó una búsqueda bibliográfica para detectar estudios que hayan evaluado la asociación entre los niveles de Lp(a) y los eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en

las bases de datos electrónicas de PubMed/ MEDLINE, Embase, Science Direct, Scopus, Google Scholar y Cochrane Controlled Trials, utilizando el término “lipoproteín (a)”, solo o combinado con los siguientes términos: “aortic valve stenosis”, “aortic valve replacement”, “aortic stenosis mortality”, “aortic stenosis hospitalization”, “aortic valvulopathy” and “aortic valve calcification”.

Los siguientes criterios de inclusión fueron utilizados para seleccionar los estudios:

- 1- Estudios observacionales con un diseño de cohorte (prospectivo o retrospectivo). No se incluyeron estudios de serie de casos, transversales o de casos y controles
- 2- Estudios que compararon pacientes con o sin niveles elevados de Lp(a). No establecimos un

punto de corte específico; algunos estudios utilizaron el tercio más alto de Lp(a), y otros analizaron puntos de corte preestablecidos (ej.: 50 mg/dL)

- 3- Estudios que evaluaron la relación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de eventos clínicos relacionados con enfermedad valvular.

El punto final primario del estudio fue la incidencia de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Dicho punto final, definido de acuerdo con los eventos informados en cada estudio seleccionado, fue una combinación de eventos clínicamente relevantes, como el reemplazo valvular aórtico, la muerte o la hospitalización relacionada con la enfermedad valvular. La medida de asociación utilizada fue el Hazard Ratio (HR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).



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

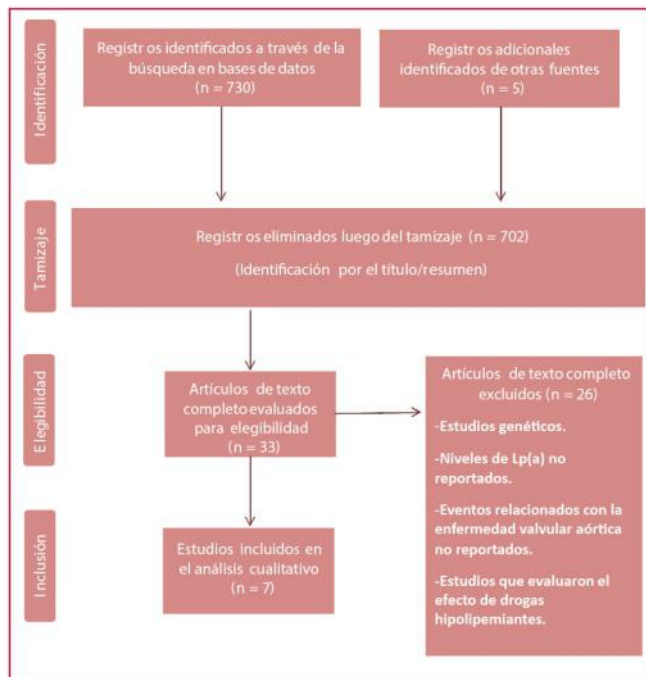
administracion@glyms.com

Dos revisores independientes evaluaron la calidad de los estudios incluidos mediante los criterios de la herramienta QUIPS (*Quality in Prognostic Studies*). (20) Cualquier discrepancia entre los dos revisores se resolvió mediante la participación de un tercer revisor. Esta revisión sistemática fue registrada en PROSPERO. La realización de un análisis cuantitativo (meta-análisis) no fue posible debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas, los diferentes puntos de corte y métodos diagnósticos de Lp(a) utilizados y el tipo de eventos clínicos informados.

>>> RESULTADOS

En total, 7 estudios fueron identificados y considerados elegibles para el análisis cualitativo, incluyendo 58 783 pacientes. El diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios puede observarse en la Figura 1.

>>> **Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.



Todos los estudios incluidos fueron estudios observacionales de cohorte (prospectivos o retrospectivos). En todos los estudios se evaluó el nivel de sesgo. Un solo estudio fue identificado como de bajo riesgo de sesgo, y en los seis estudios restantes se observó un riesgo moderado. Dichos estudios tenían problemas metodológicos más frecuentemente relacionados con la deserción del

estudio y el análisis o informe estadístico. La calidad de los estudios evaluados se puede observar en la Figura 2.

>>> **Figura 2.** Evaluación de sesgos en los estudios incluidos.

Dominios para la evaluación del riesgo de sesgos							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	General
Liu y col.10	+	-	+	+	-	+	-
Capoulade y col.11	+	+	+	+	+	-	-
Zheng y col.12	+	-	+	-	+	+	-
Pérez de Isla y col.13	+	+	+	+	+	+	+
Zheng y col.14	+	+	-	+	-	+	-
Arsenault y col.15	+	+	+	-	+	-	-
Kamstrup y col.16	+	-	+	+	+	-	-

Dominios

D1: Sesgo debido a la participación.
 D2: Sesgo debido a la deserción.
 D3: Sesgo debido a la medición del factor pronóstico.
 D4: Sesgo debido a la medición del punto final.
 D5: Sesgo debido a confundidores.
 D6: Sesgo debido al análisis estadístico y al reporte.

Evaluación

⊗ Alto
 ⊖ Moderado
 ⊕ Bajo

La edad media y la proporción de mujeres oscilaron entre 58 y 70,3 años y entre 31,7 y 72,7%, respectivamente. Tres estudios incluyeron pacientes con estenosis aórtica de leve a moderada⁽¹⁰⁻¹²⁾, un estudio analizó sujetos con hipercolesterolemia familiar⁽¹³⁾ y tres estudios evaluaron individuos pertenecientes a la población general.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ El tiempo medio de seguimiento osciló entre 3,2 y 19,8 años.

En cuanto a los puntos de corte de Lp(a) utilizados, tres estudios consideraron el tercio más alto del valor de Lp(a)⁽¹⁰⁻¹²⁾, y otros tres analizaron un valor de Lp(a) preestablecido de 50 mg/dL⁽¹³⁻¹⁵⁾. En el caso del estudio publicado por Kamstrup y col., se seleccionó para este análisis el subgrupo de pacientes con niveles de Lp(a) entre 67 y 89 mg/dL en comparación con el valor de referencia (<22 mg/dL)⁽¹⁶⁾. Las características de los estudios incluidos pueden observarse en la Tabla 1.

El análisis cualitativo mostró que dos estudios no informaron una asociación significativa entre los valores elevados de Lp(a) y el punto final primario, aunque la tendencia fue marcadamente a favor de la asociación en uno de ellos. Por el contrario, los cinco estudios restantes

informaron un mayor riesgo de eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica en aquellos pacientes con valores de Lp(a) más altos, en un rango entre un 70% y alrededor de 3 veces más riesgo, a pesar de ajustar por los factores de riesgo tradicionales (Figura 3).

>>> DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática, los niveles elevados de Lp(a), en comparación con los niveles más bajos, se asociaron con una mayor incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica casi en la totalidad de los estudios evaluados.

Un conjunto creciente de información sugiere que los lípidos podrían desempeñar un rol en la fisiopatología de la estenosis valvular aórtica.⁽⁶⁾ Asimismo, un estudio genómico reveló que ciertos

polimorfismos en el locus del gen de Lp(a) se asocian con un mayor riesgo de calcificación valvular.⁽²¹⁾

El principal transportador plasmático de fosfolípidos oxidados es la Lp(a). Se ha demostrado que estos fosfolípidos modificados promueven la mineralización y la calcificación valvular a través de la regulación positiva de las especies reactivas de oxígeno y de las citocinas inflamatorias liberadas por los macrófagos.^(6,22) Además, dentro de la válvula, la fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas utiliza fosfolípidos oxidados para generar lisofosfatidilcolina, enzima que ha demostrado “in vitro” un efecto sobre la mineralización.^(23,24) Por otro lado, otros mecanismos no relacionados con los fosfolípidos oxidados han sido propuestos: la Lp(a) aumenta significativamente la actividad de la fosfatasa alcalina, la liberación de fosfato, los depósitos de calcio, 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

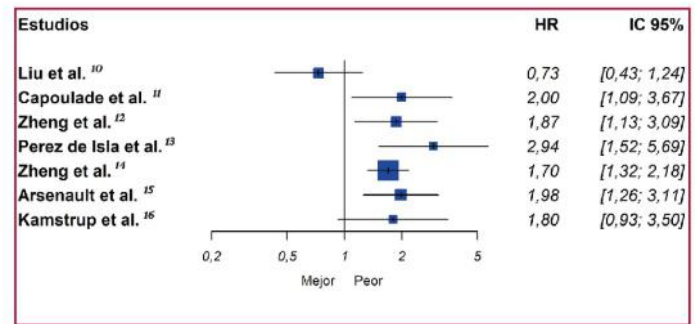
hidroxiapatita, la apoptosis celular, la formación de vesículas en la matriz extracelular y la fosforilación de ciertas proteínas involucradas en la transducción de señales.⁽²²⁾

>> **Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

Estudio	N	Población	Grupos de Lp(a) evaluados (mg/dL)	Metodología usada	Eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica evaluados	Seguimiento (años)
Liu y col. ¹⁰	359	>18 años. Estenosis valvular aórtica leve a moderada (velocidad pico >2,5 y <4m/s). Hombres: 58,3%	>38,15 vs. ≤38,15	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo y los factores de riesgo tradicionales.	RVA o muerte cardíaca	3,2
Capoulade y col. ¹¹	219	>18 años. Estenosis valvular aórtica leve a moderada (velocidad pico >2,5 y <4m/s). Hombres: 60%	>58,5 vs. ≤58,5	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo y la gravedad de la estenosis aórtica basal.	RVA o muerte cardíaca	3,5
Zheng y col. ¹²	145	>50 años. Estenosis valvular aórtica con una velocidad pico > 2,5 m/s y calcificación aórtica. Hombres: 68,3%	>35 vs. ≤35	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo, los factores de riesgo tradicionales, los antecedentes de ECV y la gravedad de la estenosis aórtica basal.	RVA o muerte	5
Pérez de Isla y col. ¹³	3712	>18 años. Hipercolesterolemia Familiar. Hombres: 65,7%	>50 vs. ≤50	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo, los antecedentes de ECV y los factores de riesgo tradicionales.	RVA	7,5
Zheng y col. ¹⁴	17 745	Población general. 39-79 años. Hombres: 55,1%	>50 vs. ≤50	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo, los antecedentes de ECV y el C-LDL.	Muerte u hospitalización	19,8
Arsenault y col. ¹⁵	17 553	Población general entre 39 y 79 años. Hombres: 44%	≥50 vs. <50	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo, tabaquismo y el C-LDL.	Muerte u hospitalización	11,7
Kamstrup y col. ¹⁶	19050	Población general. >20 años. Hombres: 44%	67-89 vs. <22	Regresión de Cox. Ajustado por la edad, el sexo y los factores de riesgo tradicionales.	RVA	5

C-LDL: Colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad; ECV: Enfermedad cardiovascular; RVA: Reemplazo valvular aórtico.

>> **Figura 3.** Efecto de los niveles elevados de Lp(a) sobre los eventos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Hazard ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95%.



La calcificación es uno de los procesos más relevantes que determina la progresión de la estenosis aórtica. Reportes previamente publicados mostraron que la presencia de calcificación valvular tiene un valor pronóstico significativo.⁽²⁵⁻²⁷⁾ En este sentido, valores elevados de Lp(a) podrían favorecer la calcificación valvular y, en consecuencia, aumentar el riesgo de eventos clínicos relacionados con la valvulopatía. En línea con los hallazgos fisiopatológicos previamente comentados, la mayoría de los estudios evaluados en esta revisión mostró una asociación positiva y significativa entre los valores de Lp(a) y los eventos clínicos relacionados con la enfermedad valvular aórtica.

Al analizar individualmente los estudios incluidos en esta revisión sistemática, los resultados no siempre fueron concordantes. Por un lado, cuando analizamos los estudios que evaluaron poblaciones con un grado previo de estenosis aórtica, dos estudios mostraron una asociación significativa entre los niveles elevados de Lp(a) y el punto final primario^(11,12), mientras que un tercer estudio no lo hizo.⁽¹⁰⁾ En este último caso, el estudio solo incluyó pacientes chinos [potencial variación étnica del efecto de la Lp(a)], el punto de corte de Lp(a) fue bajo y el tiempo de seguimiento fue menor en comparación con los otros dos estudios. Por otro lado, dos de los estudios que evaluaron la misma asociación en la población general encontraron una conexión significativa^(14,15), pero no así un tercer estudio. El resultado en este último caso mostró una clara tendencia a favor de la asociación, y debe considerarse además que el tiempo de seguimiento fue notablemente más corto en este estudio en comparación con los otros dos.⁽¹⁶⁾ El único estudio que evaluó pacientes con hipercolesterolemia familiar, mostró una asociación significativa entre los valores elevados de Lp(a) y los

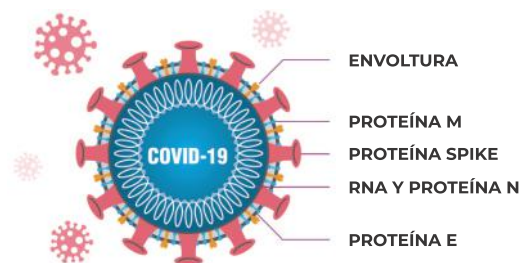


- ✓ **Test más rápido y menos doloroso para el paciente**
- ✓ **Tiempo de ensayo: 15-30 minutos**
- ✓ **Muestra: Saliva**
- ✓ **Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional**
- ✓ **Altamente sensible: 100 % para CTs<30**
- ✓ **No requiere equipamiento extra**

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

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

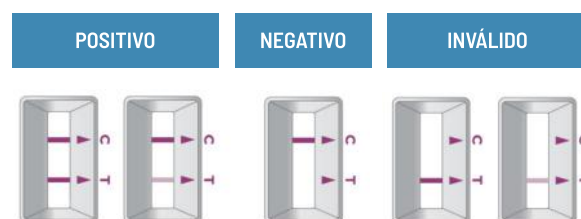
La proteína objetivo del Test Saliva STANDARD Q COVID-19 Ag es la proteína N.



PROCEDIMIENTO DEL TEST

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

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS



CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Saliva).

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

INFORMACIÓN PARA PEDIDOS

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)

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

eventos valvulares. Una revisión previamente publicada mostró hallazgos similares a nuestra investigación.⁽⁹⁾ Sin embargo, dicha revisión incluyó en su enorme mayoría estudios con un diseño de corte transversal o de casos y controles. Asimismo, un metaanálisis evaluó la asociación entre la estenosis aórtica y las diferentes variantes genéticas de Lp(a).⁽²⁸⁾ En consecuencia, hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática basada en estudios observacionales de cohorte que examinó específicamente el efecto de la Lp(a) sobre los eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica.

Las concentraciones de Lp(a) varían ampliamente entre individuos dentro de la misma población, así como entre grupos de diferentes etnias.⁽²⁹⁾ Esta variación complica la determinación de un umbral de riesgo clínico universal, que actualmente se considera > 50 mg/dL. Los estudios incluidos en nuestro análisis consideraron diferentes puntos de corte para dicho marcador lipídico. Por tanto, no podemos establecer, a partir de nuestra revisión, cuál sería el punto de corte de Lp(a) con mayor poder predictivo. Asimismo, y tomando en cuenta las variaciones de este marcador en las diferentes poblaciones, sería de buena práctica contar con investigaciones locales y no extrapolar resultados obtenidos en otras regiones.

Hasta la fecha, no existen tratamientos médicos efectivos para la estenosis valvular aórtica. La evidencia de los ensayos controlados aleatorios mostró que la terapia hipolipemiente basada en estatinas no se asoció con una reducción de los eventos relacionados con la estenosis aórtica calcificada.⁽³⁰⁾ Como sabemos, las estatinas son ineficaces o pueden inclusive aumentar los niveles séricos de Lp(a).^(31,32) La niacina reduce la Lp(a) entre un 20% y un 25%. Sin embargo, los ensayos clínicos con estos agentes no mostraron una reducción de los eventos cardiovasculares mayores y actualmente su uso no se encuentra recomendado.⁽³³⁾ A diferencia de la niacina, se ha demostrado que los inhibidores de PCSK9 reducen los niveles de Lp(a) y disminuyen los eventos cardiovasculares. Además, un estudio reciente con dichos fármacos ha demostrado

resultados prometedores en la disminución de la tasa de progresión de la estenosis aórtica.⁽³⁴⁾ La mayor reducción de los niveles de Lp(a) con los inhibidores de PCSK9, en comparación a las estatinas, podría explicar el beneficio de estas drogas en la estenosis aórtica.⁽³⁵⁾ Nuevas terapias para reducir los niveles de Lp(a) se encuentran en desarrollo, incluyendo un oligonucleótido antisentido que se une selectivamente al ARN mensajero que codifica la apolipoproteína (a).⁽³⁶⁾ Sin embargo, su papel potencial en el tratamiento de la estenosis aórtica deberá demostrarse en futuros ensayos clínicos.

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones. Primero, no pudimos realizar un análisis cuantitativo (meta-análisis) debido a la heterogeneidad clínica (características de las poblaciones, diferentes puntos de corte de Lp(a), eventos aórticos reportados y tiempos de seguimiento). En segundo lugar, aunque el número de pacientes en los estudios publicados por Zheng y col.⁽¹⁴⁾ y Arsenault y col.⁽¹⁵⁾ no fue exactamente el mismo y el tiempo de seguimiento era diferente, probablemente se obtuvieron de la misma base de datos. En consecuencia, no podemos descartar algún grado de superposición en los eventos identificados en los primeros años de seguimiento. En tercer lugar, nuestra revisión incluyó solo estudios observacionales. En consecuencia, es probable que existan sesgos y factores de confusión relacionados con este tipo de diseños. Finalmente, se incluyeron pocos estudios en nuestra revisión. Sin embargo, hasta que se desarrollen más estudios y de mejor calidad, nuestra revisión analizó la mejor evidencia disponible hasta la fecha.

>>> CONCLUSIÓN

Nuestros datos sugieren que los niveles elevados de Lp(a) se asocian con una mayor incidencia de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica. Sin embargo, y considerando las limitaciones de esta revisión, la utilidad clínica de la Lp(a) como marcador pronóstico en la enfermedad valvular aórtica deberá confirmarse en futuras investigaciones.

>>> CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

>>> FINANCIAMIENTO

Esta investigación no recibió ninguna subvención económica como financiamiento.

>>> BIBLIOGRAFÍA

- 1.Vavuranakis MA, Jones SR, Cardoso R, Gerstenblith G, Leucker TM. The role of Lipoprotein(a) in cardiovascular disease: Current concepts and future perspectives. *Hellenic J Cardiol* 2020; 61:398-403. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.09.016>.
- 2.Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids* 2020; 2020:3491764. <https://doi.org/10.1155/2020/3491764>.
- 3.Forbes CA, Quek RG, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirr L, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2016; 15:95. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0258-8>.

4.Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *Lipids Health Dis* 2019; 18:150. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1092-6>.

5.Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: A mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:524-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30088-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30088-8).

6.Natorska J, Kopytek M, Undas A. Aortic valvular stenosis: Novel therapeutic strategies. *Eur J Clin Invest* 2021;51: e13527. <https://doi.org/10.1111/eci.13527>.

7.Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2009; 135:4-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.108>.

8.Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol* 2016; 3:440-50. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000300>.

9.Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, Sharma A, Aboeata A, Lavie CJ, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:496-502. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.06.002>.

10.Liu SL, Rozi R, Shi HW, Gao Y, Guo YL, Tang YD, et al. Association of serum lipoprotein(a) level with the severity and prognosis of calcific aortic valve stenosis: a Chinese cohort study. *J Geriatr Cardiol* 2020; 17:133-40. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.03.009>

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



11. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020>.
12. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients with Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2150-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.070>.
13. Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Díaz-Díaz JL, Muñoz-Grijalvo O, Zambón D, Fuentes F, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2021; 42:2201-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1066>.
14. Zheng KH, Arsenault BJ, Kaiser Y, Khaw KT, Wareham NJ, Stroes ESG, et al. apoB/apoA-I Ratio and Lp(a) Associations with Aortic Valve Stenosis Incidence: Insights From the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e013020. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013020>.
15. Arsenault BJ, S Boekholdt M, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7:304-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400>.
16. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:470-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038>.
17. Tomova VD, Alexandrova ML, Atanasova MA, Tzekova ML, Rashev TR, Ahmad S. Plasma lipoprotein(a) concentration as an independent predictor of hemodynamic progression of aortic valve stenosis. *Mol Cell Biochem* 2020; 472:199-207. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03797-5>.
18. Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA Reporting Guidelines for Meta-analyses and Systematic Reviews. *JAMA Surg.* 2021; 156:789-90. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0546>.
19. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulro CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 2007; 18:805-35. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>.
20. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158:280-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>.
21. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368:503-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>.
22. Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M, et al. Lipoprotein(a) induces human aortic valve interstitial cell calcification. *JACC Basic Transl Sci.* 2017; 2:358-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.03.015>.
23. Wiltz DC, Han RI, Wilson RL, Kumar A, Morrisett JD, Grande Allen KJ. Differential aortic and mitral valve interstitial cell mineralization and the induction of mineralization by lysophosphatidylcholine in vitro. *Cardiovasc Eng Technol* 2014; 5:371-83. <https://doi.org/10.1007/s13239-014-0197-3>.
24. Mahmut A, Boulanger M-C, El Hussein D, Fournier D, Bouchareb R, Després JP, et al. Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:460-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.105>.
25. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430903>.
26. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1202-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.066>.
27. Pradelli D, Faden G, Mureddu G, Rossi A, Cioffi G, Gaibazzi N, et al. Impact of aortic or mitral valve sclerosis and calcification on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;170: e51-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.081>.
28. Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, Prendergast B, Green J, Engert JC, et al. A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): Meta-analysis of published and novel data. *Circulation.* 2017; 135:1181-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026103>.
29. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
30. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>.
31. Wang X, Li J, Ju J, Fan Y, Xu H. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2021; 163:105275. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105275>.
32. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020; 41:2275-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>.
33. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>.
34. Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, Kuder JF, Ezhov MV, Češka R, et al. An exploratory analysis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition and aortic stenosis in the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5:709-13. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0728>.
35. Agstam S, Agarwal T, Gupta A, Bansal S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in aortic stenosis - Is this the light at the end of the tunnel for patients with aortic stenosis? *Indian Heart J* 2021; 73:249-52. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.01.017>.
36. Lippi G, Favaloro EJ, Sanchis-Gomar F. Antisense lipoprotein [a] therapy: State-of-the-art and future perspectives. *Eur J Intern Med* 2020; 76:8-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.036>.



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



Microbiota y sepsis

>>> La microbiota intestinal es beneficiosa para el ser humano ya que nos protege ante patógenos y modula el sistema inmune. La sepsis es el reflejo del desequilibrio en esta línea de defensa del organismo

>>> AUTORES

Pablo Andrés Vélez^{*1}, Fernanda López⁴, Mario Montalvo³, Santiago Aguayo³, Gustavo Velarde², Fernando E. Jara³, Pedro Torres¹, Daniel Torres⁵, Jorge Luis Vélez³
 1 Hospital General Ibarra. Ibarra, Ecuador
 2 Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito, Ecuador
 3 Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador
 4 Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. Quito, Ecuador
 5 Hospital Docente de Calderón. Quito, Ecuador

>>> CORRESPONDENCIA

pablomh2586@gmail.com

Fuente: *Horiz Med* (Lima) 2022; 22(2): e1692.
<https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n2.13>

>>> RESUMEN

La sepsis es la respuesta desordenada del organismo a la infección y se caracteriza por un daño a los órganos que puede ser irreversible y mortal. El microbioma intestinal regula a un grupo de mecanismos homeostáticos en el huésped, como la función inmunológica y la protección de la barrera intestinal, la pérdida de la estructura y la función microbiana intestinal normal; además, se ha asociado con el inicio de enfermedades de características diversas. La evidencia reciente ha demostrado un nexo entre el microbioma intestinal y la sepsis: la alteración del microbioma intestinal aumenta la susceptibilidad a la sepsis a través de varios mecanismos como la expansión de bacterias intestinales patógenas, la respuesta proinflamatoria marcada y la disminución de la

formación de productos microbianos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta. Una vez establecida la sepsis, la alteración del microbioma intestinal empeora y aumenta la susceptibilidad a la disfunción del órgano terminal. Existen pruebas limitadas de que las terapias basadas en microbiomas (que incluyen a probióticos y a la descontaminación digestiva selectiva) pueden disminuir el riesgo de sepsis y mejorar sus resultados en poblaciones de pacientes seleccionadas, pero las preocupaciones sobre la seguridad causan una aceptación limitada. Si bien gran parte de la evidencia que vincula el microbioma intestinal y la sepsis se ha establecido en estudios preclínicos, aún es necesaria la evidencia clínica en distintas áreas.

Palabras clave: Sepsis; Microbioma Intestinal; Probióticos; Trasplante de Microbiota Fecal (Fuente: DeCS BIREME).

>>> INTRODUCCIÓN

La sepsis es la respuesta desordenada del organismo ante la infección, que se caracteriza por un daño a los órganos, muchas veces irreversible, lo que la convierte en una entidad potencialmente mortal ⁽¹⁾. En EE. UU., la sepsis afecta aproximadamente a 1,7 millones de personas, con una mortalidad hasta del 50 % ⁽²⁾. Pese a los avances en su diagnóstico y manejo, aún no se dispone de un tratamiento claro; sin embargo, se ha demostrado que el uso racional y dirigido de antibióticos, sumado a medidas de soporte para los fallos orgánicos, es esencialmente clave en su pronóstico.

En la actualidad, se ha resaltado el importante papel del tracto gastrointestinal en la fisiopatología de la sepsis, al ser un promotor del fallo multiorgánico mediante procesos de permeabilidad intestinal aumentada: esto conlleva a eventos de translocación bacteriana a sitios estériles

AVAN
Tecnologías IVD



H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

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

GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

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



Analizadores de GASES EN SANGRE

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

que exacerban la respuesta inflamatoria y, por ende, el mal pronóstico⁽³⁾.

En condiciones fisiológicas, existe una simbiosis muy interesante entre el microambiente intestinal, con su diversidad de bacterias, y el huésped, con beneficios claros para ambas partes siempre y cuando se conserve la integridad de la pared intestinal, con lo cual permanecen reguladas las respuestas inflamatorias y antiinflamatorias. Sin embargo, cuando este equilibrio colapsa en la sepsis, predomina la respuesta inflamatoria desordenada, con el posterior fallo orgánico. De esta manera, el intestino desempeña un papel importante en la mediación de la sepsis intraabdominal y en la propagación de la sepsis extraabdominal. Cabe mencionar que las intervenciones terapéuticas habituales durante la sepsis, como el uso de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y la nutrición parenteral, son factores potenciales que alteran la composición microbiana y el entorno gastrointestinal mediante procesos que aún no están bien dilucidados. Esta revisión tiene como objetivo comprender la compleja función del microbioma intestinal en la sepsis y su importancia en el desarrollo, tratamiento y pronóstico de esta entidad.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La información se buscó en las bases de datos MEDLINE, LILACS, SCIELO, PUBMED y WEB of SCIENCES. Los descriptores de ciencias de la salud se utilizaron en inglés (*sepsis, gastrointestinal microbiome, probiotics, fecal microbiota transplantation*) y en español (*sepsis, microbioma intestinal, probióticos, trasplante de microbiota fecal*). Los filtros empleados fueron los siguientes: revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos randomizados de los últimos diez años, y se excluyó a la población menor de 18 años. Como resultado, 122 estudios fueron seleccionados con base en su título y resumen que permitieran responder a las preguntas de los objetivos de esta revisión descriptiva.

Microbioma

El término microbioma se refiere a todos

los microbios que viven dentro del huésped, incluida la luz intestinal que contiene el microbioma intestinal; es decir, una población de aproximadamente 40 billones de células bacterianas (4). Históricamente, se pensaba que el huésped y las bacterias comensales, pese a que comparten el mismo escenario, tenían comportamientos individuales sin ninguna conexión entre ellos. Sin embargo, a medida que crece la comprensión del microbioma, se ha hecho evidente la simbiosis existente y las perturbaciones que desempeñan un papel muy importante en la fisiopatología de algunas enfermedades agudas y crónicas^(5,6).

La microbiota humana contiene más de 1 000 especies diferentes que residen dentro de la luz intestinal⁽⁷⁾. La diversidad es muy interesante; el microbioma contiene más de dos millones de genes microbianos⁽⁴⁾. El primer contacto entre el huésped humano y el microbioma ocurre a la salida del recién nacido por el canal de parto y, como tal, los microbios vaginales son la fuente original de las bacterias comensales que finalmente compondrán el microbioma⁽⁸⁾. Se conoce que las primeras interacciones entre los microbios y el sistema inmunológico del recién nacido inician el desarrollo de una relación simbiótica que permite que ocurra la aceptación de los microorganismos comensales. La inmunoglobulina A (Ig A), presente en la leche materna, limita la activación inmune en respuesta a antígenos extraños y oligosacáridos, y permite la expansión de ciertas poblaciones de bacterias beneficiosas. Se cree que la interrupción de este proceso está asociada con el desarrollo de enfermedades que marcan una disfunción de la barrera epitelial, como el asma. La composición del microbioma en la primera infancia es alterada por distintos factores como la composición de la leche materna, la introducción de alimentos sólidos y la exposición temprana a antibióticos; sin embargo, entre los 2 y 3 años, la composición del microbioma se vuelve estable⁽⁹⁾.

Existen cuatro filos dominantes que comprenden todo el microbioma humano, pero la mayoría de las bacterias intestinales se agrupan en dos: firmicutes y bacteroidetes. De acuerdo con la edad, estos dos filos están sujetos a importantes

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

alteraciones: en los ancianos, el filo firmicutes está aumentado en comparación con bacteroidetes; se cree que este incremento es secundario a la dieta y a otros factores ambientales. Un aumento en la proporción de firmicutes a bacteroidetes se asocia con el desarrollo de síndromes metabólicos como la diabetes tipo 2 y la obesidad^(9,10).

Capa de moco intestinal

El moco intestinal es de vital importancia para la defensa contra las bacterias, la acción de enzimas digestivas y otras sustancias tóxicas que pueden dañar el epitelio intestinal, el cual se mantiene íntegro debido a las propiedades hidrófobas que derivan de glicoproteínas cargadas negativamente y que son liberadas por células epiteliales de tipo caliciformes que repelen a toxinas cargadas positivamente⁽¹¹⁾. Originalmente, la capa de moco intestinal fue considerada como una estructura estática, concepto que ha sido abandonado en la actualidad, ya que ahora se sabe que es una estructura dinámica y que puede ser alterada por una variedad de factores.

El desarrollo y las propiedades de la capa de moco epitelial varían de acuerdo con su ubicación en el tracto gastrointestinal. En el intestino delgado, está compuesta solo por un estrato semipermeable, lo que permite el paso de algunos péptidos antibacterianos. Las moléculas de mayor tamaño y las que son potencialmente patógenas se eliminan mediante el desprendimiento de moco, que luego se excreta en la materia fecal. En el colon, el moco consta de dos capas distintas: la externa, que es similar a la del intestino delgado; y la interna, que es completamente impermeable a las bacterias lumbales⁽¹²⁾. En ratones alterados genéticamente, que no tienen el gen Muc2 (regulador de la producción de glicoproteínas de mucina), se ha evidenciado que carecen de esta capa interna libre de bacterias y que están propensos a desarrollar inflamación intestinal espontánea, lo que demuestra cuán importante es el moco en la regulación de la homeostasis intestinal⁽¹³⁾.

Inmunidad intestinal

Microbioma y su relación con el sistema inmuno-

lógico intestinal

El sistema inmunológico intestinal es de vital importancia dentro de la última línea de defensa del organismo frente a la invasión de patógenos entéricos. La interacción entre el microbioma y el sistema inmunológico encierra un conjunto de reacciones y mecanismos de naturaleza muy compleja, pero vital para lograr una inmunidad adecuada del huésped. Cuando este fino equilibrio se altera, ocurre una serie de acontecimientos que llevan a posibles eventos patológicos como translocación bacteriana e infección intestinal, que pueden desencadenar en resultados nefastos para el huésped^(14,15).

Microbiota intestinal e inmunidad innata

La inmunidad innata es de vital importancia dentro del sistema inmunitario intestinal: su función es mantener un equilibrio entre la tolerancia a microorganismos comensales y la protección ante patógenos oportunistas; además, puede restringir la proliferación excesiva de patobiontes, y regula su crecimiento⁽¹⁶⁾.

El aparato celular inmune innato (conformado por macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, entre otros) responde de manera inmediata con el reconocimiento y fagocitosis de los patógenos invasores que han superado la barrera mucosa y epitelial; así, se previene el proceso de migración bacteriana a la luz intestinal y órganos distantes⁽¹⁷⁾.

Los productos derivados de la translocación bacteriana activan la respuesta inmune por células innatas mediante vías de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Esto desencadena una respuesta inflamatoria sistémica marcada por el exceso de neutrófilos activados en el intestino, los cuales ocasionan un daño mayor en la mucosa. A este proceso se añade la desregulación del microambiente entérico por el tratamiento médico usual, que conlleva al crecimiento importante de patógenos oportunistas y una pérdida marcada de bacterias comensales, reacciones que se tornan más evidentes y potenciadas en el enfermo crítico^(18,19). La disbiosis

de la microbiota marca la gravedad de la disfunción inmunitaria de la mucosa, por ende, de la translocación bacteriana expresada en reacciones que culminarán en infección intestinal y sepsis.

No solo las células inmunitarias clásicas conforman la primera línea de defensa innata intestinal, sino también varios componentes antimicrobianos generados a partir de células de Paneth, células caliciformes y enterocitos han sido identificados como responsables de la inmunidad innata⁽²⁰⁾. Destacamos en este conjunto celular a las defensinas, mucinas, fosfolipasa A2 secretora, catelicidinas y lisozima, caracterizadas por su gran acción microbicida⁽²¹⁾. Además, ciertas moléculas algo distintas, como el butirato, promueven también la liberación de mucina, lo que aporta en el mantenimiento de la homeostasis intestinal⁽²²⁾.

La infección por *Clostridium difficile* (CDI) y la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD)

son objeto de estudio respecto a la relación entre la microbiota intestinal y la inmunidad innata. En la infección por CDI, la disbiosis y la composición diversa de la microbiota fecal se asocian con cuadros infecciosos graves y refractarios a la terapia antibiótica. Las alteraciones del metabolismo de los ácidos biliares, del metabolismo fermentativo y de la producción de sustancias antimicrobianas explican el papel de la microbiota en la infección dependiente de la toxina de CDI. La inmunidad innata (representada por macrófagos, células dendríticas, monocitos y mastocitos intestinales) se activa por las toxinas de CDI. Esto ocurre a través de las vías de señalización y reconocimiento inmunitario que emplean sensores superficiales e intracelulares, entre los que destacan los receptores tipo toll (TLR) que son TLR 4, TLR5 y el receptor tipo NOD1. El resultado de la activación de estas vías es la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucinas (IL) en especial la IL-18, IL-12, IL-1 β , interferón gama (IFN-



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



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

γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y quimiocinas (MIP-1a, MIP-2, IL-8, leptina), que son responsables de los daños inflamatorios asociados con el CDI. Otras reacciones como el aumento de la permeabilidad de la mucosa, el edema, la desgranulación de los mastocitos, la infiltración neutrofílica local intensa y la muerte de las células epiteliales contribuyen a un daño intestinal más severo⁽²³⁾.

Microbiota intestinal y la inmunidad adaptativa de las mucosas

Líneas arriba se ha expuesto la importante función de la inmunidad innata sobre la microbiota intestinal.

La inmunidad adaptativa también ha desarrollado un sistema de defensa más especializado, que mantiene la protección cuando los patógenos han superado la primera barrera de la inmunidad innata. Una vez que los patógenos cruzan el epitelio, las células especializadas en la inmunidad adaptativa (linfocitos T intraepiteliales y los linfocitos de la lámina propia⁽²⁴⁾) son activadas por las células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas) y, de esta forma, ocurren ciertos encaminados a erradicar el microorganismo, lo que permite establecer una inmunidad más duradera y de memoria. Por esta razón, la pérdida de estas valiosas células de linaje T en la mucosa intestinal derivaría en un importante déficit de protección contra la enfermedad entérica por alteración de la integridad de la barrera intestinal, lo que lleva a complicaciones infecciosas muy graves como la sepsis^(23,25).

Un tipo de células T algo distintas, pero muy importantes en su función, son los linfocitos T $\gamma\delta$; estos son reconocidos por un receptor de células T (TCR) algo distinto, y cuya función se basa en controlar la respuesta inmune adaptativa de una amplia gama de microorganismos patógenos mediante la secreción de citocinas después de una agresión a la mucosa intestinal⁽²⁶⁾. De igual forma, la ausencia de estas células T $\gamma\delta$ intraepiteliales puede inducir el cambio de comportamiento de tipos bacterianos intestinales no invasivos hacia tipos mucho más invasivos, que logren establecer

una translocación bacteriana con paso a la circulación sistémica. En pacientes críticos con sepsis, las células T $\gamma\delta$ en sangre periférica se reducen significativamente, lo que se traduce en un aumento significativo de la mortalidad⁽²⁷⁾.

Otra función importante de la microbiota intestinal está relacionada con la modulación de la producción de Ig A secretora, sobre todo, contra los comensales entéricos y sus antígenos. En ausencia de Ig A, las bacterias comensales intestinales pueden ingresar con mayor facilidad en la lámina propia y en el tejido submucoso, lo que conduce a la translocación bacteriana entérica⁽²⁸⁾.

En pacientes con trasplante de intestino delgado, las complicaciones infecciosas están mediadas por el deterioro severo de la barrera intestinal y por el agotamiento de linfocitos en el epitelio intestinal, que es inducido por el uso de anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab, dato que debe considerarse durante el tratamiento de este tipo de pacientes⁽²⁹⁾.

Por lo anterior, observamos la complejidad existente en la relación microbiota intestinal y sistema inmunológico. Hemos destacado sus funciones principales en la defensa contra los microorganismos patógenos; sin embargo, todavía es necesario establecer un estudio más profundo que aclare el panorama de su tarea en el organismo.

Alteración del microbioma intestinal en la sepsis

Alteración intestinal en la sepsis

La insuficiencia intestinal es un trastorno común en la unidad de cuidados intensivos. Por lo general, el paciente crítico desarrolla algunos síntomas intestinales relacionados al manejo global de su enfermedad; entre ellos, la diarrea, distensión abdominal, vómito, motilidad intestinal disminuida, ulceración por estrés con hemorragia gastrointestinal resultante e hipertensión intra-abdominal. Con tres o más de ellos, se establece un aumento de la mortalidad en estos pacientes; igualmente, la gravedad de la enfermedad se puede estimar mediante biomarcadores de insu-

ciencia intestinal como las proteínas de unión a ácidos grasos intestinales elevadas, que expresan el daño de los enterocitos, y la citrulina disminuida, un marcador de la masa de los enterocitos. Durante la sepsis, se produce una pérdida del medio intestinal homeostático adaptativo, lo que conduce a una serie de perturbaciones locales, que pueden conducir rápidamente a la propagación sistémica de la enfermedad^(30,31).

Permeabilidad intestinal en la sepsis

Un trastorno muy importante dentro de la fisiopatología de la sepsis es la disfunción significativa de la barrera intestinal con hiperpermeabilidad resultante para elementos lumbales, como microbios y sus productos microbianos, que pueden causar lesiones locales y distantes. En estudios preclínicos se ha observado que las uniones estrechas se alteran al inicio y la hiper-

permeabilidad intestinal persiste durante al menos 48 horas desde que comienza la sepsis⁽³²⁾. El moco ejerce también un papel crucial en la defensa del huésped: evita que las bacterias y las enzimas digestivas entren en contacto directo con el epitelio intestinal; en la enfermedad crítica, esta capa de moco se afecta, lo que induce una disfunción de las células epiteliales. En el paciente crítico es muy común encontrar una reperfusión intestinal reducida que puede disminuir la hidrofobicidad de la capa mucosa y alterar la permeabilidad intestinal⁽³³⁾.

En el paciente séptico, los defectos epiteliales, como el deterioro de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), por ejemplo, el butirato, afectan en gran medida a la barrera epitelial debido a la apoptosis epitelial, lo que resulta en una mala absorción de nutrientes y, sobre todo, en una translocación de patógenos. Sin embargo,



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

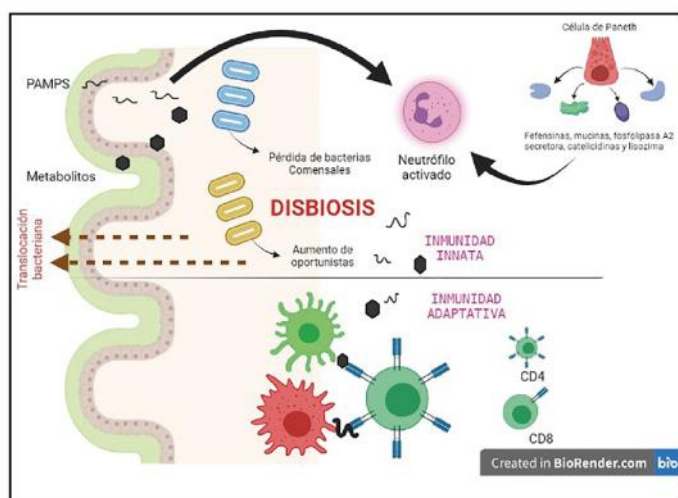
está descrito en ratones con enfermedad de injerto contra huésped que, cuando se ingieren cepas bacterianas que producen grandes cantidades de AGCC, disminuye la gravedad de la enfermedad, lo que se explica por la elevada concentración intestinal de butirato que mejora las uniones intercelulares, reduciendo así la apoptosis celular^(34,35).

Disbiosis

La composición del microbioma se altera drásticamente en la sepsis como resultado del aumento de la permeabilidad y la apoptosis. Tres factores determinan el contenido microbiano en el intestino: la introducción de especies bacterianas a través de la orofaringe, la eliminación de microbios a través de la materia fecal y la regulación y proliferación de especies bacterianas dentro del tracto gastrointestinal⁽¹⁰⁾. Además, el estrés y el uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones cambian inevitablemente la composición del microbioma, con posterior destrucción o alteración de las bacterias comensales.

La transición en la que el microbioma se convierte en patobioma se denomina disbiosis⁽³⁶⁾, en la cual ocurre una pérdida de diversidad microbiana (con predominio de microorganismos patógenos como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella*) y alteraciones en bacterias presentes para volverse más patógenas⁽³⁴⁾ (Figura 1).

>> **Figura 1.** Mecanismo de translocación bacteriana como producto de disbiosis y alteración en la inmunidad innata y adaptativa PAMPS: Patrones moleculares asociados a patógenos.



En el entorno del huésped se conoce los factores que indujeron a los microbios a volverse más nocivos. Una posible explicación la encontramos en el papel central del fosfato, que es un importante nutriente implicado en la proliferación y el crecimiento bacteriano. La depleción intestinal de fosfato ocurre en situaciones como malabsorción, nutrición parenteral o insuficiencia hepática, y se ha asociado con la presencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* más infectantes⁽³⁷⁾. La restauración de fosfato mediante polímeros de polietilenglicol, administrados como un enema rectal, se asocia con la preservación del microbioma⁽³⁸⁾.

Los opioides, producidos de manera endógena o administrados de forma exógena, pueden alterar el microbioma en pacientes críticos con sepsis. Está demostrado que la dinorfina, un opioide endógeno liberado en el microambiente intestinal en el estrés, puede interactuar, sobre todo, con *Pseudomonas aeruginosa*, y promueve un fenotipo más agresivo (39). De igual forma, se conoce una mayor patogenicidad de *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa* negativo con exposición a opioides⁽⁴⁰⁾.

Apoptosis del epitelio intestinal en la sepsis

En el intestino, la apoptosis de manera basal ocurre tanto en la cripta intestinal como en la punta de las vellosidades. Este proceso de muerte celular programada está regulado al alza en la sepsis, tanto en pacientes como en modelos preclínicos de sepsis, en los cuales es evidente que este proceso reduce en gran medida la eficacia de la barrera intestinal, creando así un medio inflamatorio local. Algunos modelos murinos de sepsis han demostrado una regulación positiva de la muerte de las células epiteliales que es activada por las vías mitocondriales y reguladoras de la muerte que tiene el receptor. La sepsis inducida por neumonía ha aumentado la apoptosis del epitelio intestinal, lo que origina el incremento de la expresión de proteínas proapoptóticas Bid y Bax, y la proteína antiapoptótica Bcl-xL en la vía mitocondrial, así como un aumento del ligando Fas y disminución de Fas, FADD, pFADD, TNF-R1 y TRADD en la vía mediada por receptores. Por otro lado, la

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

neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* induce un aumento similar en la apoptosis del epitelio intestinal, esto se asocia con un aumento de Bcl-2 y TNF-R1 y una disminución de Fas. En particular, la prevención de la apoptosis epitelial intestinal inducida por sepsis en ratones transgénicos, mediante la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2, conduce a una supervivencia marcada después de una neumonía por CLP y *Pseudomonas aeruginosa*. La edad parece tener un papel significativo en la apoptosis intestinal en la sepsis. Los modelos murinos han mostrado una mortalidad significativamente mayor en ratones de edad avanzada en comparación con animales más jóvenes. La administración del factor de crecimiento epidérmico (EGF) es otra estrategia que ha mejorado los resultados beneficiosos en estudios preclínicos, su administración sistémica mejora la supervivencia tanto en CLP como en neumonía, incluso si se inició 24 horas después del inicio de la sepsis. A diferencia de Bcl-2, que es puramente una proteína antiapoptótica, el EGF tiene múltiples efectos sobre la integridad intestinal, ya que normaliza la apoptosis epitelial intestinal y la proliferación de criptas comúnmente disminuidas en la sepsis y mantiene la longitud adecuada de las vellosidades. El EGF también mejora la permeabilidad intestinal a través de una disminución en la claudina 2, mediador de la unión estrecha que forma los poros⁽⁹⁾.

Opciones terapéuticas dirigidas a restaurar el microbioma

De acuerdo con los conocimientos acerca de los trastornos del microbioma, se despliegan algunas opciones terapéuticas para tratar de reconstituir el ambiente comensal intestinal. El espectro terapéutico abarca desde el trasplante de un microbioma exógeno completo de donantes sanos, la administración de bacterias sanas y/o estimulación de la producción de bacterias buenas por el huésped hasta la descontaminación selectiva del aparato digestivo. Cada uno de estos enfoques se ha mostrado prometedor en el manejo de la sepsis; sin embargo, tienen limitaciones que les impiden ser el tratamiento estándar de manejo.

Trasplante de microbioma fecal

El uso, a menudo inadecuado, de antibióticos en el paciente crítico es la causa más común de aparición de patógenos resistentes y, por ende, de la alteración del microbioma. Con esto, la incidencia de *Clostridium difficile* se ha incrementado en la UCI y se ha convertido en una infección cada vez más grave y potencialmente mortal⁽⁴¹⁾. Las guías más recientes sobre la infección por *Clostridium difficile* y el trasplante de microbiota fecal (TMF) recomiendan a este como el tratamiento de primera elección en adultos o niños con recurrencias múltiples, independientemente de la gravedad⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Si bien el *C. difficile* se trata con vancomicina o metronidazol por vía oral, han aumentado los casos recurrentes y los fracasos del tratamiento. Para que un TMF tenga éxito, los pacientes no deberían recibir antibióticos, ya que la terapia antimicrobiana continua altera el microbioma trasplantado. Esto ha limitado el uso del trasplante de microbiota fecal en la unidad de cuidados intensivos a unos pocos informes de casos en pacientes con diarrea intratable^(46,47). Por lo tanto, el trasplante de microbiota fecal en pacientes críticamente enfermos es una estrategia experimental en la sepsis que requiere más estudios rigurosos para conocer su papel en el tratamiento futuro de este cuadro.

Uso de probióticos

El uso de probióticos y, en menor grado, prebióticos y simbióticos en la unidad de cuidados intensivos ha demostrado ser útil de manera significativa. Ciertos metaanálisis recientes de más de 2000 pacientes muestran una reducción en la tasa de neumonía e infecciones asociadas al ventilador en pacientes críticamente enfermos con el empleo de probióticos sin diferencias en la mortalidad. De igual forma, la duración de la estancia hospitalaria o la duración de la ventilación mecánica se redujeron⁽⁴⁸⁾. Cabe destacar que estas conclusiones están limitadas por una evidencia de baja calidad caracterizada por una heterogeneidad importante en el diseño de cada investigación. En el 2016, un estudio multicéntrico aleatorizado analizó el uso de probióticos en pacientes ventilados por sonda nasogástrica (en especial,

aquellos que contienen *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis* vivos). Los enfermos que recibieron terapia con probióticos tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la tasa de neumonía asociada al ventilador en comparación con los que no la recibieron⁽⁴⁹⁾. Pese a estos hallazgos, todavía se requieren ensayos bien diseñados, con evidencia firme que avale antes un empleo más amplio de probióticos en la unidad de cuidados intensivos.

Descontaminación selectiva del tracto digestivo

Por último, un método controvertido para atacar el patobioma es la descontaminación selectiva del tracto digestivo. Esta estrategia consiste en la aplicación tópica de antimicrobianos no absorbibles en la orofaringe o el intestino para prevenir o erradicar el transporte orofaríngeo e intestinal de microorganismos patógenos, sin

afectar de manera negativa el microbioma restante del paciente. Los datos que justifican la descontaminación selectiva del tracto digestivo son convincentes: un metaanálisis de 29 ensayos demuestra una disminución en la mortalidad, con una razón de probabilidades de 0,73 (IC del 95 %: 0,64 a 0,84)⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, existen muchas preocupaciones de carácter teórico sobre el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos con el empleo de esta estrategia, lo que ha limitado su uso casi exclusivamente a un pequeño número de países con bajas tasas de resistencia basal.



La solución en Hematología

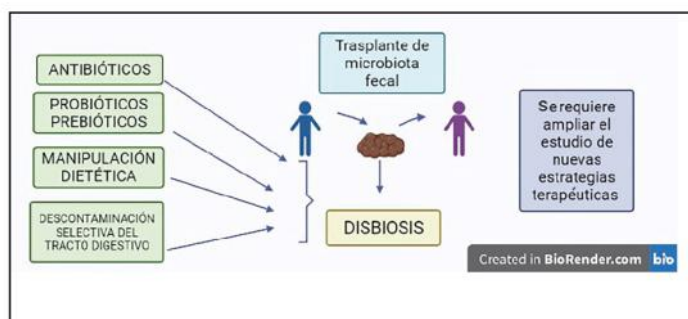


Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA

>> **Figura 2.** Opciones terapéuticas en estudio para reconstituir el microbiota intestinal.



>>> CONCLUSIONES

La interconexión entre el epitelio, el microbioma intestinal y el sistema inmunológico local es esencial para mantener una simbiosis adecuada. La sepsis es una entidad que puede alterar el microambiente intestinal, ya que genera un estado disbiótico caracterizado por hiperpermeabilidad, apoptosis de células epiteliales e hiperinflamación. Este estado puede mostrar un claro dominio de bacterias patógenas y progresar a una infección y la muerte. El enfoque para un tratamiento útil se basa en el restablecimiento de un microambiente intestinal homeostático mediante alternativas que son de cierta utilidad, pero que aún tienen limitaciones que requieren ser superadas.

>>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Pablo Andrés Vélez, Fernanda Elizabeth López, Mario Montalvo, Santiago Aguayo, Gustavo Velarde, Fernando E. Jara, Pedro Torres y Daniel Torres han participado en la concepción y diseño del artículo, recolección de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final, convocatoria de pacientes y aporte del material de estudio. Jorge Luis Vélez ha participado en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final, convocatoria de pacientes y aporte del material de estudio.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

>>> FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este artículo ha sido financiado por los autores.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 43: 304-77.
2. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States Academic Medical Centers using clinical data. *Chest.* 2017; 151(2): 278-85.
3. Cabrera-Pérez J, Badovinac VP, Griffith TS. Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: rethinking the germ theory of disease. *Exp Biol Med.* 2017; 242(2): 127-39.
4. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science.* 2011; 332(6032): 974-7.
5. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(1): 59-72.
6. Kitsios GD, Morowitz MJ, Dickson RP, Huffnagle GB, Mcverry BJ, Morris A. Dysbiosis in the ICU: Microbiome science coming to the bedside. *J Crit Care.* 2017; 38: 84-91.
7. Ackerman J. The ultimate social network. *Sci Am.* 2012; 306(6): 36-43.
8. Belkaid Y, Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2015; 157(1): 121-41.
9. Fay KT, Ford ML, Coopersmith CM. The intestinal microenvironment in sepsis. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863(10): 2574-83.
10. Lobo LA, Benjamim CF, Oliveira AC. The interplay between microbiota and inflammation: lessons from peritonitis and sepsis. *Clin Transl Immunol.* 2016; 5(7): e90.
11. Qin X, Sheth SU, Sharpe SM, Dong W, Lu Q, Xu D, et al. The mucus layer is critical in protecting against ischemia-reperfusion-mediated gut injury and in the restitution of gut barrier function. *Shock.* 2011; 35(3): 275-81.
12. Anderson DK, Liang JW, Lord C. Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *Physiol Behav.* 2017; 176(5): 139-48.

13. Sluis MVD, Koning BAED, Bruijn ACJMD, Velcich A, Meijerink JPP, Goudoever JBV, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006; 131(1):117-29.
14. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012; 489(7415): 231-41.
15. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(5): 313-23.
16. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535(7610): 65-74.
17. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(4): 219-32.
18. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 124(4): 783-801.
19. Lankelma JM, Vught LAV, Belzer C, Schultz MJ, Poll TVD, de Vos WM, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017; 43(1): 59-68.
20. Ostaff MJ, Stange EF, Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Mol Med*. 2013; 5(10): 1465-83.
21. Johansson MEV, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16(10): 639-49.
22. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10(6): 352-61.
23. Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-immune interaction in the pathogenesis of gut-derived infection. *Front Immunol*. 2019; 10: 1873.
24. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016; 274(1): 330-53.
25. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016; 535(7610): 75-84.
26. Ismail AS, Severson KM, Vaishnava S, Behrendt CL, Yu X, Benjamin JL, et al. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(21): 8743-8.



19 años brindando el mejor servicio

SE PARTE DE REVISTA BIOANÁLISIS

"Y LLEGÁ A TODOS TUS CLIENTES POTENCIALES"

Revista
bioanálisis

27. Andreu-Ballester JC, Tormo-Calandín C, Garcia-Ballesteros C, Pérez-Griera J, Amigó V, Almela-Quilis A, et al. Association of $\gamma\delta$ T cells with disease severity and mortality in septic patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20(5):738-46.
28. Wei M, Shinkura R, Doi Y, Maruya M, Fagarasan S, Honjo T. Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat Immunol.* 2011; 12(3):264-70.
29. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li J. Lymphocyte depletion after alemtuzumab induction disrupts intestinal fungal microbiota in cynomolgus monkeys. *Transplantation.* 2014; 98(9):951-9.
30. Blaser AR, Poeze M, Malbrain MLNG, Björck M, Straaten HMOV, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med.* 2013; 39(5):899-909.
31. Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(2):152-60.
32. Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, Breed ER, Burd EM, Mittal R, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis. *Shock.* 2016; 46(1):52-9.
33. Qin X, Caputo FJ, Xu DZ, Deitch EA. Hydrophobicity of mucosal surface and its relationship to gut barrier function. *Shock.* 2008; 29(3):372-6.
34. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere.* 2016; 1(4):e00199-16.
35. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, Koenigsnecht M, Hanash A, Toubai T, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol.* 2016; 17(5):505-13.
36. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(4):347-53.
37. Lamarche MG, Wanner BL, Crépin S, Harel J. The phosphate regulon and bacterial virulence: a regulatory network connecting phosphate homeostasis and pathogenesis. *FEMS Microbiol Rev.* 2008; 32(3):461-73.
38. Zaborin A, Defazio JR, Kade M, Kaiser BLD, Belogortseva N, Camp DG, et al. Phosphate-containing polyethylene glycol polymers prevent lethal sepsis by multidrug-resistant pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2):966-77.
39. Zaborina O, Lepine F, Xiao G, Valuckaite V, Chen Y, Li T, et al. Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog.* 2007; 3(3):e35.
40. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsheer B, Kade M, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio.* 2014; 5(5):e01361-14.
41. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun.* 2015; 6:6734.
42. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *BMJ.* 2019; 366:l4609.
43. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet.* 2019; 394(10196):420-31.
44. Bacán L, Ducatenzeiler L, Bangher MdC, Barcelona L, Cornistein W, Daciuk L. Intersociety guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridioides difficile* infections. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(Suppl. 1):1-32.
45. Waldbaum C, Antelo P, Sordá J. Infección severa y complicada por *Clostridium difficile* resuelta con trasplante de microbiota. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2017; 47(3):211-5.
46. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. *Crit Care.* 2015; 19(1):37.
47. Wei Y, Yang J, Wang J, Yang Y, Huang J, Gong H, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. *Crit Care.* 2016; 20(1):332.
48. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20:262.
49. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, Qi F, Wang SF, Ma S, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42(6):1018-28.
50. Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348:g2197.



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: 2023 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 2023

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

>>> Bernardo Lew

info@bernardolew.com.ar
0291 450 0715
+54 9 291 575 8330
https://www.bernardolew.com.ar

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

>>> Stamboulia Laboratorio

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

>>> Wiener lab

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

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics

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 Tecnologias IVD
Coya Sistemas S.R.L

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics

B.G. Analizadores S.A
BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.
ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.
Siemens Healthcare
Cromoion SRL
Biocientífica S.A



Visitá Mendoza y enamorate de Bermellón



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