Revista
bioanálisis
www.revistabioanalisis.com
Año 16 - N° 108
Diciembre 2020

Enfermedad de von Willebrand. Novedades en diagnóstico de laboratorio

Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa

Primer aislamiento de Candida auris en Chile

Perfil lipídico mínimo para el diagnóstico del riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores

Roche

Roche *Digital Diagnostics*

Transformando información en resultados significativos

Lanzamos un nuevo portafolio de soluciones digitales personalizadas, diseñadas para transformar información en resultados significativos.

Esta amplia gama de soluciones innovadoras permitirá a los laboratorios y a los diferentes actores del sistema de salud impulsar el futuro de la prestación de atención médica.

- cobas® infinity lab solution
- cobas® infinity POC solution
- VANTAGE workflow solution
- Roche Inventory Solution
- VIEWICS LabOPS™
- VIEWICS Dx Optimization™
- Roche Remote CareGiver

Cada solución digital que forma parte de Roche Digital Diagnostics podrá ayudar a los profesionales de la salud a transformar la información en resultados significativos. Esto les permite redefinir su rol, reforzar su valor y lograr su visión con confianza.

Uso profesional exclusivo

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

argentina.diagnostics@roche.com
roche.com.ar
LinkedIn Roche Argentina

NextLAB® 10
ELEVA SU POTENCIAL
Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software
para la gestión integral
del laboratorio.

LITE
PRO
ENT

www.nextlab.com.ar

Genetrics® | Upgrade your mind

Staff Revista Bioanálisis <<

Teléfono: (54 261) 681-6777 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.
Dirección General: Lic. Daniela Lamy I dlamy@revistabioanalisis.com
Directora de Marketing: Elda Bordin I mkt@revistabioanalisis.com
Directora de Contenidos: Dra. Evelina Rosales Guardia I info@revistabioanalisis.com

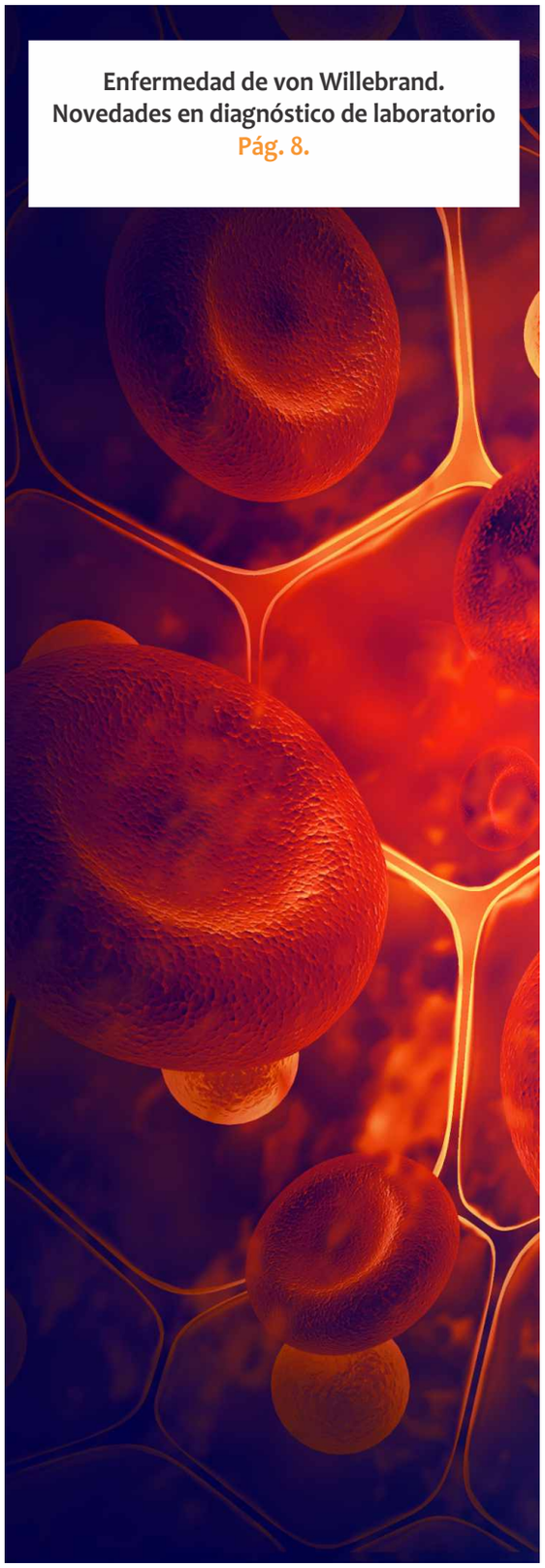
>>> Editorial

En nuestra última edición del 2020 queremos estar más cerca de ustedes que nunca. Ser no solo un acercamiento al conocimiento, actualidad y brindarles herramientas para la labor diaria, sino también formar parte de un momento de lectura para salir de la cotidianidad de este año tan duro para todos. Para ello les presentamos un trabajo sobre la enfermedad de Von Willebrand. y algunas novedades en el diagnóstico de laboratorio. Un interesante caso clínico del primer aislamiento de Candida auris en Chile. El perfil lipídico mínimo para el diagnóstico del riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores, es otro de los temas incluidos en esta edición de revista Bioanálisis y para terminar una investigación sobre la detección de la mutación I172N en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa.

Sin duda el 2020 será recordado como el año de la guerra contra el enemigo invisible de apenas micras de tamaño, una guerra de la que aún no salimos victoriosos pero debemos ser optimistas. Es nuestro deseo que el 2021 nos encuentren más unidos, más empáticos, más humanos.

¡Felices fiestas!

Bioq. Evelina Rosales Guardia
Directora de Contenidos
info@revistabioanalisis.com



Enfermedad de von Willebrand. Novedades en diagnóstico de laboratorio
Pág. 8.

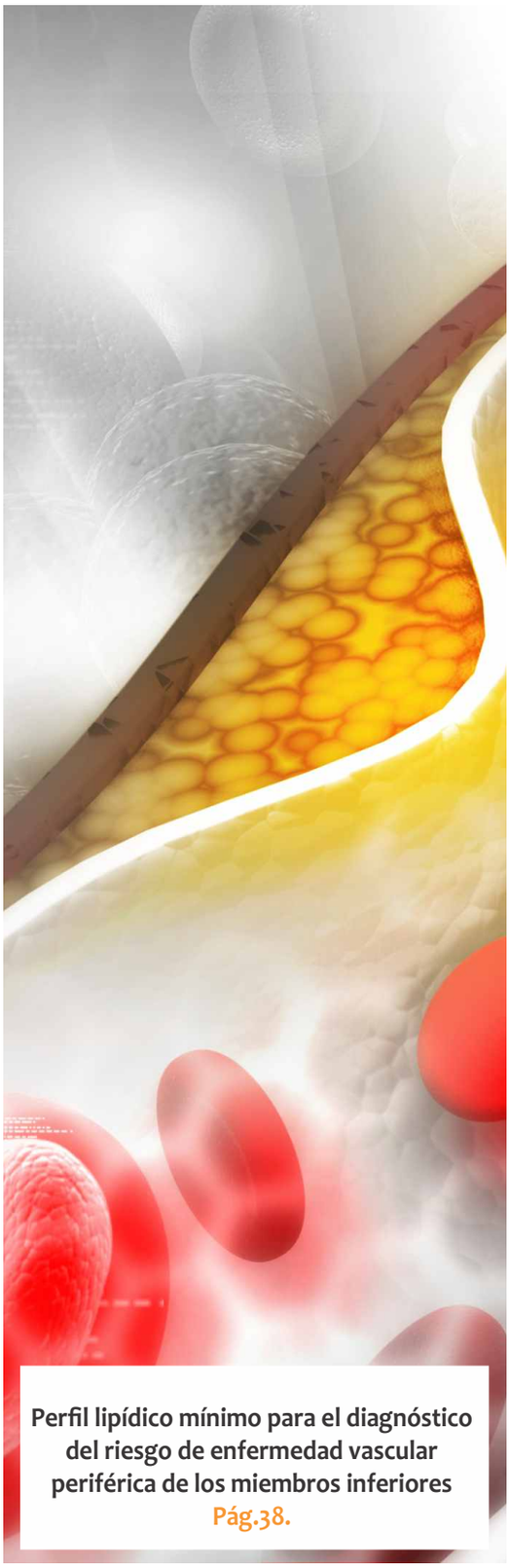
Las ideas u opiniones expresadas en las notas son responsabilidad de sus autores y no representan el pensamiento de Lamy Daniela y Bordín Elda S.H. y las firmas anunciantes, quienes deslindan cualquier responsabilidad en ese sentido. **Editorial CUIT:** 30-71226067-6**. Dirección:** Rodriguez 8087 - Carrodilla - Mendoza - Argentina. **Registro de Propiedad Intelectual: en trámite I ISSN 1669-8703 I Latindex: folio 16126.**

>> Pág .60 Conozca Viewics, una solución de manejo de datos para el laboratorio

Formación de Posgrado. Pág 62 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 64 <<

Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa
Pág. 26.



Perfil lipídico mínimo para el diagnóstico del riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores
Pág.38.

Primer aislamiento de Candida auris en Chile
Pág. 48.

cobas® 6800
ÚNICO EQUIPO EN EL PAÍS

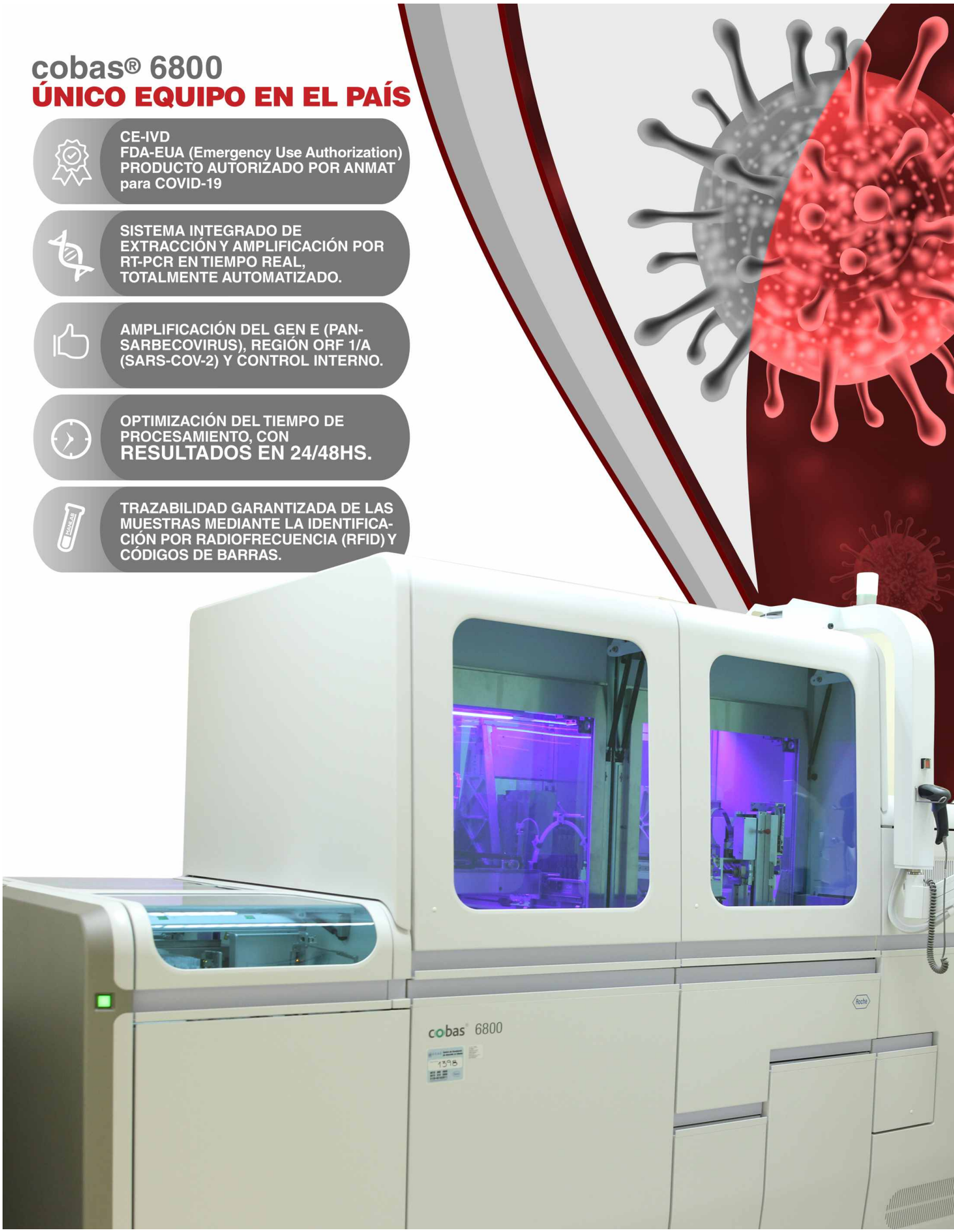
CE-IVD
FDA-EUA (Emergency Use Authorization)
PRODUCTO AUTORIZADO POR ANMAT para COVID-19

SISTEMA INTEGRADO DE EXTRACCIÓN Y AMPLIFICACIÓN POR RT-PCR EN TIEMPO REAL, TOTALMENTE AUTOMATIZADO.

AMPLIFICACIÓN DEL GEN E (PAN-SARBECOVIRUS), REGIÓN ORF 1/A (SARS-COV-2) Y CONTROL INTERNO.

OPTIMIZACIÓN DEL TIEMPO DE PROCESAMIENTO, CON
RESULTADOS EN 24/48HS.

TRAZABILIDAD GARANTIZADA DE LAS MUESTRAS MEDIANTE LA IDENTIFICACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (RFID) Y CÓDIGOS DE BARRAS.



LA TECNOLOGÍA MÁS AVANZADA
PARA DETECCIÓN DE SARS-COV-2
ESTÁ EN MANLAB

NUESTRA CAPACIDAD DE PROCESAMIENTO ES DE 1500 MUESTRAS POR DÍA.

Guardia COVID-19 de lunes a domingos 24hs.

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

(011) 6842 1200 | derivaciones@manlab.com.ar | www.manlab.com.ar

/LaboratorioMANLAB | @laboratoriomanlab

Enfermedad de von Willebrand. Novedades en diagnóstico de laboratorio

>>> La enfermedad de von Willebrand (VWD) es el defecto hemorrágico congénito más frecuente, aunque puede ser también, un trastorno adquirido que no siempre es correctamente diagnosticado. En la siguiente revisión se evalúan todas las herramientas diagnósticas y se plantea un gran desafío a futuro.

>>> AUTORES

División Hemostasia, Depto. Hemostasia y Trombosis, IIHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

Email: blanco@hematologia.anm.edu.ar

>>> La enfermedad de von Willebrand (VWD) se caracteriza por sangrado mucocutáneo o sangrado post-cirugía o trauma, con alteración de la adhesión y agregación de las plaquetas, así como de la estabilización y transporte del factor VIII (FVIII). Es debida a la deficiencia y/o defecto del factor von Willebrand (VWF), glicoproteína multimérica producida en las células endoteliales y en los megacariocitos, que circula en el plasma unido al FVIII. (1-4).

Factor von Willebrand (VWF)

El VWF tiene un rol esencial tanto en la hemostasia primaria como en la secundaria. A través de la interacción de sus dominios funcionales con proteínas de la pared vascular como el colágeno, el FVIII de la coagulación y los receptores plaquetarios glicoproteínas Ib (GPIb) y IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) contribuye a la unión de las plaquetas al subendotelio, a la interacción plaqueta-plaqueta, como así también a la protección y localización del FVIII en los sitios de daño vascular (3).

El VWF se halla, además, involucrado en otros procesos como la inflamación y la angiogénesis. El gen *VWF* está localizado en el cromosoma 12 (12p13.2) (2,3). Tiene 52 exones que codifican una proteína de 2813 aminoácidos compuesta

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

WEB®

Pacientes
Médicos
Lab. Derivantes

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

p-WEB Brinda la posibilidad para que el paciente, desde cualquier lugar, acceda a sus resultados/ descargar/ imprimir, ingresando un usuario y clave de acceso.
i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.
d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.

NextLAB®
SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A
Av. del Libertador 8630 6to Piso"1"
C1429EIB Núñez Buenos Aires
T. (+5411)52 63 02 75 Rot
F. (+5411)52 63 02 75 Ext 100
info@nextlab.com.ar

por la péptida señal (prepéptida), el propéptido (VWFpp) y la subunidad madura. La proteína se compone de varios dominios (D1, D2, D', D3, A1, A2, A3, D4, C1-C6, CK), responsables de la diferente capacidad de unión de la molécula. El VWF circulante está compuesto por multímeros de peso molecular entre 500 a 20.000 kDa, producto de un complejo proceso que involucra dimerización (C-terminal), multimerización (N-terminal), escisión del VWF- pp (N-terminal) y modificación post-traduccional por glicosilación y sulfatación ligada a N- y O (1-3). Los multímetros, transportados y almacenados en los cuerpos de Weibel-Palade (WPB) de la células endoteliales o en los gránulos de la plaquetas (3), se secretan en forma constitutiva o se almacenan para su liberación frente al desafío hemostático (2). VWF y VWFpp se secretan en una proporción de 1:1(2,3). En el plasma, la acción de la metaloproteinasa ADAMTS13 sobre el dominio A2 del VWF reduce el tamaño de los multímeros y su función hemostática (1,3), las formas multiméricas ultra grandes (UL- VWF) pueden interactuar espontáneamente con las plaquetas. En condiciones normales (baja fuerza de cizallamiento) el VWF exhibe muy baja afinidad por las plaquetas; cuando se expone el colágeno subendotelial por una lesión, el VWF se une a él a través del dominio A3 y el incremento de la fuerza de cizallamiento induce un cambio de forma (globular-desplegado) que revela el sitio de unión a la GPIb en el dominio A1 (3). El proceso de depuración del VWF involucra diferentes receptores celulares según las características moleculares del VWF.

Variantes en la secuencia del gen *VWF* interrumpen o afectan uno o más de los pasos del proceso de biosíntesis (2) y dan lugar a variantes de la VWD.

Los conocimientos actuales sobre los aspectos funcionales y estructurales del VWF, así como su biosíntesis y regulación genética, junto al desarrollo de nuevas metodologías de estudio abre un nuevo panorama en la identificación, caracterización y clasificación de la VWD, con su consecuente efecto sobre el manejo terapéutico.

Palabras claves: factor von Willebrand, enfermedad de von Willebrand, diagnóstico.

Enfermedad de von Willebrand (VWD)

La VWD es el defecto hemorrágico congénito más frecuente (1-4). El patrón de herencia es autosómico, en general dominante, aunque hay casos recesivos (1,2). Además de los defectos congénitos hay trastornos adquiridos, no siempre correctamente diagnosticados. La prevalencia del síndrome de von Willebrand adquirido (AVWS) está en aumento (5). Los mecanismos fisiopatológicos son diversos (depuración aumentada, inhibición, degradación, adsorción) (5).

>>> CLASIFICACIÓN

La VWD es un trastorno heterogéneo. En base a las características fenotípicas se describen diferentes tipos según se trate de una deficiencia cuantitativa parcial (tipo 1) o total (tipo 3), o bien de diferentes defectos cualitativos (tipos 2A, 2B, 2M, 2N) (1-3). El VWD tipo 1 es el más frecuente (70-80% de los casos), en tanto que el VWD tipo 3, la forma más severa de la enfermedad, es un defecto raro (<5% de los casos) (1-4,6).

>> **Tabla 1.** Tipos, mecanismos, herencia y genética de la enfermedad de von Willebrand

Tipo	Mecanismo	Herencia	Genética
1	Deficiencia parcial de VWF (60-70% de los casos)	Autosómica dominante	Cambio de sentido (85-90%). Alelo nulo (10-15%). Oligogénico. Penetrancia y expresión variable
2	Deficiencia cualitativa (25-30% de los casos)	Autosómica dominante. Autosómica recesiva	
2A	Disminución de la adhesión a plaquetas (GPIba) por disminución selectiva de HMWM e IMWM	Autosómica dominante. Autosómica recesiva	Cambio de sentido principalmente: D2, D3, A2 y CK Cambio de sentido: región VWFpp
2B	Disminución de la afinidad VWF ↔ GPIba	Autosómica dominante.	Cambio de sentido: A1
2M	Disminución de la adhesión a plaquetas sin disminución selectiva de HMWM	Autosómica dominante	Cambio de sentido: A1
2N	Disminución de la afinidad VWF ↔ FVIII	Autosómica recesiva	Cambio de sentido: D' y D3
3	Virtual deficiencia completa de VWF (1-2% de los casos)	Autosómica recesiva Codominante	Principalmente alelo nulo; cambio de sentido, cambio sin sentido, inserciones, deleciones grandes-pequeñas; frecuente consanguinidad

FVIII: factor VIII; GPIbα: glicoproteína Ib alfa; HMWM: multímeros de alto peso molecular; IMWM: multímeros de peso molecular intermedio; VWF: factor von Willebrand; VWFpp: propéptido de factor von Willebrand.

La tabla 1 resume características del mecanismo fisiopatológico, modo de herencia y alteraciones genéticas asociadas a los diferentes tipos de VWD, para facilitar su comprensión y clasificación.

En el VWD tipo 3 no se detecta proteína circulante o sus niveles son muy bajos (<1-5 UI/dL) (1-3), lo mismo ocurre con el VWFpp. El fenotipo es heterogéneo; puede observarse producción nula de VWF, así como defectos cualitativos o cuantitativos en la formación de los WPB (2). Se hereda de forma recesiva o codominante (homocigotos o heterocigotos compuestos para dos alelos nulos del *VWF*) (1,2. La codominancia se observa en aproximadamente 50% de los casos; los portadores heterocigotos presentan un fenotipo tipo 1 leve (1,2). El 5-10% de los VWD tipo 3 puede desarrollar anticuerpos anti-VWF (neutralizantes o no) en respuesta a la terapéutica de reemplazo, lo cual complica aún más el tratamiento (7). En los VWD tipo 2, el fenotipo generalmente es penetrante y está determinado por defectos en aspectos funcionales particulares de la molécula del VWF (1-3). El VWD tipo 2A se caracteriza por alteración en la unión a la GPIb y alteración del patrón multimérico (1-3). Es el más común de los defectos cualitativos; la mayoría de las variantes afectan el procesamiento del VWF, algunas de ellas son difíciles de clasificar al afectar varios aspectos superpuestos de la compleja biosíntesis del VWF (2). En la mayoría de las variantes (80%) la alteración se encuentra en el dominio A2 del VWF (exón 28), cerca del sitio de clivaje de ADAMTS13, y en A1, provocando mayor susceptibilidad al ataque por ADAMTS13 y/o retención intracelular (1-3). Otras sustituciones se hallan en los dominios D2 (VWFpp) y D'D3 , ambas regiones involucradas en la multimerización del VWF (10%), así como en el dominio C-K, que regula la dimerización (10%) (1-3).

El VWD tipo 2B presenta moléculas de VWF con aumento de la capacidad (ganancia de función) de unión a la GPIb (1-3,8). Se observa

pérdida de multímeros de alto peso molecular (HMWM) y trombocitopenia crónica (1-3,8). Los síntomas hemorrágicos pueden verse agravados por situaciones que aumenten los niveles plasmáticos de VWF, incluyendo inflamación, traumatismo o embarazo (2). Las variantes se localizan exclusivamente en el dominio A1 (exón 28) (2). El diagnóstico genético molecular es importante para distinguirlo de su fenocopia, el VWD tipo plaquetario (PT-VWD), debido a variantes en la secuencia del gen *GPIBA* que provocan aumento de la capacidad de unión al VWF (2,9). Recientemente se ha descripto presencia de inhibidor anti-VWF en un paciente tipo 2B.

El VWD tipo 2M se caracteriza por menor capacidad de unión del VWF, ya sea a la GPIb (defecto en el dominio A1) o al colágeno (defecto en los dominios A1 y A3), sin alteración significativa del patrón multimérico (1-3). Las variantes pueden mostrar diferencias en su interacción con los distintos tipos de colágeno (I, III, IV y VI) (2).

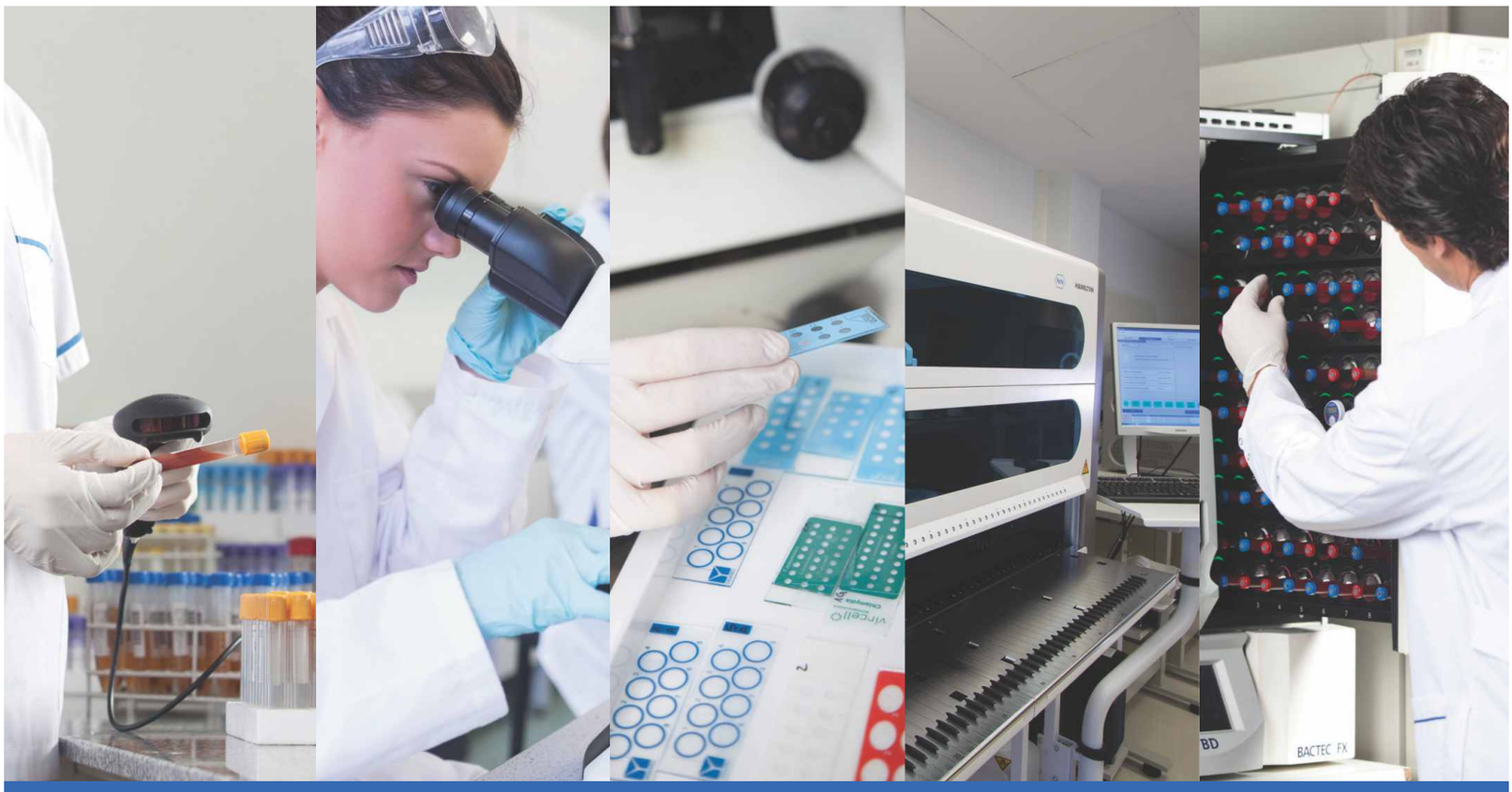
El VWD tipo 2N implica alteración de la capacidad de unión del VWF al FVIII y proteólisis acelerada de este último. Se caracteriza por niveles normales del antígeno y de la actividad del VWF, pero bajos de la actividad coagulante del FVIII (5-40 UI/dL); con frecuencia se diagnostica erróneamente como hemofilia A leve (2). El genotipo puede ser homocigoto o heterocigoto compuesto (dos alelos 2N diferentes o un alelo 2N y un alelo nulo) (2). Las variantes de la secuencia del *VWF* se localizan en la región que corresponde a D'D3; las formas severas, en particular, corresponden a defectos en el *loop* flexible de la región D' (2).

El VWD tipo 1 es la forma más prevalente, representando hasta el 80% de todos los casos (1-4,6). No existe consenso sobre el fenotipo, si bien se define en general como una deficiencia cuantitativa leve o moderada, con niveles de VWF en plasma entre 5 y 50 UI/dL. Niveles inferiores a 30 UI/dL serían diagnósticos, ya que están fuertemente asociados a severidad clínica y presencia de mutaciones en el gen *VWF (3)*. En tanto pacientes con fenotipo hemorrágico y niveles entre 30-50 UI/dL deberían considerarse como "posible VWD tipo 1" o individuos con "bajo VWF" (1-3). Sólo en aproximadamente 30-35% de los pacientes con VWD tipo 1 se han detectado alteraciones en la secuencia del gen *VWF*, que pueden afectar cualquiera de los dominios del VWF (2). Son defectos cuantitativos debidos a alelos nulos o en la mayoría de los casos, consecuencia de cambios en la estructura primaria del VWF (1,2). Las variantes pueden llevar a una alteración de la síntesis por cambios en el promotor, retención intracelular (en la mayoría de los casos) y también defecto en la depuración del VWF (1,2). Las variantes que afectan la secreción suelen asociarse a cambios en los dominios D1, D2 y D3 del VWF; aquéllas correspondientes a depuración acelerada (tipo 1C) son menos frecuentes (15-20% de los casos) y afectan predominantemente los dominios D3, A1 y D4 del VWF (2). Las variantes que implican un cambio de sentido (mutaciones con sentido equivocado), ejercen un efecto dominante negativo sobre el alelo normal, lo cual lleva a un fenotipo más severo que el observado en individuos heterocigotos de alelos nulos (1).

>>> VARIABILIDAD Y CONTROVERSIAS

Los niveles de VWF plasmáticos varían ampliamente. Hoy sabemos que hay modificadores genéticos, fuera del *VWF*, y factores fisiológicos que pueden jugar un papel en esta variabilidad. Los niveles de VWF están significativamente influenciados por variables fisiológicas (edad, ejercicio, ciclo menstrual, embarazo) o patológicas (inflamación, cáncer) y también por variables genéticas como la raza y el grupo sanguíneo ABO, uno de los principales responsables de la variabilidad genética (1-6); los niveles de VWF en individuos tipo "0" son 25%-35% más bajos que en los tipo "no-0" (1-4,6).

En general se acepta como rango de referencia 50- 150 UI/dL, pero existe discusión respecto a los valores de corte sugeridos para el diagnóstico o el tratamiento (1,10). Esto es particularmente crítico en el caso del VWD tipo 1. Cuanto más bajo sea el valor de corte, más consistente será el fenotipo hemorrágico, el patrón hereditario y la identificación de variantes de la secuencia del *VWF* (1,3). Valores de VWF <30 UI/dL podrían ser considerados diagnósticos; valores entre 30-50 UI/dL en individuos con tendencia hemorrágica podrían ser considerados como



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

OAA
Consultar alcance en www.oaa.org.ar

ECAT FOUNDATION

RIQAS

PROGBA CEMIC

cap

STAMBOULIAN LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

2206-6000

WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

"VWF bajo" o interpretados como "posible VWD tipo 1". Hay controversias porque no todos los casos con disminución de VWF presentan sangrados clínicamente relevantes e individuos con fenotipo "posible VWD tipo 1" podrían requerir tratamiento previo a cirugía o frente a un episodio hemorrágico (1). Un nivel bajo de VWF podría ser considerado como indicador de mayor riesgo de sangrado (1). Algunos VWD tipo 1 presentan variantes en la secuencia del *VWF*, mientras que en otros el nivel de VWF estaría determinado por otros loci genéticos (1). También es factible que pudieran contribuir al fenotipo hemorrágico otros defectos hemostáticos, como los trastornos leves de la función plaquetaria (1).

Otro dilema surge por el aumento fisiológico del VWF con la edad, a una tasa aproximada de 0,8% por año (1-3). Niveles fisiológicamente más bajos en la infancia podrían interpretarse erróneamente como indicativos de VWD; los valores de VWF en adultos mayores, con criterios de VWD tipo 1 en la juventud, pueden normalizarse, pero a pesar de ello presentar riesgo hemorrágico (2).

>>> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico correcto es complejo y no siempre sencillo. Las dificultades están relacionadas con la variabilidad del fenotipo hemorrágico, la variación de los niveles de VWF y la compleja clasificación de la enfermedad en una amplia gama de tipos y subtipos. El enfoque diagnóstico se basa en dos aspectos principales: la evaluación de la historia hemorrágica (personal o familiar), a fin de estimar el fenotipo clínico y las pruebas de laboratorio para evidenciar la deficiencia y/o las anormalidades del VWF, del FVIII o ambos (1,5).

Para abordar el diagnóstico es preciso tener presente que se trata de un trastorno heterogéneo, reflejo de la compleja estructura y biosíntesis del VWF e influenciado por factores adicionales, genéticos (no debidos al gen *VWF*) y no genéticos, que determinan la expresión fenotípica clínica y de laboratorio (1-4, 6,11). Los individuos afectados presentan niveles disminuidos de una o varias de las funciones del VWF. A la heterogeneidad se suman las dificultades para estan-darizar las pruebas diagnósticas. Además, no siempre coexisten la historia de sangrado y la detección de la disminución o alteración del VWF, hay superposición del fenotipo (clínico/laboratorio) de VWD con el fenotipo "sano" y no hay consenso en los valores de corte para las diferentes pruebas. Esto plantea el problema tanto del subdiagnóstico como del sobre diagnóstico (1,3).

Valoración de los antecedentes personales o familiares de sangrado

Es el primer paso a considerar para indicar la evaluación de laboratorio. Un historial hemorrágico positivo es altamente específico (>95%) aunque menos sensible (50%-60%) a la presencia de VWD (3). El interrogatorio médico es fundamental; la gravedad de un trastorno hemorrágico puede juzgarse a partir de la edad de inicio, de su naturaleza traumática, de su frecuencia, de la multiplicidad de los sitios de sangrado y/o del requerimiento transfusional (2,4-6).

Se han postulado diferentes sistemas de valoración de los síntomas mediante cuestionarios estructurados y sistemas de puntuación (1,5); entre ellos cabe mencionar el cuestionario ISTH-BAT (*International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assess- ment Tool*) (https://bh.rockefeller.edu/ISTH-BATR/), aprobado por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (1,3). Estas herramientas permiten la comparación cuantitativa de la gravedad de la tendencia hemorrágica (3,5), pero tienen limitaciones, dependen de la edad y del número de desafíos hemostáticos previos, son poco específicas y carecen de información sobre la frecuencia de la hemorragia (3,5)

Pruebas diagnósticas

El otro aspecto diagnóstico es la caracterización del fenotipo a través de una investigación de laboratorio apropiada para evidenciar la deficiencia y/o las anormalidades del VWF, del FVIII o de ambos (1-4, 6,11).

Hay diferentes pruebas para detectar la presencia del VWF y/o productos de su síntesis, evidenciar características estructurales de la

molécula, así como evaluar su función pleiotrópica, permitiendo la clasificación del defecto en sus diferentes tipos (1-4, 6,11). La tabla 2 resume el nombre y la abreviatura de las pruebas más significativas, así como su utilidad aplicada al diagnóstico del VWD (1-3). En la práctica, el diagnóstico se basa en la detección de la disminución de la actividad del VWF, ya sea su capacidad de unión a GPIb o a colágeno, seguida de la caracterización adicional del tipo de VWD (11). Para ello se requieren ensayos adicionales, además de la estimación de la proteína y del FVIII (1, 3, 5, 12).Discutiremos la interpretación y utilidad de los elementos diagnósticos disponibles para caracterizar fenotípica y genotípicamente a los individuos con VWD, teniendo en consideración las nuevas metodologías o nuevos enfoques diagnósticos. Los estudios pueden dividirse en pruebas de evaluación inicial, básicas o de primer nivel y complementarias o de segundo nivel; veremos su contribución al diagnóstico y clasificación del VWD.

>> **Tabla 2.** Utilidad de las pruebas para evaluar el fenotipo de laboratorio

Pruebas básicas	
VWF:Ag	Mide la concentración de la proteína (VWF)
VWF:RCo	Prueba funcional; evalúa unión a la GPIbα
VWF:Actividad (PD-VWFact)	Pruebas funcionales que evalúan unión a la GPIbα - VWF:GPIbR interacción VWF↔GPIbα en presencia de ristocetina - VWF:GPIbM interacción VWF↔GPIbα mutada (sin ristocetina) - VWF:Ab anticuerpos que detectan la región del VWF que se une a la GPIbα (epitope que une GPIb)
FVIII:C	Mide la actividad coagulante Útil en el manejo clínico en general
Pruebas complementarias	
RIPA $_{\text{bajas dosis}}$	Detecta hiper-respuesta a ristocetina (ganancia de función)
Análisis multimérico	Analiza el patrón multimérico, reflejo de la estructura molecular
VWF:FVIIIB	Evalúa la capacidad del VWF de unir FVIII
VWF:CB	Evalúa unión al colágeno; depende del tipo de colágeno (I, III, IV, VI)
VWFpp	Mide la concentración del propéptido, refleja la síntesis de VWF

VWF:Ag: antígeno de factor von Willebrand; VWF:RCo: actividad de cofactor de ristocetina; (PD-VWFact): pruebas de funcionalidad respecto a la capacidad del factor von Willebrand de interaccionar con la glicoproteína Ib alfa (GPIbα); VWF:GPIbR: capacidad de unión a GPIbα ("normal-variante natural") inducida por ristocetina; VWF:GPIbM: capacidad de unión espontánea a GPIbα mutante (ganancia de función); VWF:Ab: detección del sitio de unión a GPIbα (epitope dominio A1) mediante un anticuerpo monoclonal; FVIII:C: actividad coagulante del factor VIII; RIPA: agregación inducida con ristocetina; VWF:FVIIIB: unión al FVIII; VWF:CB: unión al colágeno; VWFpp: propéptido del factor von Willebrand.

Pruebas de evaluación inicial

Incluyen las pruebas de hemostasia primaria [recuento de plaquetas, tiempo de sangría (TS), analizador de la función plaquetaria (PFA-100/200)] y secundaria [tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina (TT)]. Tienen escasa importancia en el diagnóstico de VWD. Si bien el TS y el PFA-100/200 podrían dar alterados por el defecto de adhesión y agregación de plaquetas o el TTPA por la disminución de FVIII, la obtención de resultados normales de estas pruebas no permiten descartar un defecto a nivel del VWF; es decir, sólo sirven para alertar sobre un posible defecto en caso de dar alteradas. El TP y el TT no se modifican por defectos del VWF, pero siempre es conveniente incluirlos en un estudio inicial a fin de evidenciar alguna otra posible alteración.

-El recuento de plaquetas suele ser normal en la mayoría de los casos de VWD; sólo puede observarse trombocitopenia leve a moderada en el VWD tipo 2B (8).

-El TS tiene una correlación relativa con el nivel de VWF en VWD tipo 1. Actualmente se sugiere no realizarlo (3).

-El PFA-100/200 (Dade Behring, Marburg, Alemania) depende de la capacidad de unión del VWF a las plaquetas, pero un resultado normal no permite excluir formas leves de VWD (5,13). La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para VWD son bajos, lo cual limita su utilidad como prueba de evaluación inicial (13).

-El TTPA da prolongado sólo en los casos de VWD con disminución de los niveles de FVIII. Además, los resultados dependen de la sensibilidad de los sistemas equipo-reactivo a la disminución leve o

moderada de FVIII (14).

-Pruebas diagnósticas básicas o de primer nivel Incluyen la medición de la concentración plasmática del antígeno de VWF (VWF:Ag) y de su actividad (capacidad de unión del VWF a plaquetas), evaluada históricamente mediante el ensayo de actividad del cofactor de ristocetina (VWF:-RCo), junto a la medición de la actividad coagulante del FVIII (FVIII:C)(1,3-6,11,12)

-No se incluye en general en este grupo la determinación de la capacidad de unión de VWF al colágeno (VWF:CB), aunque existen diferentes criterios al respecto (1,3,4,6,11).

-El VWF: Ag suele determinarse mediante ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) o inmunoensayos automatizados de aglutinación de partículas de látex (LIA) (12,15). La correlación entre ambas metodologías es buena, con sensibilidad y especificidad semejantes. La prueba ELISA tiene un "límite inferior de detección" más bajo, lo cual facilita una mejor distinción entre los VWD ti- pos 1 y 3, pero su coeficiente de variación puede ser mayor (3,12). El VWF posee gran variabilidad biológica, que resulta en un rango de referencia amplio (5). No existe un nivel de corte inferior claramente definido que permita distinguir entre VWD, "posible VWD" o "VWF bajo", e individuos sanos; la interpretación depende del fenotipo clínico (3,5).

-La actividad de VWF se mide mediante el ensayo de VWF:RCo, que refleja la capacidad del VWF de adherirse a plaquetas (5,16). Si bien es la prueba de referencia, posee baja reproducibilidad, precisión y sensibilidad, en especial a valores bajos de VWF (1,3,12).

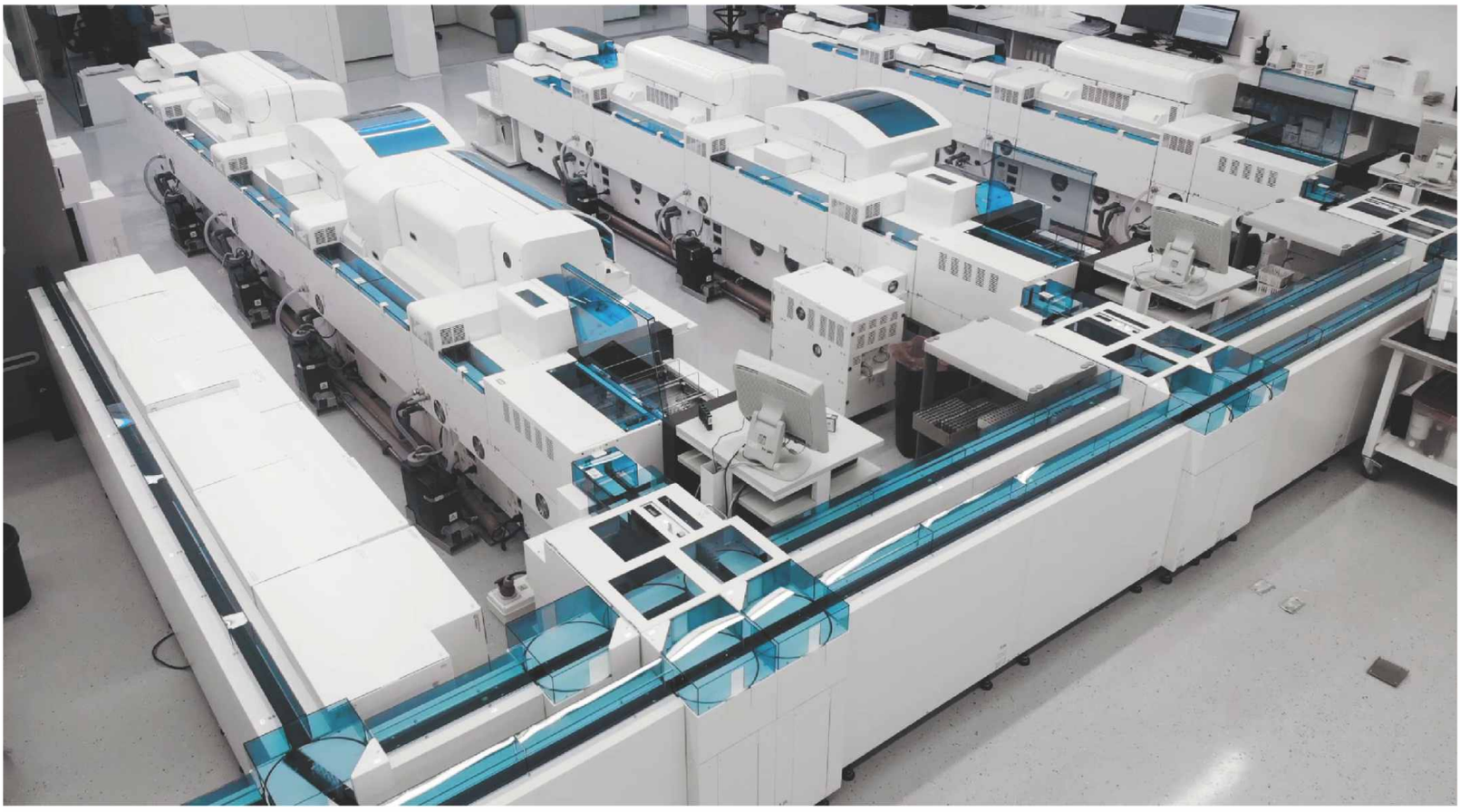
-Recientemente se han desarrollado ensayos automatizados (mencionados en la tabla 2) (17), los cuales reflejan la capacidad de unión del VWF a plaquetas con mayor precisión y sensibilidad que el VWF:RCo (1,5,18). Estos ensayos utilizan fragmentos de GPIb recombinante en lugar de plaquetas (5,17). En algunos ensayos se utiliza ristocetina para desencadenar la unión VWF-GPIb (indicada como VWF:GPIbR); en otros se emplea un fragmento de GPIb recombinante con ganancia de función, capaz de unir al VWF en ausencia de ristocetina (VWF:GPIbM) (5,17).

-También hay ensayos que emplean anticuerpos (VWF:Ab) capaces de detectar la región de la molécula del VWF que se une a la GPIb (5,17). La nomenclatura sugerida para denominar los diferentes ensayos que evalúan la capacidad delVWF de interaccionar con la GPIb es PD-VW- Fact (17). Las nuevas metodologías, así como las modificaciones o adaptaciones a diferente instrumental, poseen buena reproducibilidad, sensibilidad y correlación con el VWF:RCo, pero todas ellas deben ser validadas en cada laboratorio, antes de ser aplicadas al uso clínico (18). Es preciso tener presente que en algunas variantes de VWD puede haber discrepancias entre los resultados de las diferentes pruebas (18,19). La sensibilidad para detectar alteraciones por disminución de HMWM es diferente en los distintos ensayos, siendo mayor para VWF:GPIbM y VWF:CB, intermedia para VWF:RCo y VWF:GPIbR y menor para VWF:Ab (20). A pesar de las diferencias observadas, la mayoría de estas pruebas serían capaces de diferenciar entre VWD tipo 1 y VWD tipo 2(20). Los nuevos ensayos automatizados, aplicando el principio de quimioluminiscencia, permiten obtener no sólo resultados más rápidos y reproducibles, sino que además combinan la detección de varios aspectos del VWF (VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB) a la vez (21). Sus resultados son comparables a los obtenidos aplicando otros principios. A su vez, el sistema de quimioluminiscencia muestra algunas ventajas: posee mejor nivel mínimo de sensibilidad y menor variabilidad inter-ensayo (21).

Un estudio colaborativo reciente (19), organizado por el Subcomité de VWF de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (*SSC-IS- TH*), compara los resultados de diferentes ensayos para evaluar la capacidad de unión de VWF a la GPI. En él se observa que todos los ensayos evaluados tienen buena correlación con el VWF:RCo (r:0.963-0.989), sin diferencias clínicamente significativas, si bien, como fuera previamente observado, algunos pacientes se comportan de modo diferente en distintos ensayos, lo cual parecería depender de la prueba en sí misma (19). Como se mencionó anteriormente, la sensibilidad del VWF:RCo es baja; en general su límite de

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA

EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

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

Labmedicina

ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189*

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

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

detección es aproximadamente 10 UI/dL. Los nuevos ensayos poseen mayor sensibilidad, con valores de límite de detección entre 3-6 UI/dL para la mayoría de ellos; incluso, dos ensayos (VWF: GPIbM-ELISA "*in house*" y VWF:GPIbR-quimioluminiscencia) mostraron ser capaces de detectar actividad <1 UI/dL (19).Contar con una medida de la actividad de VWF más confiable, en el rango de concentraciones bajas, es importante para poder clasificar correctamente pacientes con VWD moderada a severa. Según lo esperado, los coeficientes de variación fueron mayores en los niveles de actividad patológicos que en los normales, mostrando en general los nuevos ensayos menor variación inter- laboratorio (19).

-El FVIII:C se determina por la técnica tradicional en una etapa o por la técnica amidolítica con sustratos cromogénicos (22).

-La combinación de los resultados de VWF:Ag y de la actividad de VWF (capacidad de unión a plaquetas) permite clasificar los VWD tipo 1, 2 y 3 (1,3,11). En el VWD tipo 3 el VWF:Ag está (virtualmente) ausente, mientras que en el VWD tipo 1 se observa una disminución parcial del VWF:Ag, proporcional a la actividad VWF (1-6,11,12). En el VWD tipo 2, que comprende los defectos funcionales del VWF, la relación entre la actividad de VWF y el VWF:Ag se halla disminuida (actividad de VWF/VWF:Ag<0,6) (1-6,11,12). La medición de FVIII:C es importante para estimar su contribución al fenotipo hemorrágico, especialmente relevante en el VWD tipo 3 (1-6,11,12). Por otra parte, la disminución de FVIII:C en relación a la cantidad de VWF:Ag (FVIII:C/VWF:Ag<0,6) puede ser indicativo de VWD tipo 2N, caracterizado por una reducción de la capacidad del VWF de unir al FVIII(1-6,11,12).

Ensayos complementarios o de segundo nivel

Si bien las pruebas básicas detectan la mayoría de los individuos con VWD, se requieren ensayos complementarios para identificar y clasificar los diferentes tipos y subtipos de VWD, lo cual importa para el manejo terapéutico (1, 5,11).

La prueba de agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) a bajas dosis permite evidenciar aquellos individuos con VWD tipo 2B, que muestran agregación a concentraciones de ristocetina por debajo de la concentración umbral (hiper-respuesta) (12,23). Un aspecto crítico es la concentración de ristocetina utilizada (8). Puede ser 0,5 mg/mL, teniendo presente que según las variantes la hiper-respuesta puede observarse a dosis más altas (P1266L) o más bajas (V1316M) (incluso 0,3 mg/mL). Los ensayos de mezcla con plasma o plaquetas del paciente y del normal, permiten revelar si la hiper respuesta es debida a un componente plasmático o plaquetario, contribuyendo al diagnóstico diferencial entre VWD tipo 2B y PT-VWD (8,9,23). Esto se complementa con el resultado de la agregación inducida por crioprecipitados, ausente en VWD tipo 2B y presente en PT-VWD, más allá del aporte del estudio genético molecular, clave en el diagnóstico diferencial de ambas patologías (2,8,9).

El análisis de los multímeros del VWF, aplicando electroforesis en geles de diferente composición (12,24), permite evidenciar alteraciones del patrón multimérico. La ausencia o disminución de las formas multiméricas de diferente peso molecular puede detectarse de modo cualitativo o cuantificarse mediante densitometría, habiéndose actualmente desarrollado métodos comerciales (5,12,24). La disminución selectiva de los HMWM es distintiva del VWD tipo 2A y 2B; en el tipo 2A puede haber además disminución de los multímeros de peso molecular intermedio (IMWM). El VWD tipo 2M se caracteriza por presentar toda la gama de multímeros. En algunos VWD tip-o 1 puede observarse una disminución sutil de los HMWM. Cuando el defecto es producto del aumento de la depuración del VWF pueden observarse formas multiméricas de mayor peso molecular (ULMWM), como ocurre en el VWD tipo 1C. A pesar de sus limitaciones, el análisis del patrón multimérico es relevante en el diagnóstico de algunos casos de VWD (25).

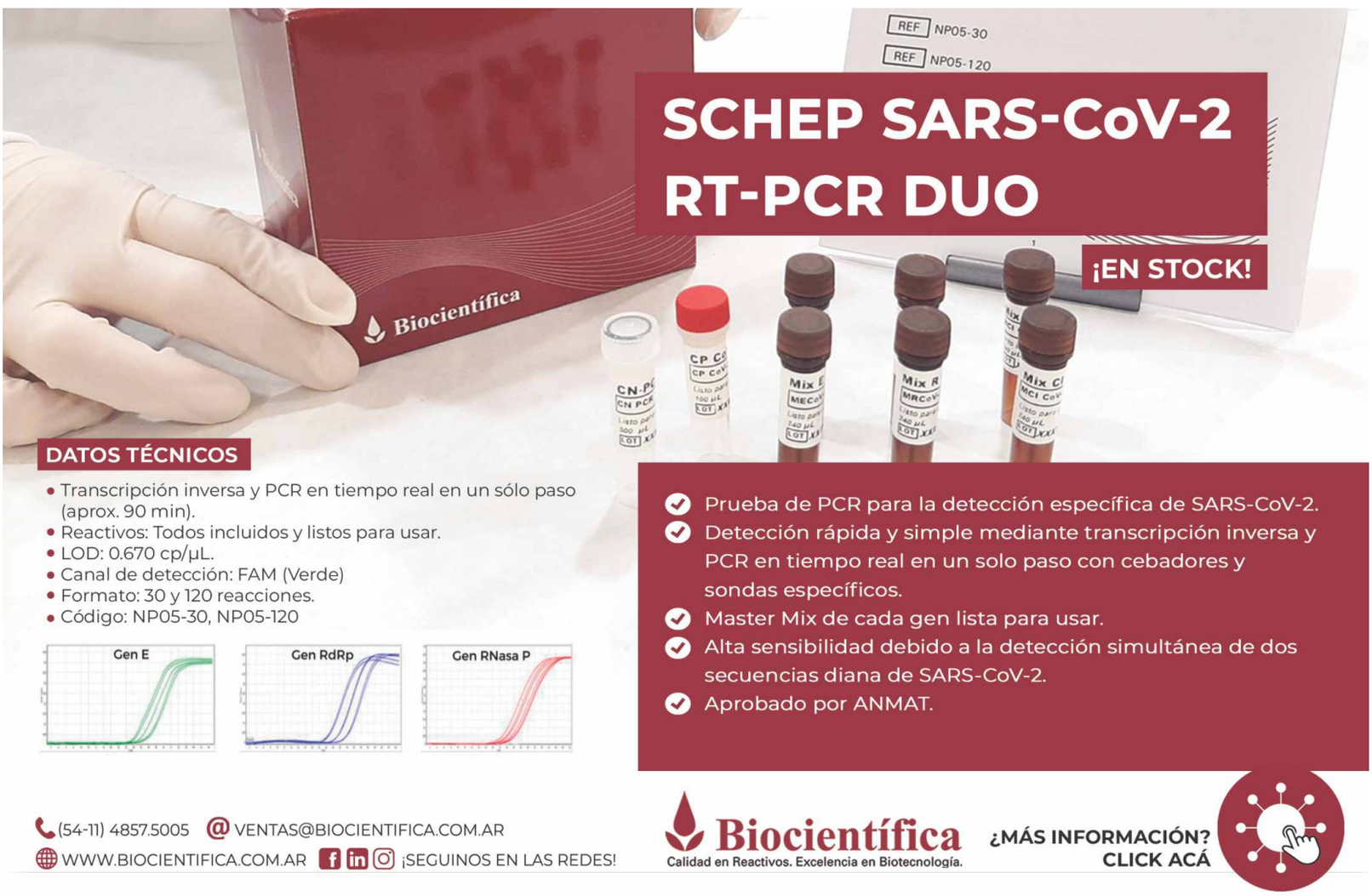
El ensayo de unión del VWF al FVIII

(VWF:FVIIIB) contribuye al diagnóstico del VWD tipo 2N, poniendo en evidencia la menor afinidad de la molécula de VWF anómala por el FVIII (26,12). Comúnmente se aplican técnicas de ELISA para evaluar esta actividad (26).

La prueba denominada VWF:CB, evalúa la capacidad de la molécula de VWF de unirse al colágeno. Los ensayos más comunes aplican técnicas de ELISA o quimioluminiscencia, aunque también puede emplearse citometría de flujo (27,12). Los resultados dependen del tipo de colágeno (I, III, IV y VI) utilizado (2). Si bien no hay consenso respecto a la inclusión del VWF:CB dentro de las pruebas de primer nivel, ello permitiría detectar los VWD tipo 2M con defecto exclusivo en la capacidad de unión al colágeno que, de otro modo, no serían detectados (1). Sin la determinación del VWF:CB, individuos con VWD tipo 2M podrían ser clasificados como tipo 2A o tipo 1 (11,27). Además, se propone evaluar la unión a varios tipos de colágeno, a fin de poder detectar variantes moleculares del VWD tipo 2M con distinta res- puesta según el colágeno utilizado (2,11,27).

La cuantificación de la concentración del VWFpp se realiza por técnicas de ELISA (12,28). Su determinación es de utilidad en la identificación de variantes con aumento de la depuración del VWF, que presentan alteración de la relación VWFpp/VWF:Ag basal, con valores aumentados (>2-3) respecto a los controles normales u otras variantes con sobrevida normal, como se observa, por ejemplo, en el VWD tipo 1 C (1-3,28,29). También contribuye a discriminar entre VWD tipo 1 severo (VWF:Ag muy disminuido, VWFpp normal) y VWD tipo 3 (VWF:Ag y VWFpp disminuidos o ausentes)(1,2,5,29).

Un aspecto adicional, que contribuye al diagnóstico y clasificación del VWD, es la respuesta observada luego de la administración de desmopresina (DDAVP) (4,6,11,30). Los pacientes se pueden dividir en tres grupos: a) vida media reducida, b) sensible a DDAVP, c) no sensible a DDAVP (30). Si los nive- les de VWF decaen antes de lo esperado, sugieren la presencia de una variante con sobrevida acortada (4,6,11,30). Se observa además la alteración de la relación VWFpp/VWF:Ag basal (1,3,29). Si las plaquetas decaen



luego de 1-2 horas de la administración y se detecta disminución de la relación PD-VWFact/ VWF:Ag o VWF:CB/VWF:Ag (valores <0,6), puede ser indicativo de VWD tipo 2B (30). Estimar los cocientes PD-VWFact/VWF:Ag y VWF:CB/ VWF:Ag, después de administrar DDAVP, permite identificar la disociación actividad/antígeno típica de los pacientes con VWD2A y VWD2M (11,30).

Detección de anticuerpos anti-VWF Mencionamos previamente que los pacientes con VWD tipo 3 pueden desarrollar aloanticuerpos (7) y que el mismo fenómeno podría darse también en otros tipos de VWD, como el 2B. La baja recuperación del VWF y/o su rápida depuración luego de la infusión de concentrados, es indicador de la presencia de un aloanticuerpo (7). En casos de sospecha de AVWS, en el contexto de defectos autoinmunes, lo que se investiga es la presencia de autoanticuerpos (5,7). Tanto los aloanticuerpos como los autoanticuerpos pue- den ser de tipo neutralizantes (inhiben al VWF) o no neutralizantes (forman complejos sin inhibir la función, pueden aumentar la depuración). Los anti-VWF neutralizantes son detectados en estudios de mezcla (paciente + normal); la acción inhibitoria, en general inmediata, puede manifestarse sobre una o varias de las actividades del VWF e incluso sobre el FVIII:C (5,12). Los anti-VWF no-neutralizantes son detectados mediante pruebas de ELISA (5,12). Lamentablemente no hay protocolos claramente definidos o consensuados para su estudio.

Control de la terapéutica

Aún hoy se debate cómo monitorear la respuesta a la terapia de reemplazo. Dado que los concentrados difieren en el contenido de FVIII y VWF, sería importante poder monitorear ambos parámetros, a fin de asegurar que se alcancen los niveles deseados (1); o al menos FVIII, en caso de no contar con la determinación de la actividad de VWF (VWF:RCo). Hay que considerar que la actividad de VWF puede ser no detectable, aún luego de la infusión de concentrados, en el caso de pacientes con anticuerpos neutralizantes de título muy alto (7). Además, por el potencial riesgo trombótico asociado a niveles supra-fisiológicos de FVIII, es importante monitorear los niveles de FVIII durante el tratamiento prolongado, especialmente con concentrados de baja pureza (7).

La evaluación de la respuesta al DDAVP se realiza determinando básicamente los niveles de VWF:Ag, VWF:RCo y FVIII antes de la administración de la droga y luego de 1, 2 y 24 horas posteriores a la misma; algunos grupos sugieren incluir un control también a las 4 horas (4,6,11,12).

La determinación concomitante de pruebas de función fibrinolítica, como el tiempo de lisis de euglobulinas, permiten detectar individuos con hiperrespuesta (4,6), lo cual podría contrarrestar, en parte, el efecto terapéutico del DDAVP. Por otra parte es un indicador de respuesta a la droga administrada, independiente de la respuesta del VWF, sirviendo así como un control de la misma.

Análisis genético molecular

El análisis del gen *VWF* no se realiza de rutina, ya que las pruebas fenotípicas suelen ser suficientes para el diagnóstico (1, 2, 4, 6,11). Se aplica en casos seleccionados, como metodología de diagnóstico complementaria principalmente en VWD tipo 2 y 3 (1,2,4,6,11). Permite detectar las variantes de la secuencia del *VWF* responsables de los VWD tipo 2N y 2B (1,2,8); fundamental para el diagnóstico diferencial con las fenocopias, la hemofilia A leve (12) y el PT-VWD (9) con alteraciones en los genes *FVIII* y *GPIBA* respectivamente. En las familias con VWD tipo 3 puede ser útil para el asesoramiento genético (podría aplicarse potencialmente al diagnóstico prenatal) y para evaluar el riesgo de desarrollo de aloanticuerpos (2). El diagnóstico genético para el VWD tipo 1 es un desafío; sólo se detectan alteraciones en el gen *VWF* en aproximadamente el 65% de los casos (2,10), lo que contrasta con la tasa de más del 90% de diagnóstico genético para VWD tipo 2 y 3. La relación genotipo-fenotipo en el VWD tipo 1 se caracteriza por expresión variable y penetración incompleta (1,2). La variabilidad puede estar asociada, en parte, con la expresión de monómeros anómalos dentro de la estructura multimérica, al igual que ha sido descrito como base patogénica potencial para la expresión variable de una sustitución de tipo 2 (2). Hoy sabemos también que hay modificadores genéticos, fuera

ELITechGroup
MOLECULAR DIAGNOSTICS
ELITe InGenius
PCR Real Time
Totalmente Automatizado
COVID-19
CORONAVIRUS
-DISPONIBLE-
Patógenos de trasplante
CMV
EBV
BKV
VZV
HSV1
HSV2
Parvovirus B19
Adenovirus
Enterovirus
JCV
HHV6
HHV7
HHV8
Toxoplasma gondii
Hepatitis E (RUO)
WNV
Aspergillus
Infecciones Resistencia a Antibióticos
MRSA/SA
S. aureus
mecA/mecC
C. difficile
Toxin A
Toxin B
CRE 21
KPC
IMP, VIM, NDM
OXA
ESBL
CTX-M-1,15
CTX-M-9,14
Colistin Resistance
mcr1
mcr2
Meningitis
Viral panel 1
HSV1
HSV2
VZV
Viral panel 2
Enterovirus
Parechovirus
Adenovirus
Bacterial panel
N. meningitidis
S. pneumoniae
H. influenzae
Infecciones Respiratorias
Viral panel
Flu A
Flu B
RSV
Bacterial panel
C. pneumoniae
M. pneumoniae
Legionella pn.
MTB + Resistance
MTB complex
Rifampicin resistance
Isoniazid resistance
COVID-19
Enfermedades de transmisión sexual
MG + Resistance
M. genitalium
Macrolide resistance
STI PLUS Panel
C. trachomatis
N. gonorrhoeae
M. genitalium
T. vaginalis
C. trachomatis
Gastro-Intestinal Infection
Norovirus
Genotypes I & II
Viral Panel
Rotavirus
Adenovirus
Astrovirus
Bacterial panel
Campylobacter spp.
Salmonella spp.
Y. enterocolitica
Parasitic panel
G. lamblia
C. parvum
E. histolytica
Onco-Hematológicas
Coagulation factors panel
Factor V
Factor II
MTHFR
BIODIAGNOSTICO
+54 11 4300 9090 | info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

del *VWF* y factores fisiológicos que pueden jugar un papel en la expresión del VWF.

La mayor parte (65%) de la variabilidad de los niveles de VWF en población sana es causada por factores genéticos (2,31) y uno de sus principales determinantes es el grupo sanguíneo ABO (1,2). La interacción genotipo-medio ambiente también es importante. La edad es un factor modificador del fenotipo, que puede llegar a normalizarse a lo largo del tiempo en pacientes VWD tipo 1 (2).

Hay hoy evidencias de una predisposición étnica al VWD; algunas variantes detectadas en poblaciones caucásicas, asociadas a VWD tipo 1 y también a VWD tipo 2, están presentes en poblaciones africanas normales, lo cual, al menos en parte, podría justificarse por herencia concomitante junto a otras variantes genéticas que pudieran modificar los niveles de VWF (2).

Gracias a estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se han identificado otros loci genéticos que regulan los niveles de VWF (29).

Es probable que los genes *STX2* y *STXBP5* estén implicados en la secreción de VWF, al interactuar con proteínas (SNARE) que participan en la exocitosis de los WPB (29). Por otra parte los determinantes de grupo ABO, así como los genes *CLEC4M*, *SCARA5* y *STAB2* probablemente influyen en la depuración del VWF (29). Alteraciones en estas proteínas podrían explicar los niveles bajos de VWF en pacientes en los cuales no se detecta variación en la secuencia del *VWF*. Queda mucho por dilucidar, dado que estas variantes, a pesar de afectar moderadamente los niveles de VWF, no parecen asociarse con el fenotipo hemorrágico (29). A diferencia de lo hallado en VWD tipo 1, no se encontraron asociaciones entre loci genéticos fuera del *VWF* y la variación del nivel VWF en individuos con VWD tipo 2 (29). La VWD tipo 1 muestra heterogeneidad no sólo de locus, sino además alélica. Los VWD tipo 1/variantes negativas tienden a estar asociados con un fenotipo de sangrado más leve (2). Es posible que en individuos con VWD tipo 1, en los cuales no se han detectado variantes en la secuencia del *VWF* con las técnicas habituales, las variantes patogénicas puedan encontrarse en secuencias intrínsecas profundas o en regiones de regulación distales del gen *VWF*, que requieran una caracterización detallada de todo el gen para identificarlas. También es cada vez más evidente que los loci externos al gen *VWF* contribuyen al fenotipo VWD tipo 1.

Las nuevas metodologías aplicadas al estudio de la relación genotipo-fenotipo abren una perspectiva fascinante. Estudios recientes muestran que el análisis molecular de regiones relevantes del *VWF*, incluyendo regiones intrónicas y del promotor, permite identificar numerosas variantes en la secuencia del gen *VWF*, verificar su potencial efecto patogénico mediante análisis *in silico* y así clasificar o reclasificar pacientes con VWD, identificar portadores asintomáticos o pacientes en los cuales se había excluido la VWD por el fenotipo de laboratorio (10). Estos estudios muestran una alta proporción de individuos en los cuales se identifican variantes potencialmente patológicas, con elevada correlación genotipo-fenotipo; lo cual podría cambiar el paradigma diagnóstico, sugiriendo que el estudio molecular podría pasar a formar parte de la primera línea de pruebas para el estudio de rutina, lo que llevaría a un tratamiento más personalizado y efectivo de los pacientes con VWD (10). Los esfuerzos para descubrir el conjunto completo de determinantes genéticos de la varia- bilidad del VWF deberían conducir a una mejor comprensión de los mecanismos biológicos y de los complejos desórdenes clínicos en los que el VWF juega un papel central, contribuyendo así a la identificación de individuos afectados y a un manejo más adecuado de los mismos (31).

>>> CONCLUSIONES

Los ensayos desarrollados recientemente tendientes a determinar la concentración y la funcionalidad del VWF deberían contribuir a mejorar la precisión y disminuir los errores en su evaluación. Si bien el repertorio actual de pruebas permite diagnosticar y clasificar a una alta proporción de pacientes con VWD (11), queda el desafío de determinar por qué la severidad del fenotipo hemorrágico no siempre se correlaciona con los resultados de las pruebas de laboratorio (5). Sería

Analizadores de hemostasia
Soluciones para cada laboratorio

Confianza, conveniencia y eficiencia en costos.

Sistema BFT™ II

Sysmex® CA-600 series

Sysmex® CS-2500

Sistema BCS® XP

La línea completa de analizadores de hemostasia de Siemens Healthineers cubre las necesidades de todo tipo de laboratorio, permitiendo automatizar los procesos y obteniendo una mayor calidad y productividad al minimizar el margen de error.

Simplicidad. Control. Mejores resultados.

siemens-healthineers.com/ar/

SIEMENS Healthineers

interesante el desarrollo de ensayos capaces de valorar la regulación de la capacidad hemostática del VWF, incorporando el efecto del flujo, así como la interacción con componentes de la pared vascular, para una evaluación más fisiológica de la función.

Por otra parte, la investigación actual tiene como propósito aclarar la relación genotipo-fenotipo en la VWD (31). La innovación en las técnicas de secuenciación ha facilitado la realización del análisis genético molecular permitiendo descubrir variantes patogénicas en el gen *VWF* y contribuir a aclarar el rol de la genética en la categorización del VWD (2,10). La combinación de los resultados de los estudios genéticos y los estudios funcionales permite hoy comprender mejor los determinantes genéticos de los niveles del VWF, el papel que juegan las variantes fuera del locus del *VWF* en la regulación de los niveles plasmáticos del VWF, así como las variantes genéticas que contribuyen al riesgo de sangrado.

La perspectiva, respecto a los aspectos diagnósticos, es la introducción de ensayos más rápidos y reproducibles, que permitan evaluar mejor las múltiples funciones del VWF, junto a la implementación, gracias a la innovación en las técnicas de secuenciación, de la identificación rutinaria de variantes en la secuencia del *VWF* o de sus genes modificadores.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

>>> BIBLIOGRAFÍA

Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2016; 375: 2067-2080.

Swystun LL, Lillicrap D. How much do we really know about von Willeband disease? Curr Opin Hematol. 2016; 23: 471-478.

Castaman G, Linari S. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease and rare bleeding disorders. J Clin Med. 2017;6,45.

Woods AI, Blanco AB, Kempfer AC y col. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2016; 50: 273-289.

James AH, Eikenboom J, Federici AB. State of the art: von Wille- brand disease. Haemophilia. 2016; 22 Suppl 5: 54-59.

Woods AI, Kempfer AC, Paiva J y col. Diagnosis of von Willebrand disease in Argentina: a single institution experience. Ann Blood. 2017; 2: 22 (1-24).

7. Disease. Semin Thromb Hemost. 2017; [Epub ahead of print].

Castaman G, Federici AB. Type 2B von Willebrand Disease: A Matter of Plasma Plus Platelet Abnormality. Semin Thromb He- most. 2016; 42: 478-82.

Sánchez-Luceros A, Woods AI, Bermejo E, y col. PT-VWD posing diagnostic and therapeutic challenges - small case series. Platelets. 2017; 28: 484-490.

Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I y col. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. Thromb Haemost. 2016; 115: 40-50.

Favaloro EJ. Diagnosis or Exclusion of von Willebrand Disease Using Laboratory Testing. Methods Mol Biol. 2017; 1646: 391-402.

Blanco AN, Kempfer AC, Meschengieser S y col. Factor von Wi- llebrand. Fundamentos para el Manejo Práctico en el Laboratorio de Hemostasia. Blanco A, Kordich L, Bermejo E, Forastiero R, Lauricella AM, Pieroni G, QuintanaI, Scazziota A. 2013, p 377- 474, 2da Edición. Federación Bioquímica de la Provincia de Bue- nos Aires, La Plata.

Favaloro EJ. Clinical utility of closure times using the platelet function analyser-100/200. Am J Hematol. 2017; 92: 398-404.

Toulon P, Eloit Y, Smahi M y col. In vitro sensitivity of different activated partial thromboplastin time reagents to mild clotting factor deficiencies. Int J Lab Hematol. 2016; 38: 389-396.

Favaloro EJ, Mohammed S, Patzke J. Laboratory Testing for von Willebrand Factor Antigen (VWF:Ag). Methods Mol Biol. 2017; 1646: 403-416.

Mohammed S, Favaloro EJ. Laboratory Testing for von Willebrand Factor Ristocetin Cofactor (VWF:RCo). Methods Mol Biol. 2017; 1646: 435-451.

Bodó I, Eikenboom J, Montgomery R y col. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015; 13: 1345-1350.

Just S. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: The Past, Present, and Future State of Play for von Willebrand Factor Assa- ys that Measure Platelet Binding Activity, with or without Risto- cetin. Semin Thromb Hemost. 2017; 43: 75-91.Szederjesi A, Baronciani L, Budde U y col. An international co- llaborative study to compare different von Willebrand factor gly- coprotein Ib binding activity assays: the COMPASS-VWF study. J Thromb Haemost. 2018 [Epub ahead of print].

Favaloro EJ, Bonar R, Hollestelle MJ y col. Differential sensitivity of von Willebrand factor activity assays to reduced VWF molecular weight forms: A large international cross-laboratory study. Thromb Res. 2018; 166: 96-105.

Favaloro EJ, Mohammed S. Towards improved diagnosis of von Willebrand disease: comparative evaluations of several automa- ted von Willebrand factor antigen and activity assays. Thromb Res. 2014; 134: 1292-1300.

Adcock DM, Strandberg K, Shima M, Marlar RA. Advantages, disadvantages and optimization of one-stage and chromogenic factor activity assays in haemophilia A and B.

Int J Lab Hematol. 2018 [Epub ahead of print].
Frontroth JP, Favaloro EJ. Ristocetin-Induced Platelet Aggrega-tion (RIPA) and RIPA Mixing Studies. Methods Mol Biol. 2017; 1646: 473-494.
Oliver S, Lau KKE, Chapman K, Favaloro EJ. Laboratory Testing for Von Willebrand Factor Multimers. Methods Mol Biol. 2017; 1646: 495-511.
Pérez-Rodríguez A, Batlle J, Corrales I y col. Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand di- sease (VWD) diagnosis: Lessons from the PCM-EVW-ES Spani- sh project. PLoS One. 2018; 13: e0197876.
Mohammed S, Favaloro EJ. Laboratory Testing for von Wille-brand Factor: Factor VIII Binding (for 2N VWD). Methods Mol Biol. 2017; 1646: 461-472.
Favaloro EJ, Mohammed S. Laboratory Testing for von Wille-brand Factor Collagen Binding (VWF:CB). Methods Mol Biol. 2017; 1646: 417-433.
Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P y col. Evaluation of the Utility of von Willebrand Factor Propeptide in the Differential Diagnosis of von Willebrand Disease and Acquired von Wille-brand Syndrome. Semin Thromb Hemost. 2018 [Epub ahead of print].
Sanders YV, van der Bom JG, Isaacs A y col. CLEC4M and STXBP5 gene variations contribute to von Willebrand factor level variation in von Willebrand disease. J Thromb Haemost. 2015; 13: 956-966.
Federici AB. Current and emerging approaches for assessing von Willebrand disease in 2016. Int J Lab Hematol. 2016; 38 Suppl 1: 41-49.
Desch KC. Regulation of plasma von Willebrand factor. F1000Res. 2018; 7: 96.

Resultados de anticuerpos
anti SARS-CoV-2 en 10 minutos

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)

Muestra: 10 µl de suero, plasma o sangre total.

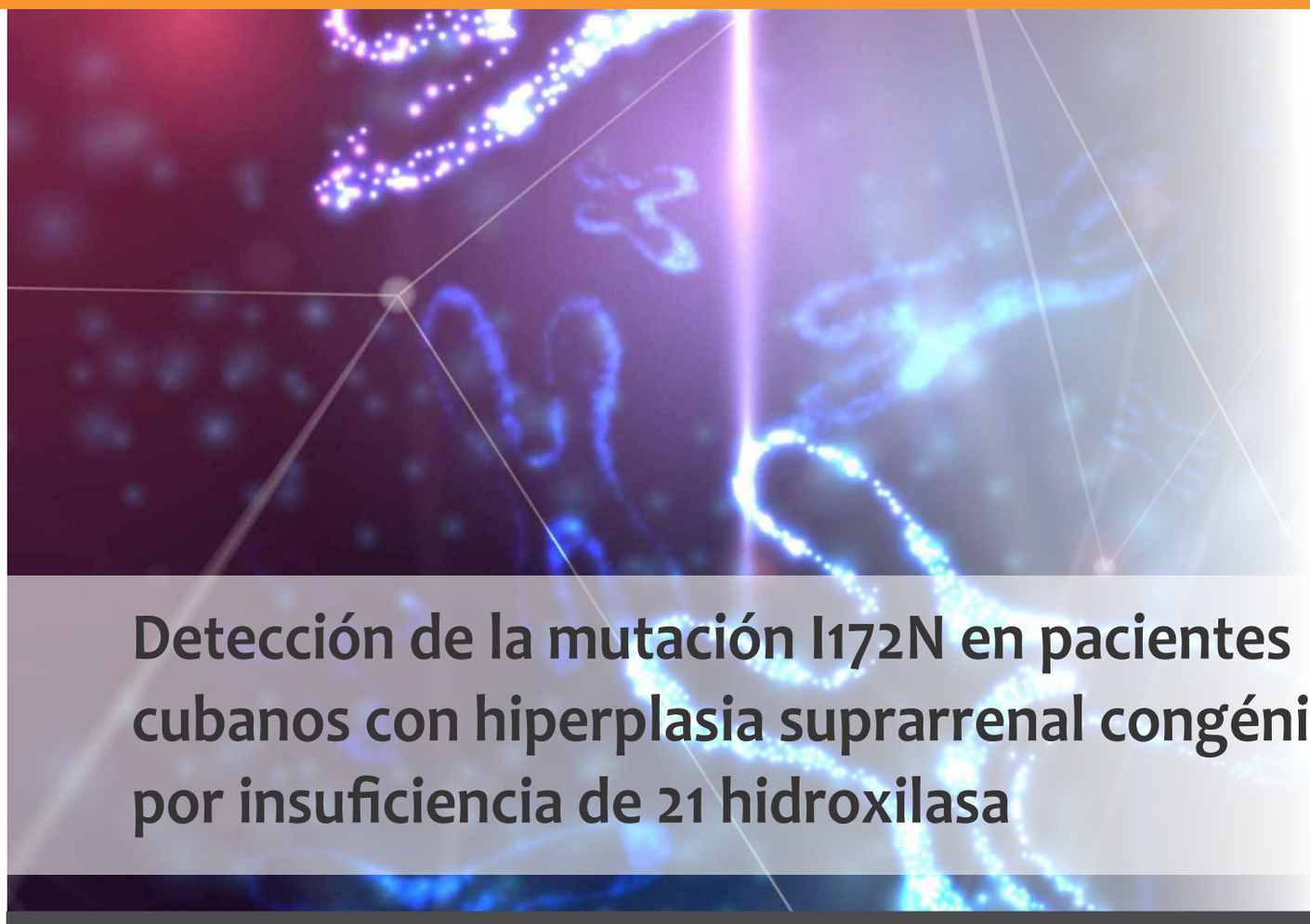
Kits de 25 determinaciones.

Lectura automatizada de la reacción.

Resultados cuantitativos para IgM e IgG.

GEMATEC
equipamiento para medicina

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



Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa

>>> La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual. El diagnóstico molecular es de mucha utilidad, el 95 % de los casos son producto de mutaciones que ocurren en el gen que codifica la enzima 21α-hidroxilasa. En el siguiente trabajo se estudia la utilidad de detección de la mutación I172N en pacientes con HSC por insuficiencia de 21 hidroxilasa.

>>> AUTORES

Taimí Barrueta Ordóñez (1) Teresa Collazo Mesa (2) Paulina Lantigua Cruz (2) Adrián de Jesús González Navarro (2) Tania Espinosa Reyes (3)

(1)Centro Provincial de Genética Médica, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100
(2) Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, La Habana, Cuba
(3)Instituto de Endocrinología, La Habana, La Habana, Cuba

Barrueta-Ordóñez T, Collazo-Mesa T, Lantigua-Cruz P, González-Navarro A, Espinosa-Reyes T. Detección de la mutación I172N en pacientes cubanos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 hidroxilasa. Revista Finlay [revista en Internet]. 2019 [citado 2019 May 14]; 9(1):[aprox. 9 p.].

>>> CORRESPONDENCIA:

Taimí Barrueta Ordóñez.
Centro Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos.
Email: jangr@hosped.cfg.sld.cu

>>> RESUMEN

Fundamento: la hiperplasia suprarrenal congénita constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual en la infancia y aproximadamente el 95 % de los casos son producto de mutaciones que ocurren en el gen que codifica la enzima 21α-hidroxilasa. El diagnóstico molecular constituye un elemento a considerar para el manejo y asesoramiento genético a pacientes y familiares en riesgo.

Objetivo: identificar la mutación I172N, determinar su frecuencia en la población estudiada y su posible relación con los fenotipos clínicos encontrados.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, durante el período 2014–2016 a pacientes cubanos con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH atendidos en el Instituto de Endocrinología de La Habana. El universo de estudio quedó constituido por 32 pacientes. Los resultados se presentaron en tablas o gráficos según fue más factible mostrar la información.

Resultados: la mutación I172N fue identificada en individuos de ambos sexos y se estableció su relación con las formas clásicas de la enfermedad. En la población estudiada se ubicó dentro de las tres mutaciones más frecuentes de las pesquisadas hasta el momento en el Centro Nacional de Genética Médica de la Habana a pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21 OH.

Conclusiones: el método estandarizado demostró ser reproducible y confiable para el diagnóstico molecular de los individuos con hiperplasia suprarrenal congénita por insuficiencia de 21-OH. La mutación I172N se ubica dentro de las tres más frecuentes en la población cubana estudiada y se relaciona con las formas clásicas de la enfermedad.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, análisis mutacional de adn, patología molecular, estudios transversales, cuba

>>> INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un déficit del funcionamiento de una de las enzimas implicadas en la biosíntesis de cortisol a partir del colesterol (1-3).

Constituye la causa más frecuente de ambigüedad sexual, ambos sexos son afectados por igual y las manifestaciones clínicas dependen del déficit enzimático en cuestión, así como, de la etapa de la vida en la que se presenten (4). Aproximadamente el 95 % de los casos se producen por mutaciones en el gen CYP21A2 localizado en el cromosoma 6p21.3, el cual codifica la enzima 21-OH (5-8).

Los resultados de diferentes programas de tamizaje en el mundo, demuestran que la HSC es relativamente común (9,10).

La prevalencia estimada a nivel mundial oscila de 1:10 000 a 1: 20 000, y la incidencia anual se estima que está entre 1: 5 000 a 1: 15 000 (11).

Desde el punto de vista clínico el déficit de 21-OH se caracteriza por presentar un espectro

DIAGNOS MED S.R.L.

Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplasicos (SNP)

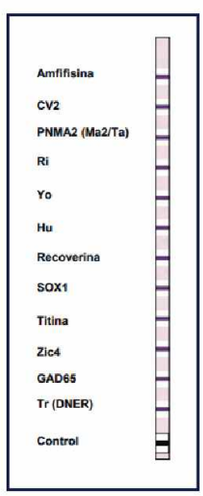
Presentación 16 tiras recubiertas con antígenos Clase IgG
Producto registrado ante ANMAT

Ralizamos pedidos mensuales.

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

www.diagnosmed.com

EUROIMMUN
a PerkinElmer company



muy amplio de manifestaciones, las cuales constituyen el resultado de la afectación genética molecular, es decir, esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al grado de afectación de los alelos del gen CYP21A2.(3,6,12,13)

Se clasifica en 2 grandes grupos: formas clásicas y no clásicas y se considera un tercer grupo que incluye las formas crípticas. Dentro de las formas clásicas se incluye la variedad perdedora sal (PS) y la virilizante simple (VS). Las formas no clásicas se manifiestan en la infancia por la presencia de pubarquia precoz, seudopubertad precoz e incluso una pubertad precoz central; en la adolescencia se muestra con manifestaciones de hiperandrogenismo, dadas por grados variables de acné, hirsutismo, trastornos menstruales, ovulatorios; y de la fertilidad, en la adultez. Las formas críticas, por su parte, son asintomáticas y solo detectadas en estudios poblacionales. (2, 3,6,14)

En los últimos años el pronóstico de la HSC ha mejorado sustancialmente a partir de la implementación del tamizaje neonatal en la población general, lo que hace posible la identificación de casos en etapas más tempranas de la vida, debido a la incorporación de nuevas tecnologías que permiten acortar los tiempos al diagnóstico y tratamiento, con la consecuente mejora en el pronóstico de los casos detectados y confirmados.(11)

En los pacientes diagnosticados por el programa cubano de detección precoz debe realizarse el diagnóstico mediante un análisis genético-molecular. Por ello, se diseñó esta investigación con el objetivo de identificar la mutación I172N en los pacientes con diagnóstico de HSC por deficiencia de 21-OH; delinear el fenotipo clínico a partir de los genotipos determinados, que permita realizar un acercamiento a la relación genotipo-fenotipo de esta entidad en la población cubana. Además de complementar el diagnóstico bioquímico neonatal con un estudio molecular más amplio, que incluya a la mutación, que según estudios de correlación genotipo–fenotipo realizados en diferentes regiones del mundo, se describe como la más relacionada con la forma clásica virilizante simple. También se elevaría la calidad del asesoramiento genético prenatal y posnatal de individuos afectados y de parejas de alto riesgo de tener descendencia afectada.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, en pacientes cubanos con diagnóstico de HSC por déficit de 21-OH atendidos en el Instituto de Endocrinología de la Habana que abarcó el periodo comprendido entre 2014–2016. El universo de estudio quedó constituido por 32 pacientes. La información se recogió mediante consulta de las historias clínicas de los pacientes con HSC por déficit de 21-OH y los datos recogidos fueron llevados a una planilla diseñada al efecto. Las variables analizadas fueron: edad, sexo social, edad al diagnóstico, forma clínica de HSC, diagnóstico por programa de pesquisa, antecedentes familiares de HSC, consanguinidad, muerte neonatal inespecífica, crisis genital del recién nacido, vómitos, pérdida de peso, episodios diarreicos, alteraciones electrolíticas, genitales ambiguos, hiperpigmentación genital, macrogenitosomía, trastornos menstruales, hirsutismo, pubertad precoz, pubarquia, acné, virilización de los genitales externos, cromatina oral, sexo cromosómico, gen SRY, diagnóstico molecular previo, mutaciones estudiadas con anterioridad, resultado de estudio molecular anterior, mutación I172N gen CYP21A.

Se tuvieron en cuenta los principios bioéticos de la investigación, por lo que este estudio fue aprobado por el consejo científico y de ética de la institución. Para la identificación de la mutación I172N en el gen CYP21A2 se realizó el proceso de estandarización, según el protocolo llevado a cabo por Plensa Nebot y cols(15). aplicado en las condiciones del estudio.

Los resultados del análisis molecular fueron evaluados y de acuerdo a la forma de distribución de los datos se aplicaron test estadísticos descriptivos con medidas de tendencia central como promedio, razones y test de asociación Chi ^{2} y se consideraron los resultados significativos para una $p \leq 0,05$. El programa de análisis que se utilizó fue SPSS v 19,0 y los resultados se presentaron en tablas o gráficos según fue más factible mostrar la información.

DIESSE

Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrico: 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

>>> RESULTADOS

Respecto a la distribución de los pacientes estudiados de acuerdo a grupos de edades y sexo predominó el sexo femenino con 27 pacientes que representó el 84,4 % y solo 5 (15,6%) correspondieron al sexo masculino, para una razón F: M de 5:1; lo cual está en correspondencia con lo que se esperaría para los rasgos influidos por el sexo. En los varones evaluados predominaron los que se encontraban en edad escolar (9,4 %) y en su mayoría, las pacientes femeninas estudiadas fueron adolescentes (34 %). (Tabla 1).

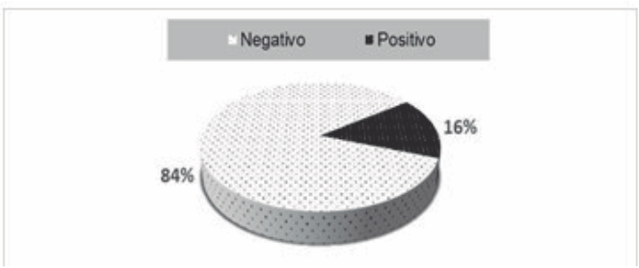
>> Tabla I: Distribución de pacientes estudiados según sexo y grupos de edad.

Grupos según edad	Sexo social				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%*	No	%*	No	%*
Recién nacido	0	0	0	0	**0**	**0**
Lactante	0	0	0	0	**0**	**0**
Pre-escolar	1	3,1	1	3,1	**2**	**6,2**
Escolar	7	21,9	3	9,4	**10**	**31,3**
Adolescente	11	34,4	1	3,1	**12**	**37,5**
Adulto	8	25,0	0	0	**8**	**25,0**
Total	**27**	**84,4**	**5**	**15,6**	**32**	**100**

%* Respecto al total de casos

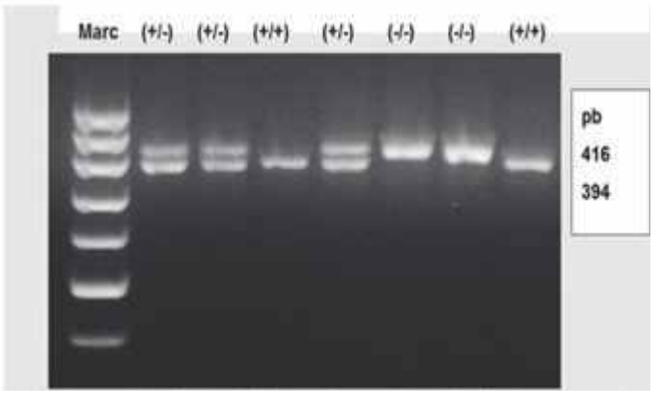
De los 32 pacientes estudiados no fue posible detectar la mutación en un 84 % de los casos, solo 5 (16 %) resultaron positivos para la mutación objeto de estudio. (Gráfico 1).

>> Gráfico I: Resultado de estudio molecular en la población estudiada.



Tres de las muestras analizadas mostraron 2 bandas; una de 416pb correspondiente al alelo normal y otra de 394pb correspondiente al alelo mutado, resultaron ser heterocigóticos para la mutación y en otras 2 muestras se pudo identificar, una única banda correspondiente a 3 9 4 p b ; resultaron estos pacientes genotípicamente homocigóticos. (Figura 1).

>> Figura I: Foto de un gel de agarosa al 3% donde se muestra la corrida electroforética de los productos de PCR. Banda correspondiente al alelo normal: 416pb. Banda correspondiente al alelo mutado: 394pb. (+ / -) Heterocigótico para la mutación. (+/+)
Homocigótico para la mutación. (-/-) No portador de la mutación. marc 50pb ADN ladder.



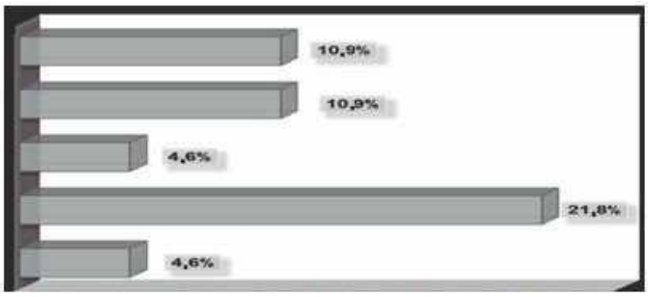
Al analizar la distribución de la población estudiada en cuanto a sexo y genotipo para la mutación I172N se encontró, que del total de casos positivos (n=5) el 80 % pertenecían al sexo femenino, presentándose tanto en homocigosis como en heterocigosis. El único varón afectado resultó ser genotípicamente heterocigótico. (Tabla 2).

>> Tabla II: Distribución de pacientes según sexo y genotipo para I172N.

Genotipo para la mutación I172N	Sexo social		Total
	Femenino	Masculino	
Negativo	23	4	**27**
Homocigótico	2	0	**2**
Heterocigótico	2	1	**3**
Total	**27**	**5**	**32**

Se estimó la frecuencia de la mutación I172N en los pacientes con HSC por déficit 21-OH, se consideró solo la población de pacientes estudiados. De los 64 alelos pesquisados, 7 presentaron la mutación (2 individuos homocigóticos y 3 heterocigóticos), lo cual corresponde con una frecuencia de 10,9 %. Se logró determinar en la población estudiada(n=32), las frecuencias de las mutaciones P30L, IVS2-12A/C-G (Intrón2), del 8pb y G318X y al realizar un análisis comparativo entre ellas, se encontró que la mutación intrón 2 se presentó como la de mayor frecuencia con un 21,8 %, seguida de G318X e I172N, ambas con frecuencia de 10,9 %, por su parte, P30L y del 8pb, mostraron a su vez igual frecuencia con 4,6%. (Gráfico 2).

>> Gráfico II: Frecuencia de las mutaciones detectadas en la población estudiada.



Se muestra que en esta población no se encontró ningún caso asociado a las formas no clásicas, se observó que la mutación fue detectada en pacientes con formas clínicas clásicas, o sea, todos los casos que resultaron heterocigóticos se presentaron con un fenotipo clínico virilizante simple y los casos positivos genotípicamente homocigóticos para I172N, se relacionaron con la expresión más grave de la enfermedad, forma perdedora de sal. Se comprobó con estos resultados que estadísticamente los genotipos determinados y las formas clínicas encontradas estaban significativamente asociados. (x2. p=0.04, p≤0.05). (Tabla 3).

>> Tabla III: Distribución de pacientes según fenotipo y genotipo para I172N.

Formas clínicas	Genotipo para la mutación I172N			Total
	Negativo	Homocigótico	Heterocigótico	
Perdedora de sal	9	2	0	11
Virilizante simple	8	0	3	11
No clásica	10	0	0	10
Total	27	2	3	32

Al analizar de manera individualizada los fenotipos esperados y los observados en los pacientes que resultaron afectados con la mutación objeto de estudio se pudo encontrar que los que tuvieron el genotipo homocigótico, no se presentaron con la forma virilizante simple como se esperaba. El individuo genotípicamente I172N /I172N, se diagnosticó como una forma perdedora de sal, al igual que el paciente con el genotipo más

AADEE S.A.
PORQUE PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES
12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS
SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA
INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO
µGASES
Analizador de pH y Gases en Sangre
pH pCO2 pO2
BAJO CONSUMO DE REACTIVOS
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.
ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES
FÁCIL MANTENIMIENTO
DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS
DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "
SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO
www.aadee.com info@aadee.com.ar company/aadee-s.a.
Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291
RIQAS

grave (P30L, I2, del 8pb, I172N/I172N). (Tabla 4).

>> Tabla IV: Fenotipo clínico esperado y hallado de acuerdo a los genotipos encontrados.

Genotipos	Fenotipos esperados	Fenotipos observados		
		Virilizante simple	Perdedora de sal	No clásica
I172N/I172N	Virilizante simple	0	1	0
P30L-I2-del 8pb-I172N/ I172N	Virilizante simple	0	1	0
I2/I172N	Virilizante simple	1	0	0
I172N / G318X (2)	Virilizante simple	2	0	0

Se muestran algunos datos clínicos de interés de cada uno de los casos en los que fue posible detectar la mutación I172N, se analizó teniendo en cuenta el sexo y el genotipo en cada caso. Cabe señalar, que solo se identificó un paciente del sexo masculino con la mutación y con fenotipo clínico virilizante simple. Por su parte las féminas se presentaron en un 50 % con el fenotipo virilizante simple y el otro 50 % con la variedad perdedora de sal. El genotipo G318X en heterocigosis compuesta con la mutación objeto de estudio (I172N) se presentó en ambos sexos. Otro de los casos analizados se presentó con la forma virilizante simple, sexo femenino y genotípicamente heterocigótico para I172N, igual que la anterior, pero con la mutación I2 en uno de sus alelos, lo que lo convierte también, en heterocigótico compuesto. Se pudo encontrar clínicamente como dato significativo, una paciente que no fue diagnosticada por el programa, pues al momento de su nacimiento aún no se contaba con la pesquisa como una herramienta para la detección precoz en los neonatos afectados con esta patología. Presentó crisis genital del recién nacido, pero no se encontró virilización genital, ni clitoromegalia; solo se recoge como dato positivo la pubertad precoz, por lo que no procedía realizar ningún estudio para la determinación de sexo en este caso. Es necesario aclarar, que se encontró positividad en todos los estudios hormonales realizados, que la ubican en esta forma clínica virilizante simple y no en una forma no clásica dela enfermedad, a pesar de no presentar signos de virilización genital al momento del diagnóstico.

Se tuvo 2 pacientes en los que la forma perdedora de sal se presentó asociada al genotipo homocigótico para la mutación I172N ambos del sexo femenino y fueron diagnosticados entre 7-15 días de nacido, uno por programa y el otro no, dado que en este último no estaba implementado el programa de pesquisa aún.

Las manifestaciones clínicas del paciente heterocigótico compuesto para P30L, I2 y del 8pb (genotipo más grave), no se presentó con toda la clínica de una pérdida salina, solo tuvo al momento del diagnóstico alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia). La virilización genital requirió un procedimiento quirúrgico (abocamiento de la vagina) y la hipertrofia del clítoris fue leve (estadío Prader 1), con esta clínica se le indicaron estudios cromosómicos y moleculares para diagnóstico de sexo y resultó cromosómicamente femenina (46, XX).

El otro caso con fenotipo perdedor de sal y único con genotipo homocigótico para I172N, sin otras mutaciones detectadas hasta el momento, de las que se pesquisan de rutina para esta enfermedad, sí se presentó con toda una clínica florida de la variedad perdedora de sal: vómitos, diarreas, descompensación hidroelectrolítica, genitales ambiguos (estadío Prader 2), entre otras. (Tabla 5).

>> Tabla V: Delineación del fenotipo clínico según sexo y genotipo determinado.

Datos Clínicos	Casos positivos				
Genotipo	Caso 1 G318X/ I172N	Caso 2 G318X/ I172N	Caso 3 I2/ I172N	Caso 4 I172N/ I172N	Caso 5 P30L;I2; del 8pb; I172N/ I172N
Sexo social	M	F	F	F	F
Edad (años)	7	6	17	9	13
Edad al diagnóstico	41 días	3 años	4 años	13 días	7 días
Diagnóstico por programa	Sí	No	No	Sí	No
Formas clínicas	VS	VS	VS	PS	PS
Crisis genital del RN	Incompleta	Sí	Sí	No	No
Alteración hidro electrolítica	No	No	No	Sí	Sí
Genitales ambiguos	No	Sí	No	Sí	Sí
Hiperpigmentación de bolsas escrotales	Sí	NE	NE	NE	NE
Macrogenitosomía	Sí	NE	NE	NE	NE
Clitoromegalia	NE	Sí	No	Sí	Sí
Virilización genitales externos	NE	Sí	No	Sí	Sí
Pubertad precoz	Pseudopubertad	Pseudopubertad	Sí	No	No

Na^+

K^+

Cl^-

Ca^{++}

Li^+

pH

Diestro

LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO

AMÉRICA | EUROPA | ÁFRICA | ASIA

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

LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

Comuníquese con nosotros:
+54 11 4709 7707 | info@diestroweb.com | www.diestroweb.com

CE

IQNet
THE INTERNATIONAL CERTIFICATION NETWORK
CERTIFICATE

>>> DISCUSIÓN

La HSC puede estar sujeta a muchas dificultades diagnósticas, ya que su cortejo sintomático es parecido al de otros errores congénitos del metabolismo y no es el único trastorno capaz de producir ambigüedad genital (16). Es una enfermedad autosómica recesiva en la que los varones y hembras son afectados por igual (1-4).

Desde el punto de vista clínico humoral el diagnóstico del déficit de 21-OH está determinado por el incremento del precursor del cortisol 17-OHP, en presencia de virilización, acompañado o no de pérdida de sal.(16,17)

El número de muertes potencialmente evitables con el programa neonatal en pacientes con HSC por deficiencia 21-OH es muy variable, hasta un 10 % según las series, siendo difícil de estimar. En cualquier caso, niños varones con el fenotipo de pérdida salina tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos en la primera exploración física (12).

A pesar de que nuestra serie exhibe diferencias en cuanto al sexo de los casos diagnosticados con HSC por déficit de 21- OH, cabe resaltar que en Cuba desde el inicio del programa no se ha encontrado una preponderancia en relación al sexo, reportándose una proporción mantenida F:M de 1:1; por lo que se considera que pudiera deberse a la existencia de varones afectados con la forma virilizante simple que pudieran encontrarse aún sin diagnóstico (5).

No obstante, en los países que no cuentan con un programa de pesquisaje neonatal establecido, se detectan una mayor cantidad de féminas afectadas, lo que hace suponer la existencia de una mortalidad por HSC no reconocida entre los varones.

El diagnóstico molecular en la HSC perfila el asesoramiento genético y permite la aplicación de una conducta preventiva prenatal y postnatal en casos con riesgo de formas severas de la enfermedad (18). Básicamente consiste en determinar la anomalía en el gen CYP21A2 que codifica la enzima 21-hidroxilasa (17,19).

Al utilizar las posibilidades brindadas por el registro de casos estudiados con HSC que permanece en el laboratorio de biología molecular del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), se pudo determinar que de los casos que resultaron positivos para la mutación estudiada, en su mayoría presentaban al menos una de las mutaciones que actualmente se estudian en el laboratorio del centro (P30L, I2, del 8pb, G318X), lo que los convirtió en individuos genotípicamente heterocigóticos compuestos. A pesar de que en ninguno de los casos se encontró como dato positivo, consanguinidad en la familia, se supone que la frecuencia de heterocigóticos compuestos en la población general es elevada.

Si se analiza la frecuencia de las mutaciones detectadas en la población analizada se comprobará la concordancia con lo reportado por países de la región, como Colombia, donde las mutaciones más frecuentes correspondieron a IVS2-12A/C-G (intrón 2) con 26,7 %, G318X (21,5 %) e I172N que junto a V281L se encontraron en un 12,1 % (20).

En la población española, Plensa Nebot, reportó un orden de frecuencia de las mutaciones I2, P30L, del 8pb, G318X e I172N muy similar a lo encontrado en la población de este estudio, aunque los valores de frecuencia fueron para cada una de las mutaciones antes mencionadas, superiores a los de este estudio (15).

La mutación I172N aunque generalmente se relaciona a un fenotipo virilizante simple son varios los reportes en los que se ha visto asociada tanto a formas clásicas como a formas no clásicas, lo cual discrepa de estos resultados. Como se ha demostrado, las características inusuales del locus, así como las mutaciones que se presentan dificultan un análisis real de la relación entre genotipo y fenotipo. Además, la determinación de la ubicación (cis o trans) de las mutaciones en cada uno de los alelos constituye una limitante para ser más precisos en este análisis (15, 21, 22).

Aunque Diez y cols. describen según su experiencia, que I172N se asocia a la forma virili-

zante simple, se comprueba una actividad enzimática residual que evita la pérdida salina, pero sí puede existir descompensación electrolítica y una respuesta de renina, por lo que sugieren se sea muy preciso al momento del diagnóstico (22).

La mutación I172N en heterocigosis compuesta con G318X se presentó con un fenotipo virilizante simple, lo que está en concordancia con lo planteado por la gran mayoría de los investigadores que coinciden en que en los individuos heterocigotos compuestos, por lo general, tienen un fenotipo compatible con la presencia de la más leve de las mutaciones. (18,19,23,24)

En esta investigación, no fue posible establecer una adecuada relación genotipo-fenotipo en todos los casos, a pesar de que los resultados obtenidos coinciden en que I172N se presentó en la totalidad de los pacientes con las formas clásicas de la enfermedad, independientemente de su asociación con otras mutaciones. Se considera necesario estudiar a otros familiares, fundamentalmente a los progenitores de los individuos afectados heterocigóticos compuestos, analizar la segregación y a partir del conocimiento de los genotipos de los parentales, deducir la ubicación de las mutaciones en cada uno de los alelos; así como, inferir de acuerdo a los niveles de actividad de la enzima P450c21 reportadas en los estudios realizados in vitro e in vivo, la repercusión fenotípica de las mutaciones cuando se presentan asociadas a otras de mayor o menor gravedad. Además se deben conocer las mutaciones responsables de las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con HSC por déficit de 21 OH porque orienta en el manejo de individuos afectados, permite reconocer las formas clínicas severas de la enfermedad, y de esta manera se podrá asesorar a familiares y pacientes, con vistas a tomar las medidas preventivas de manera oportuna.

Por lo tanto, en la actualidad, cobra fuerza

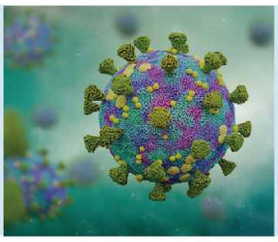
etc internacional

PerkinElmer®
SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit

Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

PerkinElmer For the Better



Específico: detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.
Sensible: límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)
Flexible: compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.
Fiable: rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo.
Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*

etc internacional

+54 11 4639 3488
ventas.etc@etcint.com.ar
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina

Contáctenos por mayor información

www.etcint.com.ar

el análisis molecular como método de gran utilidad para el diagnóstico siempre que sea posible; fundamentalmente en aquellos casos dudosos, así como, los de difícil manejo por la evolución clínica. Favorece además, poder brindar un adecuado asesoramiento genético, así como una mayor fiabilidad en todo ese complejo proceso.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Martínez Y, Gómez AL, Fernández MA, Barrero R, García MF. Papel del urólogo pediátrico en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita: estudio de satisfacción y aspectos psicosociales. Rev Cir Pediatr [revista en Internet]. 2013 [citado 26 May 2015];26(2):[aprox. 5p]. Disponible en: http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2013_26-2_75-80.pdf

Valdés MC, Basain JM, Bioti TY. Hiperplasia adrenal congénita en forma clásica virilizante simple. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2016];86(3):[aprox. 8p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext& pid=S0034-75312014000300013&lng=es

Carvajal F, Montesino T, Espinosa T, Navarrete J, Pérez C. Forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita en la niñez y adolescencia. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2010 [citado 26 May 2015];21(1):[aprox. 9p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext& pid=S1561-29532010000100005&lng=es

Espinosa TM. Diagnóstico prenatal de la hiperplasia adrenal congénita, una realidad. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2014 [citado 7 Jun 2015];25(3):[aprox. 7p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext& pid=S1561-29532014000300002&lng=es

Espinosa TM, Hernández M, Carvajal F, González E, Domínguez E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2012 [citado 19 Sep 2014];23(1):[aprox. 17p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext& pid=S1561-29532012000100001&lng=es

Mejía Y, Meza M, Briceño Y, Guillén M, Paoli M. Manejo de la hiperplasia suprarrenal. Rev Venez Endocrinol Metab [revista en Internet]. 2014 [citado 27 Feb 2015];12(1):[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/38274

Pérez LA, Martínez NR. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. Presentación de un caso. Mediciego [revista en Internet]. 2013 [citado 22 May 2015];19 Suppl 1:[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19supl1 2013/casos/t-21.html

Boggio JF, del Águila C, Lu R, Chirinos J, Mikami
A. Estudio genético de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en pacientes peruanos y sus familiares. Diagnóstico [revista en Internet]. 2011 [citado 22 May 2015];50(4):[aprox. 3p]. Disponible en: http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v50n4/a4pdf

Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. East Mediterr Health J. 2014;20(1):17-23

Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. JAMA Pediatr. 2014;168(6):567-74

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. Guía de Práctica Clínica [Internet]. Quito: Ministerio de Salud Pública de Ecuador; 2014 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: http://salud.gob.ec

Rodríguez MD, Rodríguez A, Dulín E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. Rev Esp Endocrinol Pediatr [revista en Internet]. 2013 [citado 22 May 2015];4 Suppl 4:[aprox. 12p]. Disponible en: http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/ P1-E6/P1-E6-S173-A167.pdf

Avaria EJ, Vargas MJ, Loreto TF, Gleisner EA. Congenital adrenal hyperplasia: Case report. Rev ANACEM [revista en Internet]. 2013 [citado 18 May 2015];8(1):[aprox. 3p]. Disponible en: http://www.revistaanacem.cl/pdf/vol7/7.1.10 Hiperplasia Suprarrenal.pdf

Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. Clin Pediatr Endocrinol [revista en Internet]. 2015 [citado 18 May 2016];24(3):[aprox. 38p]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC46 39531

Plensa I. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto en la enzima 21-hidroxilasa: caracterización por el sistema HLA y aportación de la biología molecular [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2003 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: https://www.tesisenred.net/handle/10803/2982

Santana EE, Collazo T, Tamayo VJ, Motes M, Betancourt Y. Correlación fenotipo genotipo en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticados por tamizaje neonatal. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2015 [citado 6 May 2016];19(5):[aprox. 9p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext& pi=S1561-31942015000500008&lng=es

Álvarez N, Sánchez F. Casos clínicos en Endocrinología (nº 1): niña de seis años con pubarquia. Rev Pediatr Aten Primaria [revista en Internet]. 2013 [citado 16 May 2016];15(57):[aprox. 7p]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S1139-76322013000100012&lng=es

González N, Collazo T, Lantigua A. Relación clínica-molecular en pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congénita por déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Rev Cubana Genet Comunit [revista en Internet]. 2014 [citado 11 Jun 2015];1(1):[aprox. 4p]. Disponible en: http://www.geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/682

Bezanilla C, Sentchordi L. Caracterización clínica, bioquímica y molecular de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Rev Esp Endocrinol Pediatr [revista en Internet]. 2015 [citado 26 Jun 2017];6(1):[aprox. 4p]. Disponible en: http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/ P1-E15/P1-E15-S559-A272.pdf

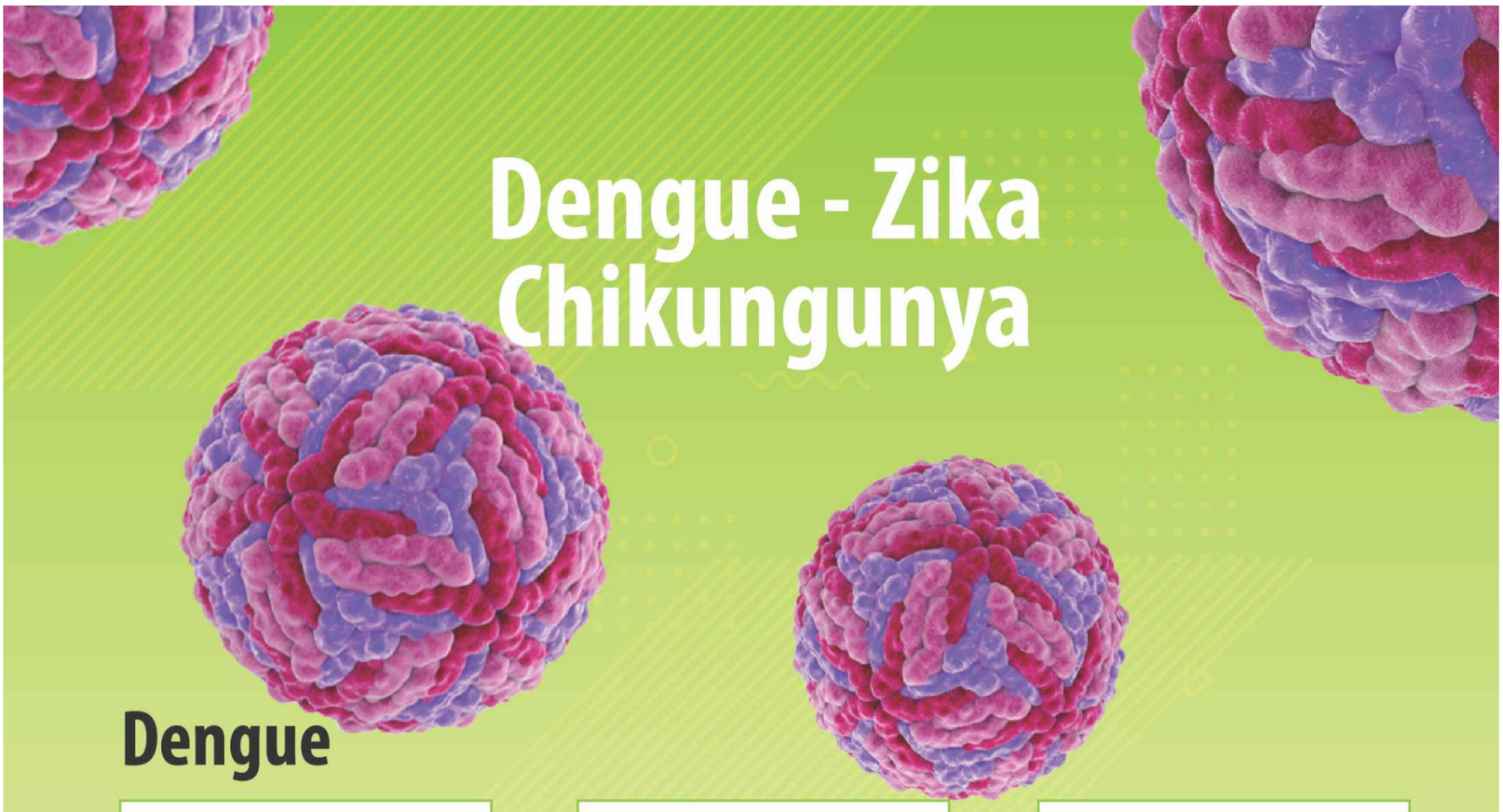
Fonseca D, Gutiérrez A, Silva C, Coll M, Malo G, Orjuela C, et al. Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21-hidroxilasa enpacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita. Biomédica [revista en Internet]. 2005 [citado 27 Jun 2016];25(2):[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_art text&pid=S0120-41572005000200009&lng=en.2 005;25:p.220-30

Taboas M. Estudio de mutaciones noveles como causa de la deficiencia de 21-hidroxilasa [Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2014 [citado 12 Sep 2017]. Disponible en: https://digital.bl.fcen.uba.ar/collection/tesis/document/tesis_n5617_Taboas

Díez I, Rodríguez A, González E, Martínez M, Rodríguez B, Ezquieta B. Síndrome suprarrenogenital congénito virilizante con mutación de novo I172N: estudio de un nuevo caso. Rev An Pediatr [revista en Internet]. 2010 [citado 16 May 2015];72(1):[aprox. 6p]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S 1695403309004809

New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype–phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci. 2013;110(7):2611-6

Anastasovska V, Kocova M. Detected heterozygotes during the molecular analysis of the common CYP21A2 point mutations in macedonian patients with congenital adrenal hyperplasia and their relatives. Sec Biol Med Sci Prilozi. 2010;31(2):71-82



Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
  Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
  Inmunicromatografía
  Test Rápido x 25 tests

MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG,IgA, IgM y NS1Ag**
  Inmunocromatografía
  Test Rápido x 20 tests

NovaTec Immundiagnostica GmbH

- **Dengue IgG**
  Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**
  Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**
  Elisa x 96 tests

Zika

NovaTec Immundiagnostica GmbH

- **Zika IgM Captura**
  Elisa x 96 tests

Chembio Diagnostic Systems, Inc.

- **DPP Zika IgM/IgG**
  Inmunocromatografía
  Test Rápido x 25 tests

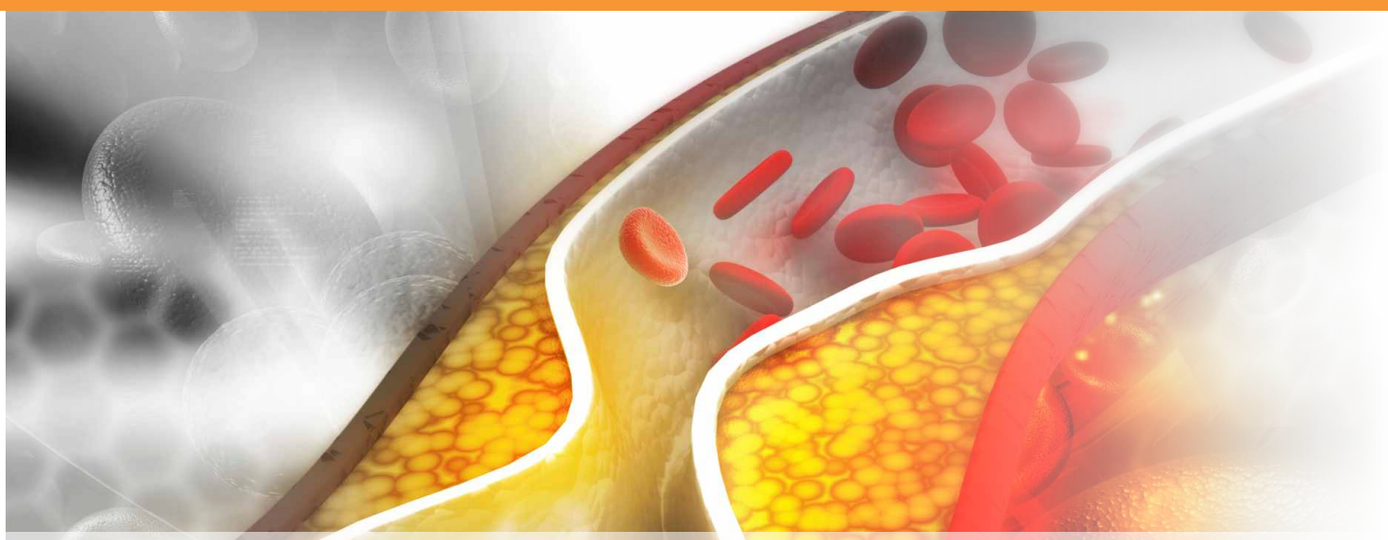
Chikungunya

NovaTec Immundiagnostica GmbH

- **Chikungunya IgG**
  Elisa x 96 tests
- **Chicungunya IgM Captura**
  Elisa x 96 tests

BIODIAGNOSTICO

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



Perfil lipídico mínimo para el diagnóstico del riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores

>>> Es conocido que la enfermedad aterosclerótica comienza con la vida y progresa con ella y las enfermedades que la tienen como origen ocupan las tres primeras causas de muerte en el mundo. El perfil lipídico está relacionado con la enfermedad vascular de tipo aterosclerótica, pero se desconoce cuál es el tipo de perfil más frecuente en los adultos.. El objetivo del siguiente trabajo es determinar si el perfil lipídico mínimo sirve para diagnosticar el riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

>>> AUTORES

Manuel Álvarez Prats (1*) http://orcid.org/0000-0002-1348-3836
María Eugenia Triana Mantilla (1)
http://orcid.org/0000-0002-9089-4823
Luis Enrique Rodríguez Villalonga (1)
http://orcid.org/0000-0002-3876-5020 Xiomara Torres Reyes (1) http://orcid.org/0000-0001- 8096-9783

(1) Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

>>> CORRESPONDENCIA

Manuel Álvarez Prats
Email: malvarezprats@infomed.sld.cu

Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular. 2019;20(3): e56

>>> RESUMEN

Introducción: El perfil lipídico mínimo está relacionado con la enfermedad vascular de tipo aterosclerótica, pero se desconoce cuál es el tipo de perfil más frecuente en los adultos y el tipo de riesgo que representan para la enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

Objetivo: Determinar si el perfil lipídico mínimo sirve para diagnosticar el riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

Métodos: Se trabajó con 533 muestra sanguíneas de personas adultas de diferentes municipios de la provincia La Habana. Se cuantificaron las

concentraciones de colesterol total y de triglicéridos. Se calculó la media y la desviación estándar. Se diagnosticó y clasificó la hiperlipemia, se identificó el riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores y su asociación con la hiperlipemia. Se trabajó con un nivel de confiabilidad del 95% ($\alpha = 0,05$).

Resultados: Los perfiles lipídicos mínimos más frecuentes fueron: el hipercolesterolemia leve (46,0 %) y la hipertrigliceridemia (22,6 %). El 53,8 % presentó riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores entre potencial (24,8 %) y alto (29,0 %). Existió una asociación entre la hiperlipemia y la presencia de enfermedades vasculares periféricas de los miembros inferiores (chi cuadrada= 120,4; $p = 0,00000$). Se detectó que el 50 % de las personas requería de un tratamiento hipolipemiante.

Conclusión: El perfil lipídico mínimo sirve para diagnosticar el tipo de riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores. Se observó una fuerte asociación de dicha enfermedad con la presencia de hiperlipemia.

Palabras clave: Perfil lipídico mínimo; hiperlipemia; colesterol total; triglicéridos; enfermedad vascular periférica de miembros inferiores.

>>> INTRODUCCIÓN

Es conocido que la enfermedad aterosclerótica comienza con la vida y progresa con ella (1,2,3) y las enfermedades que la tienen como origen ocupan las tres primeras causas de muerte en el mundo (4,5).

En los últimos cinco años, es abrumadora la cantidad de información y resultados científicos

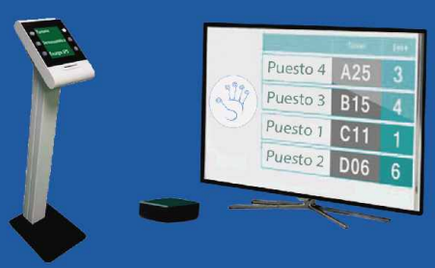
GLYMS®
Información en tiempo real

Software para laboratorios

→ Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
→ Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
→ Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
→ Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
→ Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
→ Gestión de cambios
→ Turnero por totem y pantalla
→ Página web de resultados

Tel.: (11) 2153-4460
email: administración@glyms.com
@glymsoftware GLYM Software www.glyms.com.ar

NUEVO SISTEMA TURNERO
PARA LA ORGANIZACIÓN DE
LOS PACIENTES DENTRO
Y FUERA DEL LABORATORIO



¡Libere a los pacientes de las filas!

www.sistemadefilas.com

CONSÚLTENOS!

de investigaciones básicas, epidemiológicas y clínicas que existe en la literatura internacional donde señalan al incremento de las concentraciones de colesterol total y de los triglicéridos séricos como factores de riesgo de la enfermedad vascular de tipo aterosclerótica; causante de las altas tasas de morbilidad y mortalidad en el ámbito mundial; ambos, directamente involucrados en la etiopatogenia de esta enfermedad, de ahí la importancia de su medición e interpretación de los resultados.(6,7)

La hiperlipemia o hiperlipidemia es definida como el aumento de las concentraciones de lípidos en la sangre; sus tipos se denominan según el componente lipídico que se encuentra incrementado donde los más comunes son: la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la hiperlipemia mixta; sus causas pudieran ser primaria (hiperlipidemia familiar) o secundarias relacionadas con los factores de riesgo de la enfermedad, los factores de riesgo dietéticos y a drogas asociadas con la hiperlipidemia. Se entiende como perfil lipídico mínimo a la cuantificación sérica del colesterol total y de los triglicéridos.(8,9,10)

Los laboratorios clínicos tienen un papel importante en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades, mediante el análisis de diferentes materiales biológicos con la utilización de una gran variedad de métodos químicos, citológicos, inmunológicos y enzimáticos; ellos han dejado de ser un servicio auxiliar dentro de las áreas hospitalarias y se han convertido en una entidad fundamental dentro de las dichas áreas (11,12).

Es conocido que el rango de valores en que se mueve el valor de concentración de un determinado biomarcador es conocido como valores de referencia ya que sirve para identificar el estado de salud de las personas y los clasifica como un valor patológico cuando supera el límite superior o inferior del rango. En la práctica diaria se trabaja con frecuencia con los valores que traen los prospectos de los juegos de reactivos para su determinación, además, si bien no hay dudas respecto al peso que tiene la hiperlipidemia en el desarrollo de la aterosclerosis, hoy en día no se conoce si la medida del perfil lipídico mínimo permite diagnosticar el riesgo de ese desarrollo.

Por todo lo anterior, los autores se propusieron en este trabajo, determinar si el perfil lipídico mínimo es útil para diagnosticar el riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores en personas adultas.

>>> MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y analítico en 533 muestra sanguíneas de personas adultas de la población general (rango de edad entre 18 y 90 años), procedentes de diferentes municipios de la provincia La Habana, donde el 57 % estaba por encima de los 50 años. Estas personas eran participantes del Proyecto Nacional "Magnitud y trascendencia de las enfermedades vasculares periféricas en la República de Cuba" que está ejecutando el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. El período de estudio osciló entre los años 2017 y 2018 y todas las personas dieron su Consentimiento Informado firmado para participar en dicho proyecto.

La toma de muestra sanguínea se realizó en el horario de la mañana, después de un ayuno entre 12 y 14 horas con jeringuillas plásticas desechables. Las concentraciones de colesterol total, y de triglicéridos se cuantificaron con el uso de juegos de reactivo enzimático colorimétrico de la firma HELFA Diagnosticos (Cuba). Se utilizaron sueros controles normal y patológico para el control de la calidad de cada corrida. Las concentraciones de ambos indicadores se obtuvieron con el analizador bioquímico Selectra ProM (ELITech Group).

De los cuadernos de datos de las personas pesquisadas se extrajeron las variables siguientes: edad (años), concentraciones de colesterol total y de triglicéridos expresadas en mmol/L, tipo de hiperlipemia, tipo de riesgo de enfermedad vascular y la presencia o no de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

El perfil lipídico mínimo fue interpretado de la siguiente forma: (8,9,10)

DICEN QUE EL 2020 FUE UN AÑO DE

POR ESO EN 2021 NOS DEDICAREMOS A ESTUDIARLA

Sentinel FOB Gold®

Solución Única y Completa para Detección **Automatizada** de **S**angre **O**culta en **M**ateria **F**ecal

Tubos de diseño patentado "2 en 1"
1- Recolección de heces en forma sencilla.
2- Análisis directamente desde el tubo, para cualquier autoanalizador de química clínica.

SENTiFIT® pierceTube: Tubo perforable, para uso en el sistema SENTiFIT 270®

FOB Gold® Tube Screen: Tubo universal, compatible con todos los analizadores de química clínica y el sistema SentiFOB®

SENTiFIT 270®

- Sistema totalmente automatizado de alta velocidad.
- Tubos perforables patentados, que se cargan directamente en el equipo.
- Sistema higiénico y seguro para el usuario.
- Reactivo de látex inmunoturbidimétrico de última generación para la determinación **cuantitativa** de sangre oculta en heces.

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

bioars | SENTINEL DIAGNOSTICS

Colesterol total

Óptimo: valores de concentración menor o igual de 3,9 mmol/L.
Deseable: valores de concentración entre 3,9 y 5,2 mmol/L.
Limítrofe: valores de concentración entre 5,3 y 6,2 mmol/L.
Alto: valores de concentración superior a 6,2 mmol/L.

Triglicéridos

Deseable: valores de concentración inferior a 1,7 mmol/L.
Alto: valores de concentración mayor o igual que 1,7 mmol/L.

Para el cálculo de los valores de referencia del laboratorio del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, la muestra quedo reducida a 420 debido a la eliminación de los valores extremos (n = 113) de las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos.

La hiperlipemia se clasificó según los siguientes criterios:(8,9,10)

Hipercolesterolemia

Leve: cuando la concentración de colesterol total está entre 5,2 y 6,2 mmol/L.
Moderada: cuando la concentración de colesterol total oscila entre 6,2 y 7,8 mmol/L.
Grave: cuando la concentración de colesterol total es superior a 7,8 mmol/L.

Hipertrigliceridemia: cuando la concentración de triglicéridos es mayor o igual a 1,7 mmol/L.

Hiperlipemia mixta: cuando la concentración de colesterol total es mayor o igual 6,2 mmol/L y la de triglicéridos es mayor o igual a 1,7 mmol/L.

Para definir el riesgo de enfermedad vascular los autores se basaron en los valores anteriores unido a los planteamientos de los *scores* de riesgo cardiovascular 813 (13,14), para lo cual siguieron los criterios siguientes:

Ninguno: cuando la concentración de colesterol total es menor de 5,2 mmol/L y la de triglicéridos inferior de 1,7 mmol/L.

Potencial: cuando la concentración de colesterol total oscila entre 5,2 y 6,2 mmol/L y la de triglicéridos es inferior a 1,7 mmol/L.

Alto: cuando la concentración de colesterol total es mayor o igual a 6,2 mmol/L y la de triglicéridos es también mayor o igual a 1,7 mmol/L.

Para el análisis de los datos se calculó la media como medida de resumen para las variables cuantitativa y la desviación estándar como medida de dispersión. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas.

Se utilizó la prueba t de Student para muestras pareadas para comparar los rangos de valores calculados para el colesterol total y los triglicéridos con los valores referidos en los prospectos que traen los juegos de reactivos comerciales. Se compararon las frecuencias relativas mediante la prueba de comparación de proporciones. Se utilizó el estadígrafo Chi-cuadrado (χ^2) para analizar la relación de dependencia entre la presencia de hiperlipemia y de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

Los datos se procesaron con el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 21.0. Se trabajó con 95 % de confiabilidad ($\alpha = 0,05$).

>>> RESULTADOS

Se observó que no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$) entre el rango de valores de referencia del laboratorio para el colesterol total y para los triglicéridos séricos al comparar los resultados obtenidos con los de los juegos de reactivos comerciales (tabla 1).

>> **Tabla 1 :** Valores de referencia del laboratorio para el colesterol total y los triglicéridos séricos en adultos

Variables	Media ± DS mmol/L	Rango de valor de referencia del laboratorio Media ± 1,96 DS	
		Calculado	Juego de reactivo
Colesterol total	4, 67 ± 0,8	3,0 – 6,4 *	3,9 – 6,7
Triglicéridos	1,07 ± 0,3	0,44 – 1,7 *	0,5 – 1,6

DS: desviación estándar. Los grupos se compararon con la prueba t de Student para muestras pareadas. *p* = nivel de significación estadística; *calculado *vs.* Juegos de reactivos comerciales $p > 0,05$: no significativo.

En las muestras sanguíneas analizadas se halló que el 53,8 % de los adultos presentaban algún tipo de hiperlipemia. Se observó que los tipos más frecuentes fueron: hipercolesterolemia leve (46,0 %) e hipertrigliceridemia (22,6 %). Se constató que el 50 % de los adultos requería de un tratamiento hipolipemiante (tabla 2).

>> Tabla 2 : Clasificación del tipo de hiperlipemia

Hiperlipemia	n	%
Ausente	194	46,2
Presente	226	53,8
Total	420	100,0
Tipo de hiperlipemia	**n**	**%**
Hipercolesterolemia leve	104	46,0
Hipercolesterolemia moderada	41	18,1
Hipertrigliceridemia	51	22,6
Hiperlipemia mixta	30	13,3
Total	226	100,0

Se constató una elevada frecuencia de personas (78,8 %) con hiperlipemia y enfermedades vasculares periféricas de los miembros inferiores. Se demostró que independiente de sus tipos, existió una asociación directa entre ambas variables (chi cuadrada= 120,4; *p= 0,00000)* (tabla 3).

>> Tabla 3 : Distribución de los adultos de la población general con hiperlipemia según la presencia de enfermedades vasculares periféricas de los miembros inferiores independientes de sus tipos

Enfermedades vasculares periféricas de los miembros inferiores	n	%
Ausente	48	21,2
Presente	178	78,8
Total	226	100,0

Se encontró que con el perfil lipídico mínimo de los adultos se pudo diagnosticar el riesgo enfermedades vasculares periféricas de los miembros inferiores el cual fue potencial (24,8 %) y alto (29 %), sin diferencias significativas entre ellos (tabla 4).

>> Tabla 4 : Interpretación del perfil lipídico mínimo en los adultos para el diagnóstico del riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores

Biomarcadores	Riesgo de enfermedad vascular	n	%
[CT] < 5,2 mmol/L + [TG] < 1,7 mmol/L	Ninguno	194	46,2
[CT] entre 5,2 y 6,2 mmol/L y [TG] < 1,7 mmol/L	Potencial	104	24,8
[CT] ≥ 6,2 mmol/L + [TG] ≥ 1,7 mmol/L	Alto	122	29,0 †
	Total	420	100,0

MEGANALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

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

FUNDADO POR 194 BIOQUÍMICOS 22 AÑOS

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

[..]: concentración. Los grupos se compararon con la prueba de comparación de proporciones; *p:* nivel de significación estadística; †: Potencial *vs.* Alto $p > 0,05$: no significativo.

>>> DISCUSIÓN

Es conocido que los laboratorios clínicos deben cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas para demostrar su competencia en las determinaciones cuantitativas de los biomarcadores y garantizar así la calidad y confiabilidad de los resultados que brindan, por lo que deben contar con el rango de valores donde se mueve un valor puntual de concentración, que por lo general no sucede al trabajar con los valores de referencia contenido en los prospectos de los juegos de reactivos comerciales o con los que aparecen en algún trabajo de la literatura.

El no haber encontrado diferencias en las concentraciones de ambos biomarcadores (colesterol total y triglicéridos), al tener en cuenta uno u otro proceder es indicativo de la calidad del laboratorio, sin embargo, eso no quiere decir que puedan ser utilizados indistintamente ya que las concentraciones de los indicadores de metabolismo lipídico están influenciados por los estilos de vida y los factores de riesgo ambientales(6). *Morejón* y otros, (15) en su estudio donde evaluaron 2 159 resultados de lipidogramas para determinar la importancia de la interpretación del perfil lipídico mínimo en el diagnóstico de las dislipidemias, encuentran que el colesterol es positivo en el 32 % de las órdenes según los valores de referencia del laboratorio y el 9,96 % según la referencia del prospecto del juego de reactivos. En el mismo orden los triglicéridos son positivos en el 43,1 % y en el 39 %, respectivamente. Estos hallazgos denotan que al seguir los criterios de las referencias externas se deja de diagnosticar una hipercolesterolemia o una hipertrigliceridemia en el 68,8 % y 9,7 %, respectivamente.

El haber encontrado en este trabajo una elevada frecuencia de hipercolesterolemia (46,2%) seguida de hipertrigliceridemia (22,6 %) está en correspondencia también con los hallazgos de *Morejón* y otros, (15) aunque la frecuencia y el orden están invertidos (hipertrigliceridemia: 42,4 % e hipercolesterolemia: 30,3 %) quizás debido a la procedencia de los resultados de las muestras sanguíneas analizadas, las de ellos fueron extraídas del libro de entrada del laboratorio y las de este trabajo se obtuvieron por pesquisa activa de la población general adulta en un estudio epidemiológico de cribado. Los valores aquí hallados son más altos que los recogidos en la III Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles, llevada a cabo en Cuba entre los años 2010 y 2011, (16) donde se constató que dos de cada 10 personas en el país tienen cifras de colesterol total normal alto, donde el 8,4 % de la muestra poblacional presentaba un hipercolesterolemia. Cabe señalar que las diferencias de los resultados entre ambas investigaciones pudieron deberse a que los criterios seguidos con respecto a los valores normales, limítrofes y patológicos de ambos biomarcadores, fueron diferentes. Un hallazgo interesante de la encuesta fue el haber detectado una elevada frecuencia de dislipidemia mixta que se consideró como un importante problema de salud que necesita ser resuelto.

Se debe señalar que al igual que el colesterol, los triglicéridos séricos son considerados un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular de origen aterosclerótico muy en especial en las personas que padecen de diabetes mellitus (DM), sobre todo la de tipo 2, de ahí la importancia de su medición e interpretación (17,1819).

Por lo general, la población adulta, si no tiene signos o síntomas de alguna enfermedad no acude al médico, por lo que cabe la posibilidad de que presenten alteraciones del metabolismo lipídico sin saber de su existencia y si requieren o no de algún tratamiento médico, aun cuando presentan uno o más factores de riesgos para la enfermedad vascular (19,20,21). Existen datos en la literatura que señalan el aumento de dichos factores de riesgo en la población general adulta (22,23).

Un hallazgo preocupante fue encontrar que más de 50 % de las muestras analizadas eran hiperlipémicas, lo que en parte pudiera explicar que el riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores fuera de potencial y alto, resultado que está en correspondencia con los

MONTEBIO

SD BIOSENSOR

STANDARD Q
COVID-19 Ag EN STOCK

STANDARD Q COVID-19 Ag Test: Es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo: 15-30 minutos
- Sensibilidad: 96.52% (111/115, 95% CI 91.33 - 99.04%)
  Especificidad: 99.68% (310/311, 95% 98.22 - 99.99%)
- Muestra: Hisopado nasofaríngeo
- Adecuado para pruebas en el punto de atención. Sin necesidad de equipo adicional
- Presentación: 25 test x kit
- Buffer inactivante viral certificado

STANDARD F
DENGUE FIA EN STOCK

STANDARD F
DENGUE NS1 Ag

STANDARD F
DENGUE IgG/IgM

Los Analizadores STANDARD F son sistemas de inmunoensayo fluorescentes cualitativos y cuantitativos diseñados para la medición fácil y fiable de diversos parámetros. La línea STANDARD F ofrece 3 modelos diferentes que pueden ser utilizados en función de su flujo de trabajo.

MONTEBIO

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

publicados en la literatura.(7,8,10,17,24) Este resultado fue corroborado con el hallazgo de la fortísima asociación encontrada chi-cuadrada= 120,4; *p= 0,00000)* entre la hiperlipemia y la enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

Las enfermedades vasculares periféricas son un conjunto de enfermedades que afectan el sistema circulatorio de los miembros inferiores como resultado de la acción de determinados factores de riesgo sobre sujetos con predisposición a desarrollar daño vascular. Son consideradas como un problema de salud dentro de las enfermedades crónicas no trasmisibles por sus altas tasas de morbilidad, mortalidad y discapacidad. (25,26)

Es bueno poder determinar, el riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores con el perfil lipídico mínimo, sobre todo, sería de gran ayuda en las personas dispensarizadas en la atención primaria de salud, sobre todo en los adultos mayores.

Hay que señalarle a este estudio dos limitaciones: 1) No tener en cuenta los factores de riesgos ateroscleróticos y 2) no haber identificado el riesgo vascular por concepto de hiperlipemia según grupos de edades y tipo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.

Se puede señalar, a modo de conclusión que el perfil lipídico mínimo sirve para diagnosticar el tipo de riesgo de enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores. Se observó una fuerte relación de dicha enfermedad con la presencia de hiperlipemia.

Se recomienda en futuras investigaciones asociar los tipos de hiperlipemia con los tipos de enfermedad vascular periférica de miembros inferiores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses económicos, laborales, étnicos ni personales, relacionados con este artículo.

Declaración de contribución autoral

Manuel Álvarez Prats: realizó aportaciones importantes a la idea de investigación. Seleccionó la muestra del estudio, llevó el control de calidad durante el procesamiento analítico de los biomarcadores; confeccionó la base de datos para el procesamiento estadístico, cooperó en el análisis y discusión de los resultados y participó en la redacción del borrador del artículo y aprobó su versión final.*María Eugenia Triana Mantilla:* realizó el diseño metodológico del estudio; realizó el procesamiento estadístico de los datos, analizó, discutió los resultados y realizó la redacción de la versión final del artículo.

Luis Enrique Rodríguez Villalonga: cooperó en el análisis y discusión de los resultados y participó en la redacción del borrador del artículo y aprobó su versión final.

Xiomara Torres Reyes: cooperó en el análisis y discusión de los resultados y participó en la redacción del borrador del artículo y aprobó su versión final.

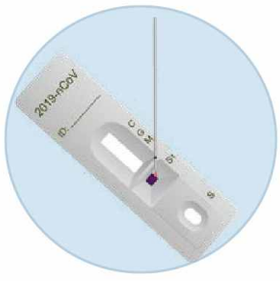
>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aronow HD, Beckman JA. Parsing Atherosclerosis. Circulation. 2016;134(6):438-40.
2. Libby P, Karin E. Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis successes, surprises, and future challenges. Circ Res. 2016;118:531-4. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308334.
3. Nakano M, Stephen J, Kramer MCA, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Insights into the natural history of atherosclerosis progression. In: Taylor AJ, Villines TC, editors. Atherosclerosis: Clinical perspectives through imaging. London: Springer- Verlag; 2013. p. 3-12. doi 10.1007/978-1-4471-4288_1.
4. World Health Organization (WHO). World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2016. Access: 2017/02/15. Available at: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
5. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Estadísticas de Salud en Cuba. Anuario Estadístico 2017. La Habana: Minsap; 2018. Acceso: 03/02/2019. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario- Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf
6. Alegría-Ezquerra E, Alegría-Barrero E, Alegría-Barrero A. La guía europea de dislipemia. Fortalezas y debilidades. Rev Esp Cardiol. 2015;15(Supl A):14-7.
7. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. Lancet. 2014;384:626-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
8. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of new cholesterol guidelines to a population- based sample. N Engl J Med. 2014;370(15):1422-31. doi: 10.1056/NEJMoa1315665.
9. Bronas UG, Salisbury D. Clinical strategies for managing dyslipidemias. Am J Lifestyle Med. 2013;1-15.
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/ AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines. Circulation. 2013:1-84. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
11. Ministerio de Salud Pública. Comité Estatal de Normalización. Buenas Prácticas de Laboratorio. NC-26-212.1992. La Habana: Normas ISO,1992 .
12. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Regulación No. 3/95. Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico. La Habana: CECMED; 1995.
13. Pell JP. Heart. Almanac 2012: Cardiovascular risk scores. Clin Cardiol. 2012;98(17):1272-7.
14. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. Heart. 2011;97:442-4.
15. Morejón Reinoso O, Triana Mantilla ME. Importancia de la interpretación del colesterol total y de los triglicéridos para el diagnóstico de las dislipidemias. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2015;16(1):54-63. Acceso: 30/01/2019. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v16n1/ang08115.pdf
16. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P, Chang La Rosa M, García Rocha RG, Suárez Medina R, Arcia Montes de Oca N, et al. III Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010 – 2011. La Habana: Editorial de Ciencias Médica; 2014.
17. Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk. New insights from human genetics. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35:e3- e9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305172. Acceso: 30/01/2019. Disponible en: http://atvb.ahajournals.org/content/35/2/e3.full.pdf+html
18. Pérez de Isla L, Sánchez Fernández PL, Álvarez-Sala Walther L, Barrios Alonso V, Castro Conde A, Galve Basilio E, et al. Comments on the 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. Rev Esp Cardiol. 2017;70(2):72-7.
19. Fanlo Maresma M, Pintó Sala X. Guías de práctica clínica de manejo de la dislipidemia en diabéticos y otros grupos de riesgo. Rev Esp Cardiol. 2015;15(Supl. A):8-13.
20. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, pre-diabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):136.e1-e56
21. Sheehan M, Kok HK, Lee M. Principles, signs and symptoms of peripheral vascular disease. In: Kok HK, et al, editors. Interventional Radiology for Medical Students. Alemania: Springer International Publishing AG; 2018. p. 5-14. doi 10.1007/978-3-319-53853-2_2.
22. Salgado Castillo I, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y. Prevalencia de enfermedades vasculares periféricas en el municipio de Arroyo Naranjo. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2016;17(2). Acceso: 30/01/2019.
Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol17_2_16/ang04216.htm
23. de la Torre Puente C, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y, Almeida Hernández L, Martínez Góngora I. Enfermedades vasculares periféricas y niveles de calidad de vida en el municipio Diez de Octubre. Rev Cubana Angiol Cir Vasc.
2017;18(1). Acceso: 30/01/2019.
Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol18_1_17/ang06117.htm
24. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos Ch, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular risk factors accelerate progression of vascular aging in the general population. Results from the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). Hypertension. 2017;70:1057-64. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09633.
25. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Consenso de enfermedad vascular periférica. Rev Argent Cardiol. 2015;83(3):1-108.
26. Chockalingam A, Thakur JS, Varma S. Evolution of non-communicable diseases: Past, present, and future. Intern J Noncomm Dis. 2017;2(1):1-2.

De fácil uso, en solo 3 pasos:

1

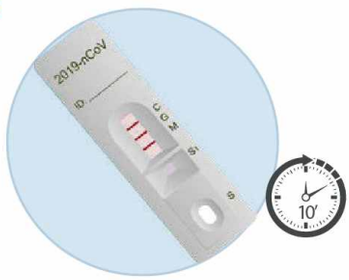


Agregar 2µL de muestra de sangre en área "S1" según se observa en la figura.

2

Adicionar 2 gotas de buffer a la celda denominada "S".

3



Leer el resultado a los 10 minutos. No leer pasados los 15 minutos. En la zona de lectura se visualizaran las siglas C (control), G (IgG) y M (IgM)

-PROCEDIMIENTO SENCILLO SIN EQUIPAMIENTO.
-DETECTA DIFERENTES ESTUDIOS DE LA ENFERMEDAD.
-ELEVADA ESPECIFICIDAD, SENSIBILIDAD Y PRECISIÓN.
-ORIGEN: ALEMANIA

Laboratorios Bacon @laboratoriosbacon Laboratorios Bacon
Tel +54(11) 4709-0171 | Fax +54(11) 4709-2636 | www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar
www.bacon.com.ar

Primer aislamiento de Candida auris en Chile

>>> Candida auris es un hongo levaduriforme multiresistente emergente que puede causar infecciones invasoras.Fue descripta por primera vez en una secreción de oído externo de un paciente japonés en 2009,es también asociada a brotes alrededor del mundo.El siguiente es un caso clínico donde se logró el primer aislamiento de Candida auris en Chile.

>>> AUTORES

Laboratorio Clínico, Hospital del Salvador, Santiago, Chile (2). Programa de Formación en Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile (3) Unidad de Infectología, Departamento de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago, Chile (4).Unidad de Control de Infecciones, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

Conflicto de interés: ninguno Financiamiento: ninguno

>>> CORRESPONDENCIA:

María Victoria Moreno
Email: victoria.moreno.lp@gmail.com

>>> RESUMEN

Candida auris es una levadura multiresistente emergente con rápida diseminación mundial. Desde el primer reporte el 2009, varios aislados a través de los cinco continentes han sido identificados como agentes de infecciones asociadas a la atención en salud. Brotes independientes y simultáneos por C. auris se han vuelto prioridad para la comunidad hospitalaria y científica.

Además, los errores en identificación y los perfiles de multiresistencia, raramente observados para otras especies de Candida, resultan en una difícil erradicación y fallas terapéuticas frecuentes en infecciones por C. auris. Presentamos el primer aislamiento de una cepa de C. auris en un hospital en Santiago, en un paciente proveniente de la India, que fue admitido para

tratamiento de su pie diabético. La cepa fue recuperada de un cultivo de tejido e identificada por VITEK® 2 Compact. La identificación de C. auris fue confirmada por MALDI-TOF MS y secuenciación. El aislado fue resistente a fluconazol y susceptible a anfotericina y caspofungina, según puntos de corte recomendados por el CDC. La emergencia de C. auris es alarmante debido a que el modo de transmisión dentro del ambiente hospitalario no es claro y probablemente es multifactorial.

>>> INTRODUCCIÓN

Candida auris es un hongo levaduriforme multiresistente emergente que puede causar infecciones invasoras y que se ha asociado a brotes asociados a la atención de salud alrededor del mundo. Candida auris fue descrita por primera vez en una secreción de oído externo de un paciente japonés en 2009 (1,2).

En Chile, no se había reportado hasta la fecha el aislamiento de esta levadura, de acuerdo a reportes de vigilancia de hospitales e Instituto de Salud Pública (ISP). Este es el primer caso comunicado de un aislado de C. auris en Chile.

Caso clínico

Varón de 65 años de edad, de nacionalidad india radicado en Chile. Con diabetes mellitus tipo II hacía seis años, usuario de metformina y atorvastatina. Sin complicaciones conocidas de su patología de base.

En agosto de 2018 evolucionó con signos de isquemia y posteriormente con necrosis del cuarto ortejo izquierdo, asociado a celulitis del mismo pie. Sus familiares decidieron su traslado a Bombay, India, para recibir tratamiento. Fue derivado a Inlaks General Hospital de Bombay, donde recibió 14 días de tratamiento antibacteriano con clindamicina y se realizó la amputación

del ortejo. En una muestra de secreción purulenta obtenida en la cirugía, se identificó una regular cantidad de cocáceas grampositivas en pares y racimos, sin aislamiento de ningún microorganismo a las 48 h de incubación.

Estuvo internado 24 días por dificultad en el control glucémico. No hay antecedentes de la evolución de la herida operatoria, aunque recibió curaciones en el mismo centro en India por dos meses. Una semana antes de volver a Chile, notó signos compatibles con una necrosis en el tercer ortejo del mismo pie, por lo que al regresar al país consultó en el servicio de urgencia de un centro privado. Fue derivado al Hospital del Salvador, donde se estudió en forma ambulatoria y se derivó a cirugía vascular con diagnóstico de pie diabético con complicaciones vasculares. No se describieron signos de infección.

El 26 de diciembre de 2018 ingresó a pabellón quirúrgico, describiéndose una úlcera plantar en relación a la base del quinto ortejo asociado a una osteítis de la falange distal y proximal del tercer ortejo. Se amputaron ambos ortejos y se tomaron cultivos de tejido del lecho quirúrgico. El paciente fue dado de alta el mismo día con ciprofloxacina y metronidazol por indicación del equipo quirúrgico.

En las muestras de tejido del lecho de amputación del tercer y quinto ortejo no hubo crecimiento de microorganismos durante las primeras 48 h, por lo que se realizó un traspaso desde el caldo tioglicolato a una placa de agar sangre. El día 29 de diciembre, a las 24 h de incubación, se obtuvo crecimiento de una colonia blanca pequeña que por su aspecto se interpretó como un Staphylococcus spp., realizándose directamente un test de aglutinación que dio un resultado dudoso. El día 31 de diciembre se obtuvo la identificación y susceptibilidad por VITEK® 2 Compact: Kokuria kristinae (98% probabilidad), resistente a aminoglucósidos, quinolonas, eritromicina, clindamicina, teicoplanina y vancomicina. Ante ese perfil de susceptibilidad, se realizó una tinción de Gram en la que se observaron levaduras, por lo que se realizó un traspaso a una placa de agar cromogénico para Candida (BBL CHROMagar Candida Medium) y repetición de la identificación por VITEK® 2 Compact. El 1 de enero de 2019 se observó crecimiento de una colonia rosada en el agar cromogénico (Figura 1) y la identificación de levaduras por VITEK® 2 Compact, recientemente actualizado con la versión 8.01, informó Candida auris con 99% de probabilidad. Dado el resultado obtenido, se realizó identificación por espectrometría de masas MALDI-TOF MS mediante equipo Microflex LT (Bruker Daltonics) a partir de agar Sabouraud (Sabouraud dextrose agar, Biokar diagnostics), confirmándose la identificación de Candida auris (score 1,66). El 3 de enero se envió la cepa al Instituto de Salud Pública (ISP) que confirmó la identificación por secuenciación y reportó el antifungigrama por microdilución en caldo según recomendaciones del (CLSI) (Tabla 1).

Con el resultado del cultivo fue evaluado por Infectología. Sin encontrarse signos inflamatorios en el sitio quirúrgico, no se indicó terapia antimicrobiana ni antifúngica. Tres semanas después de la primera cirugía fue controlado por el equipo de cirugía vascular. Se constató en el sitio quirúrgico salida de exudado purulento con exposición del quinto metatarsiano, sin signos o evidencia de isquemia. El paciente fue sometido a una segunda cirugía el 31 de enero de 2019, realizándose una regularización ósea de quinto metatarsiano con aseo quirúrgico y obtención de muestras de tejido y hueso. Fue dado de alta el mismo día en buenas condiciones generales, sin sospecha de complicaciones postoperatorias. En estas nuevas muestras, no hubo crecimiento de levaduras, identificándose una Klebsiella pneumoniae en los cultivos de ambas muestras y Enterococcus faecalis y Staphylococcus aureus en la muestra de tejidos blandos. Diez días después fue internado con el diagnóstico de una probable osteomielitis del quinto metatarsiano izquierdo. El 13 de febrero se realizó una amputación transmetatarsiana. Se obtuvieron nuevas muestras para estudio microbiológico de hueso y tejidos blandos del lecho quirúrgico, cuyos cultivos resultaron negativos. El paciente recibió 12 días de vancomicina e imipenem de acuerdo al patrón de susceptibilidad de los agentes identificados, logrando el control del foco infeccioso con la amputación. Dado el tipo de agente identificado, se realizó un estudio de portación nasal, orofaríngeo, axilar, inguino-rectal para la búsqueda de C. auris, que fueron sembrados en

COVIDAR

LABORATORIO LEMOS

Test de ELISA IgG e IgM

COVIDAR IgG

Enzimoinmunoensayo (ELISA) para la detección de anticuerpos IgG específicos contra el virus SARS-COV-2 en suero o plasma humano

COVIDAR IgM

Enzimoinmunoensayo (ELISA) para la detección de anticuerpos IgM específicos contra el virus SARS-COV-2 en suero o plasma humano

SEROKIT

Equipo para recolección, conservación y transporte de muestra

Desarrollado por científicos del Conicet y del Instituto Leloir,
producido en Argentina por Laboratorio Lemos

Detecta IgG e IgM anti –SARS-CoV-2 en 15 minutos

CTK BIOTECH
SIMPLIFYING DIAGNOSTICS

OnSite® COVID-19 IgG/IgM Rapid Test

Características del Producto

Sensibilidad del 97,1%, Especificidad del 97,8% (vs muestras confirmadas mediante PCR)

Las muestras por punción digital permiten realizar la prueba en el lugar de atención, ahorrando tiempo crucial

Los resultados en 15 minutos permiten a los médicos tomar medidas inmediatas

La prueba es complementaria a PCR al detectar la respuesta inmune

CROMOION
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

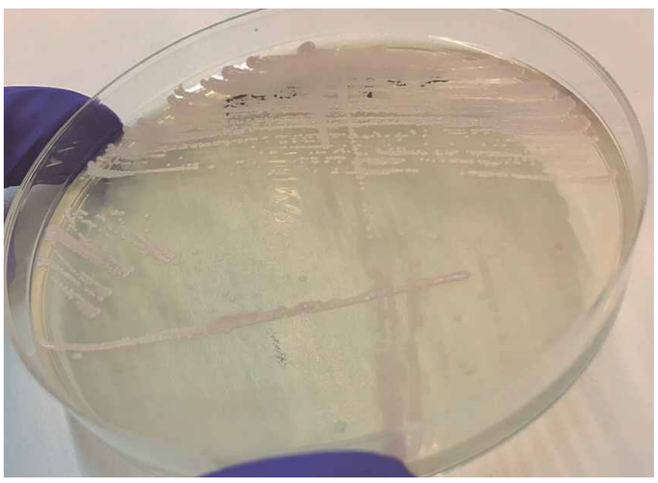
Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires
mail: reporte@cromoion.com
www.cromoion.com
Tel: +54 11 4644-3205/06

placas de agar sangre y tubos de agar Sabouraud. Todos los estudios resultaron negativos. La cepa aislada se envió a los Center for Disease Control and Prevention (CDC) para estudio molecular.

Los datos personales del paciente fueron ingresados a un archivo que se envió al servicio de urgencia y a la unidad de gestión de camas para estar alerta y tomar las medidas correspondientes ante un nuevo ingreso.

Desde que se tuvo conocimiento de la identificación de C. auris, se programó la estadía del paciente en habitación individual con precauciones de contacto, según protocolo institucional. Se informó al personal involucrado, reforzando las medidas de higiene de manos, uso de elementos de protección personal, insumos y equipos individuales, manejo de residuos y el uso en lo posible de material desechable. Se supervisó el cumplimiento de las medidas con pautas de cotejo y de requerir atenciones en otros servicios, como rayos y pabellón, se dio aviso oportuno manteniendo las precauciones de contacto durante todos los procesos.

>> **Figura 1.** Candida auris en ND: agar cromogénico Candida.



El aseo de la unidad del paciente se realizó dos veces al día con solución de hipoclorito de sodio diluida al 0,5% (5.000 ppm), como también el aseo terminal de otros servicios como pabellón, que fueron supervisados y controlados con bioluminiscencia. El mismo proceso de aseo y manejo con precauciones de contacto se aplicó para la atención ambulatoria.

>> **Tabla 1.** Antifungigrama de Candida auris, realizado en Instituto de Salud Pública.

	Microdilución (µg/ml)	Interpretación microdilución
Anfotericina B	1	ND
Voriconazol	0,5	ND
Fluconazol	> 64	ND
Itraconazol	0,5	ND
Caspofungina	0,5	ND

ND: no disponible (puntos de corte aún no definidos).

>>> DISCUSIÓN

Generalidades y dificultades en el diagnóstico

Candida auris es una especie recientemente reconocida como patógeno nosocomial emergente, causante de brotes en Australia, Canadá, China, Colombia, Francia, Alemania, India, Japón, Kenia, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Reino Unido, E.U.A, Panamá y Venezuela, entre otros. En algunos de estos países, la transmisión de C. auris se ha documentado en más de un hospital. Por otro lado, se han notificado casos únicos de C. auris, por ejemplo, en países como Austria, Bélgica, Irán, Malasia, Suiza, Taiwán y los Emiratos Árabes Unidos2,3,4.

No existen datos de prevalencia de C. auris previo a 2009, de acuerdo a una revisión retrospectiva de un grupo de 15.271 aislados de especies de Candida, incluidos en el programa internacional de vigilancia antifúngica (SENTRY) (5). Sin embargo, desde 2009 ha emergido rápidamente, presentándose como un importante desafío en países como India, donde una serie de Rudramurthy y cols. reportaron 1.400 casos de candidemia, con 74 (5,3%) casos por C. auris, en 19 de 27 UCIs incluidas en el estudio (6). En Sudamérica, se comunicó el primer brote por C. auris en un hospital terciario en Venezuela, en marzo de 2012, con 18 casos de candidemia por este agente (7). En general, la prevalencia de C. auris sigue en aumento a nivel mundial, con varios brotes reportados (4). Su importancia clínica-epidemiológica radica en ser una especie que presenta multi-resistencia a los antifúngicos y altas tasas de mortalidad asociadas a candidemia, con rangos entre 30 y 60%.

Además, se asocia a infecciones prolongadas que ocurren varias semanas después de la admisión, 10 a 50 días, lo que facilita su diseminación en los hospitales (8).

Otro problema es la dificultad en su identificación, siendo habitualmente informada como Candida haemulonii, Candida sake, Sacharomyces cerevisiae y Rodothorula glutinis por sistemas como VITEK® 2 Compact y API20C-AUX. Un 90% de las cepas son inadecuadamente identificadas por los sistemas bioquímicos comerciales debido a que no tienen esta especie en su base de datos. El diagnóstico de C. auris se realiza fundamentalmente mediante secuenciación (regiones ITS o LSU) o por espectrometría de masas MALDI-TOF MS9,10. En relación al problema para su identificación, ennuestro laboratorio el sistema VITEK® 2 Compact logró identificar la cepa de C. auris a nivel de especie con un 99% de probabilidad. Esto se explica por la actualización del software con la versión 8.01, la cual incorpora nuevos taxones de identificación, incluyendo C. auris. Los CDC indican que VITEK® 2 Compact, con el software versión 8.01, debe ser capaz de detectar con precisión C. auris, aunque se han reportado identificaciones erróneas de ciertos clados, debido a una estrecha relación filogenética con especies del complejo C. haemulonii y por ende toda C. haemulonii (C. haemulonii grupo I) y Candida duobushaemulonii (C. haemulonii grupo II) debe ser enviada a confirmación 10. Debemos destacar que en nuestro caso hubo un retraso de casi una semana para lograr identificar el agente, debido a que se rescató del traspaso del caldo tioglicolato, una vez que los cultivos originales resultaron negativos con 48 h de incubación. De este traspaso, se obtuvo una colonia blanca escasa, que fue mal interpretada como una Staphylococcus spp., recordándonos la importancia de la tinción Gram, como un paso clave para dirigir el estudio y que nos habría permitido obtener la identificación por VITEK® 2 Com-

pact con una mayor anticipación.

La confirmación por Microflex LT (Bruker) informó el resultado con un bajo score de 1.66, lo que indica que los sistemas MALDI-TOF MS también pueden presentar problemas de identificación, debido a que no todas las bases de datos de referencia incluidos en estos equipos permiten su detección. En un trabajo de Mizusawa y cols. y Ruiz-Gaitán y cols., tanto el sistema MALDI-TOF MS Biotyper® (Bruker, Billerica, MA) como VITEK® MS (bioMérieux) no identificaron los aislados de C. auris o fueron mal identificados como Candida lusitaniae o C. haemulonii, cuando se consultó en las bibliotecas aprobadas por la FDA. La incorporación de una biblioteca de uso exclusivo en investigación (RUO) que contiene C. auris, permitió la identificación correcta de este microorganismo por ambos sistemas MALDI-TOF MS. En el sistema VITEK® MS, todos se identificaron correctamente mediante el método de extracción directa con un score cercano al 99%. Sin embargo, el sistema MALDI Biotyper® de Bruker requiere el método de extracción de tubo completo para lograr un score de identificación cercano o mayor igual a 2,0, porque el método de extracción directa en placa da como resultado coincidencias de puntuación baja para 50% de los aislamientos de C. auris, con un score de 1,7-1,8 y deja otro 50% sin identificar (11,12). Las recomendaciones de los CDC 2018 indican que se debe utilizar el MALDI Biotyper® de Bruker con la biblioteca actualizada Bruker FDA-approved MALDI Biotyper CA System library (Version Claim 4) y el VITEK® MS IVD con la base de datos Saramis Version 3.2 (10,13).

Además, los CDC recomiendan el uso de una base de datos complementaria a la de MALDI-TOF, que incluye cepas adicionales de C. auris de los cuatro clados filogenéticos, que podrían permitir a los usuarios superar los desafíos de identificación, al proporcionar puntuaciones de identificación consistentemente más altas. MicrobeNet es un ejemplo de una base de datos MALDI gratuita en línea, de patógenos inusuales que es verificado por expertos de los CDC. Los usuarios de MicrobeNet pueden tener acceso a bibliotecas de datos espectrales MALDI del CDC para C. auris, así como a la base de datos más actualizada de Bruker (todo gratis con su nombre de usuario creado en MicrobeNet)(10).

En la actualidad, no se han reportado puntos de corte clínicos para la susceptibilidad de C. auris. Los estudios que han examinado la susceptibilidad a este microorganismo han usado una variedad de métodos, incluidos la microdilución en caldo según CLSI, E-test® y VITEK® 2 Compact para levaduras. La concentración inhibitoria mínima (CIM) obtenida para los aislados de C. auris han sido comparados con los puntos de corte determinados para las otras especies de Candida, según tablas del CLSI y EUCAST (2).

Diversos autores reportan que C. auris tiene baja susceptibilidad a fluconazol (CIM 64 µg/ml) y susceptibilidad variable a los otros azoles, siendo posaconazol (CIM 0,06- 1 µg/ml) e isavuconazol (CIM < 0,015-0,5 µg/ml) los más activos in vitro (8). En nuestro caso, no se logró obtener el antifungigrama por VITEK® 2 Compact y la susceptibilidad enviada por el ISP fue realizada por microdilución en caldo según las recomendaciones en los documentos M-27,M-60 y M-59 del CLSI. El reporte mostró una CIM elevada a fluconazol (> 64 µg/ml), considerado también resistente para las otras especies de Candida. La CIM a voriconazol e itraconazol fue de 0,5 µg/ml, que para algunas especies corresponde a categoría intermedia, siendo considerados resistentes CIM ≥ 2 µg/ml para voriconazol y ≥ 1 µg/ml para itraconazol8,14. La CIM de anfotericina B fue de 1 µg/ml, sensible para otras especies de Candida y para caspofungina de 0,5 µg/ml, para la cual los puntos de corte según la especie de Candida puede ser tanto sensible como resistente14. La CIM para micafungina y anidulafungina no fueron estudiadas. Estos hallazgos concuerdan con los datos de otros investigadores, quienes también han reportado que los aislados de C. auris son generalmente resistentes o menos susceptibles a los azoles pero sensibles a equinocandinas.

Los CDC proponen puntos de corte en función de los establecidos para otras especies de Candida estrechamente relacionadas y según la opinión de expertos. El punto de corte para fluconazol considerado resistente es una CIM ≥ 32

µg/ml, demostrándose que los aislados con este valor tienen una mutación en el gen Erg11, siendo poco probable que respondan al tratamiento. Para voriconazol y otros azoles de segunda generación, no proponen puntos de corte e indican considerar la suceptibilidad a fluconazol, pero que la decisión de tratar con estos antifúngicos debe evaluarse caso a caso. Con estudios en modelos de infección por C. auris en ratón, definen como punto de corte resistente para anfotericina B una CIM ≥ 2 µg/ml. En el caso de las equinocandinas, proponen como punto de corte para anidulafungina y micafungina una CIM ≥ 4 µg/ml , sin puntos de corte del CLSI para estos antifúngicos y para caspofungina una CIM ≥ 2 µg/ml. La correlación entre los puntos de corte microbiológicos y los resultados clínicos no se conoce en este momento. Por este motivo, los puntos de corte propuestos deben considerarse como una guía general y no como definitivos para la resistencia, teniendo en consideración que el hallazgo de una CIM elevada para un antifúngico, no debe necesariamente impedir su uso, especialmente si el uso de otros antifúngicos para el paciente no ha sido efectivo (13,15,16)

. Infección versus colonización

En el caso presentado, el paciente no recibió tratamiento antifúngico, debido a que en los cultivos de control no hubo crecimiento de C. auris, siendo interpretado como una colonización de la piel por este agente. De acuerdo con Schelenzel y cols. que reportan el primer brote por C. auris en un hospital en Londres, la mayoría de los casos (56%) fueron colonización de piel y mucosas, definiendo colonización como cultivo positivo de piel, orofaringe, sitios de salida de dispositivos vasculares, tracto respiratorio y tracto urinario sin signos clínicos de infección por Candida (17). La colonización por C. auris ha sido detectada en múltiples

ARBOVIRUS
DENGUE – ZIKA – CHIKUNGUNYA

InBiOS

DENGUE
DENV Detect ™ IgM Capture ELISA, kit x 96 det
DENV Detect ™ IgG Capture ELISA, kit x 96 det
DENV Detect ™ NS1 ELISA, kit x 96 det

ZIKA
ZIKV Detect™ 2.0 IgM Capture ELISA, placa x96

CHIKUNGUNYA
CHIKjj Detect ™ IgM ELISA, kit x 96 det
CHIKjj Detect ™ IgG ELISA, kit x 96 det

CTK BIOTECH SIMPLIFYING DIAGNOSTICS

OnSite® Dengue Ag Rapid Test
Inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa del antígeno NS1 del dengue (DEN1, 2, 3, 4) en suero, plasma o sangre entera de humanos

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

sitios anatómicos, incluyendo fosas nasales, región axilar, inguinal y rectal y ha sido aislado por más de tres meses después de la detección inicial, a pesar de estudios de portación negativos y tratamiento con equinocandinas. Los factores de riesgo para la colonización incluyen el contacto con pacientes portadores de C. auris o su entorno. Se sugiere que el tiempo de contacto para la adquisición de C. auris a partir de pacientes colonizados o del ambiente es de menos de 4 h y en infecciones invasoras es adquirido dentro de las primeras 48 h desde la admisión a cuidados intensivos. Los aislamientos provenientes de sitios como tracto respiratorio, urinario, piel, tejidos blandos y aparato genital pueden representar una colonización en lugar de infección (13,16).

Como en otras especies de Candida spp., la presencia de signos y síntomas de infección en el sitio donde se ha aislado C. auris puede ayudar a diferenciar entre una colonización e infección. Es importante identificar C. auris incluso de un sitio no estéril, porque la colonización plantea riesgo de transmisión, que requiere implementar precauciones de control de infecciones (2,16,18).

La mayoría de los casos de infección reportados en los últimos cinco años fueron aislados de sangre, pero ha sido implicado como agente causal de ventriculitis, osteomielitis, otitis maligna y otomastoiditis, infecciones intra abdominales complicadas, pericarditis, derrames pleurales y vulvovaginitis. Los factores de riesgo para la infección por C. auris son similares a los asociados a infecciones invasoras por otras Candida spp., que incluyen la exposición previa o continua a antimicrobianos de amplio espectro y antifúngicos, diabetes mellitus, cirugía vascular o abdominal, presencia de dispositivos como catéteres venosos centrales o urinarios, drenajes post-operatorios, enfermedad renal crónica, transfusiones, hemodiálisis, nutrición parenteral total, inmunocompromiso y estadía prolongada en unidad de cuidado intensivo (UCI). La incidencia de C. auris es significativamente mayor en pacientes con alteraciones de la respuesta inmune o secundaria al manejo terapéutico de patologías onco-hematológicas, trasplante de precursores hematopoyéticos y otras condiciones que requieren del uso de agentes inmunosupresores (18,19)

. Rol en infecciones asociadas a la atención de salud Candida auris es considerado una amenaza a la salud pública, por su capacidad para originar brotes nosocomiales, lo cual está asociado a dificultades para ser identificado en los laboratorios, su habilidad para persistir en el ambiente hospitalario y superficies de equipos médicos, su capacidad para formar biopelículas y transmitirse persona a persona por contacto directo y por su resistencia a antifúngicos y a una amplia gama de productos desinfectantes como ácido acético, alcohol y amonio cuaternario, que se utilizan habitualmente en los hospitales (20)

. En estudios ambientales, C. auris ha sido aislado de superficies como manguitos de los esfigmomanómetros, mesas, teclados y bombas de infusión en el entorno de la cama del paciente, en unidades de cuidados intensivos quirúrgicos y médicos, como también se ha evidenciado su presencia en los manguitos de presión de pabellón quirúrgico12. Se ha demostrado que C. auris sobrevive hasta 14 días en superficies plásticas no porosas secas, similares a las que se encuentran en el entorno de cuidado de salud de los pacientes. En la piel y otros sitios anatómicos puede colonizar durante semanas y meses.

Para evitar la transmisión se requieren estrictas medidas de control y prevención:

- Habitación individual con precauciones estándar y de contacto.
- Énfasis en la adherencia a la higiene de manos.
- Limpieza y desinfección ambiental y de equipos reutilizables con los productos recomendados (limpieza diaria y terminal).
- Comunicación entre centros si el paciente es trasladado.
- Estudio de contactos para identificar nuevos casos o colonización por C. auris.
- Vigilancia de nuevos casos para detectar transmisión en curso.

Actualmente, los CDC recomiendan continuar con las precauciones de contacto mientras la persona esté colonizada con C. auris y realizar evaluaciones periódicas cada tres meses en pacientes colonizados conocidos. La información es limitada sobre la duración de la colonización; sin

embargo, la evidencia sugiere que los pacientes permanecen colonizados durante muchos meses, quizás indefinidamente. Se recomienda estudio de portación, al menos con hisopado axilar e inguinal y búsqueda en otros sitios con cultivos positivos anteriores (por ejemplo, orina y esputo). Aunque los pacientes hayan sido colonizados con C. auris en nariz, boca, canales auditivos, orina, heridas y recto, estos sitios suelen ser menos sensibles para la detección de colonización. El paciente no debe estar recibiendo antifúngicos activos contra C. auris en el momento de estas evaluaciones, de lo contrario se debe esperar una semana y después de la administración de algún antiséptico tópico, por ejemplo, clorhexidina, se deben esperar 48 h antes de realizar cualquier estudio de colonización. Si los hisopados del paciente son positivos, no es necesario repetir el estudio hasta después de tres meses y en el caso que este sea negativo es necesario repetir el estudio en una semana, antes de descontinuar las precauciones de control de infecciones (21).

La limpieza y desinfección de las habitaciones de los pacientes y el equipo móvil es necesaria para reducir el riesgo de transmisión. Para esto, los CDC recomiendan el uso de desinfectantes registrados en la Agencia de Protección Ambiental (EPA- Environmental Protection Agency, según sus siglas en inglés) que son efectivos contra las esporas de Clostridioides difficile. Un estudio preliminar de la eficacia germicida de ciertos desinfectantes contra C. auris, demuestra que el uso de hipoclorito de sodio al 0,5% (5.000 ppm) y alcohol 70°, producen una reducción de 4 log10 para C. auris(22).

Se recomienda el estudio de colonización por C. auris a todo paciente que haya estado internado en un centro de salud en un país con casos documentados de C. auris y también si presentan infección o colonización con bacilos

gramnegativos productores de carbapenemasas, debido a que se ha observado la co-colonización regular de ambos. En este momento, no existen pruebas comerciales para el estudio de colonización por C. auris(21).

Los CDC recomiendan la vigilancia activa prospectiva de laboratorio, identificando las especies de todos los aislamientos de Candida de cualquier fuente de muestra (sitios normalmente estériles y no estériles) de pacientes que estén en la unidad donde se detectó C. auris durante al menos un mes, hasta que no haya evidencia de transmisión de C. auris. La prevención de la transmisión de C. auris requiere la estricta adhesión a las recomendaciones de control de infecciones por parte de todo el personal de atención médica que atiende al paciente. Para mejorar la adherencia a las medidas de control de infecciones, se deben considerar los siguientes pasos:

- Educar a todo el personal de atención médica, incluido el personal que trabaja con los servicios de limpieza ambiental y la necesidad de tomar las precauciones adecuadas

- Asegurarse de que haya suministros adecuados disponibles para implementar las medidas de control de infecciones.
- Supervisar la adherencia a las prácticas de control de infecciones e implementar la limpieza supervisada de las áreas de atención al paciente.

"Marcar" el registro (ficha) del paciente para instituir las medidas de control de infecciones recomendadas en caso de reingreso (21)

Agradecimientos: Al personal de apoyo, T.M. Oscar Giaverini, Juan Tapia, Héctor Leiva, Alvaro Arriagada, Víctor Inostroza, Víctor Bahamonde y técnicos paramédicos del área técnica de microbiología del Hospital del Salvador. Agradecer al laboratorio de microbiología del Hospital del Tórax por su apoyo con el equipo Microflex LT (Bruker) ya María Cristina Díaz por sus recomendaciones y contacto con los CDC.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H, et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol 2009; 53: 41-4. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.

2.- Jeffery-Smith A, Taori S K, Schelenz S, Jeffery K, Johnson E M, Borman A, et al. *Candida auris*: a review of the literature. Clin Microbiol Rev. 2017; 31 (1). pii: e00029-17. doi: 10.1128/ CMR.00029-17.

3.- Araúz A B, Cáceres D H, Santiago E, Armstrong P, Arosamena S, Ramos C, et al. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. Mycoses 2018; 61: 44-47. doi:10.1111/myc.12709.

4.- Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases. Candida auris. Tracking *Candida auris*. Disponible: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html. Fecha de acceso:

5.- Lockhart S R, Etienne K A, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender N P, et al. **772** www.revinf.cl Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. Clin Infect Dis 2017; 64: 134-40. doi: 10.1093/cid/ciw691.

6. Rudramurthy S M, Chakrabarti A, Paul R A, Sood P, Kaur H, Capoor M R, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1794-1801. doi: 10.1093/jac/dkx034.

7.- Calvo B, Melo A S, Perozo-Mena A, Hernández M, Francisco E C, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America:Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. J Infect 2016; 73: 369-74. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.008.

8.-Chowdhary A, Sharma C, Meis J F. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoSPathog 2017; 13(5): e1006290. doi: 10.1371/journal.ppat.1006290.

9.-Sears D, Schwartz B S. *Candida auris*: An emerging multidrug-resistant pathogen. Int J Infect Dis 2017; 63: 95-8. doi:10.1016/j.ijid.2017.08.017.

10.- Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases. *Candida auris.* Identification of *Candida auris*. Disponible en: https://www. cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations. html. Fecha de acceso:

11.- Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can Multidrug-Resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories?. J Clin Microbiol. 2017; 55: 638-40. doi: 10.1128/ JCM.02202-16.

12.- Ruiz-Gaitán A C, Cantón E, Fernández-Rivero M E, Ramírez P, Pemán J. Outbreak of *Candida auris* in Spain: A comparison of antifungal activity by three methods with published data. Int J Antimicrob Agents. 2019; 53: 541-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.005.

13.- Bidaud A L, Chowdhary A, Dannaoui E. *Candida auris*: An emerging drug resistant yeast - A mini-review. J Mycol Med. 2018; 28: 568-73. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.06.007

14.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved standard M60. 2017.

15.- Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases. *Candida auris.* Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation.

Rev Chilena Infectol 2019; 36 (6): 767-773

Disponible en: https://www.cdc.gov/fungal/ candida-auris/c-auris-antifungal.html. Fecha de acceso:

16.- Navalkele B D Revankar S, Chandrasekar P. *Candida auris:* a worrisome globally emerging pathogen. Expert Rev Anti Infect Ther 2017; 15: 819-27. doi: 10.1080/14787210.2017.1364992.

17.- Schelenz S, Hagen F, Rhodes J L, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital.

Antimicrob Resist Infect Control 2016; 5: 35. doi:10.1186/s13756-016-0132-5.

Rev Chilena Infectol 2019; 36 (6): 767-773

18.- Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A, et al. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. J Intensive Care 2018; 6: 69. doi:10.1186/s40560-018-0342-4.

19.- Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. Microbiologyopen. 2018; 7: e00578. doi: 10.1002/mbo3.578.

20.- Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson E M, Richardson M D, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. Emerg Infect Dis. 2017; 23: 328-31. doi:10.3201/eid2302.161320.

21.- Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases. *Candida auris.* Infection Prevention and Control for *Candida auris*. Disponible: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html. Fecha de acceso:

22.- Rutala W A, Kanamori H, Gergen M, Sickbert-Bennett E, Weber D J. A preliminary study of germicidal efficacy against *Candida auris*. Open Forum Infect Dis. 2017; 4 (Suppl 1): S184. doi:10.1093/ofid/ofx163.340.

A todos aquellos que han sobrevivido a este 2020
y han puesto el pecho para seguir adelante.

Con el deseo de que el 2021 traiga la paz,
la esperanza de mejores días,
la oportunidad de hacer realidad
los sueños postergados este año,
la oportunidad de vivir una vida digna y
recuperar las ganas de sonreír.

A todas esas personas

¡Feliz Año Nuevo!

Conozca Viewics, una solución de manejo de datos para el laboratorio

>>> Los profesionales de la salud necesitan información impulsada en datos para tomar decisiones precisas. El portafolio de Digital Diagnostics de Roche sumó ahora a Viewics LabOps Core, una innovadora solución con impacto inmediato en la gestión de los datos dentro del laboratorio.

>>> La solución Viewics de Roche permite identificar de forma fácil las oportunidades de mejora en la asignación de personal, los procesos y la calidad para reducir las pérdidas, aumentar la eficiencia y entregar valor significativo al laboratorio, mejorando el rendimiento financiero.

Esta solución es una plataforma de análisis integral que genera información procesable del paciente que le permite mejorar la efectividad operacional y el desempeño financiero a través de la continuidad de la atención médica.

¿Cuáles son los pilares sobre los que se basa Viewics?

-Eficiencia:
Mediciones diarias del rendimiento del laboratorio de acuerdo a las métricas operacionales claves.

-Transparencia:
Mantener a las partes interesadas, informadas de los tiempos de respuesta y procesos del laboratorio, con alertas, informes automatizados y notificaciones.

-Productividad:
Analizar las tendencias para optimizar la asignación de personal y su cobertura para obtener más resultados con menos recursos.

-Flujos de trabajo optimizados
Mejora los procesos con visibilidad en los segmentos de flujo de trabajo para obtener tiempos de respuesta menores y resultados con la más alta calidad.

-Asignación de personal optimizada
Permite una planificación de recursos más eficien-

te con transparencia integral en los plazos del proyecto.

-Mayor información
Potencia las mejoras proactivas de los procesos y optimiza la toma de decisiones operacionales.

Los paneles de control Viewics ofrecen una variedad de métricas clave como ser:

Estadísticas de autovalidación
Análisis de volumen
Análisis de carga de trabajo de muestras
Repetición de análisis
Revisiones de resultados atípicos
Plazos del proyecto
Procesamiento de las muestras
Análisis del TAT

¿Por qué tener Viewics ayudará a su laboratorio?

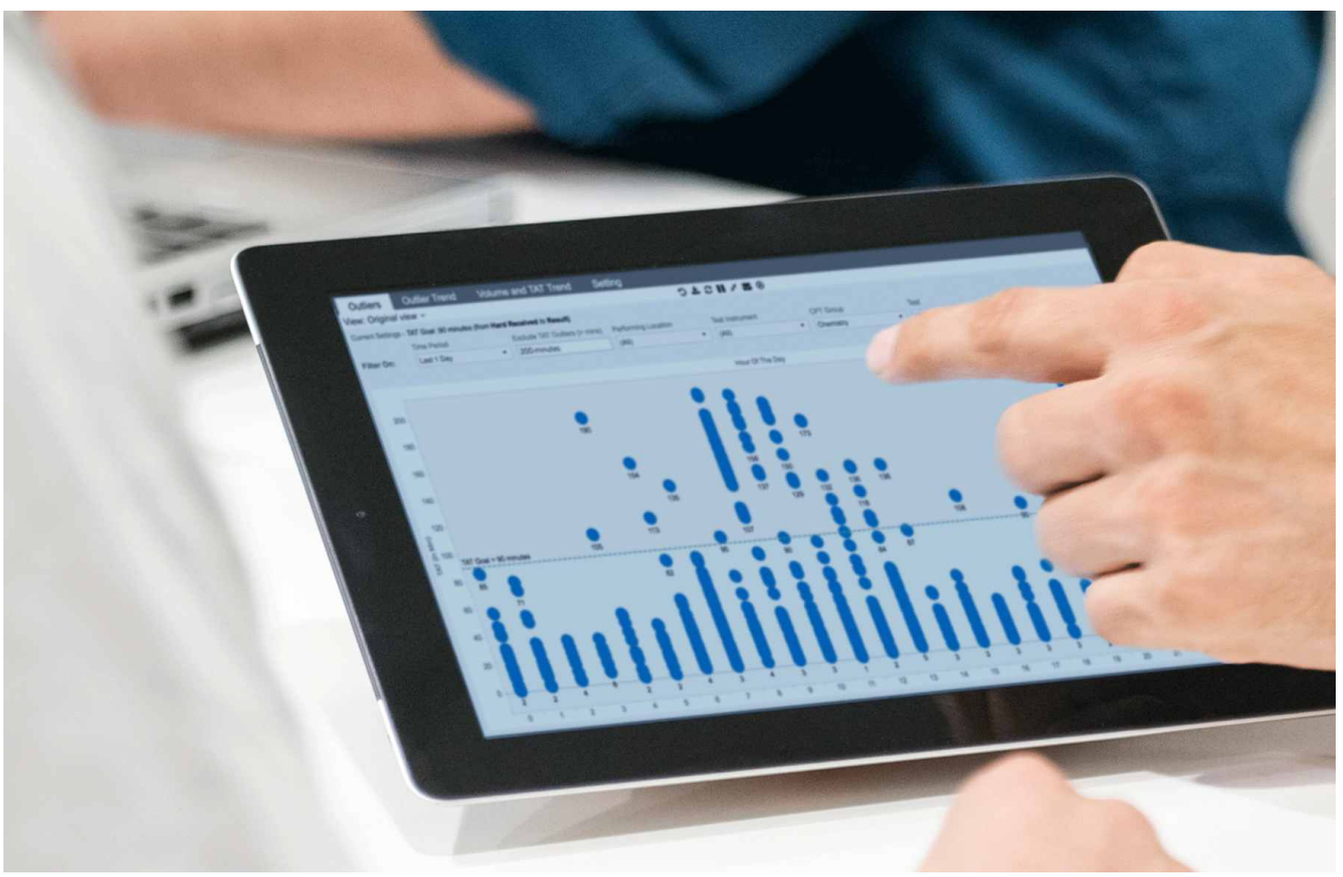
- **Brinda información confiable**
- **Paneles de control fáciles de usar**
- **Enfoque en base a hechos para la gestión del cambio**
- **Rápida implementación**

El portafolio de Digital Diagnostics de Roche facilita a los sistemas de salud la mejora en la integración, el análisis y los flujos de trabajo.

Combina datos y tecnología con una vasta experiencia en atención médica para manejar la información esencial de los pacientes y permitir una transformación sustentable basada en los valores de la atención médica.

Datos de contacto:

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150 - Ricardo Rojas – Tigre, Buenos Aires - Argentina
www.roche.com.ar
Seguinos en Linkedin Roche Argentina



FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación
Inscripción: permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
E-mail: formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar
Web: www.fbcb.unl.edu.ar

Líquidos de punción: Laboratorio Bioquímico-clínico
Inscripción: Permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
Lugar: Santa Fe, Argentina
Tel: 54-342-4575216 int. 122
E-mail: formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar
Web: www.fbcb.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas
Inscripción: Permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
Lugar: Santa Fe, Argentina
E-mail: formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar
Web: www.fbcb.unl.edu.ar/app/cursos

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos
Inscripción Permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
E-mail: formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar
Web: www.fbcb.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

Temas de Perinatología
Modalidad: online
Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba
Email: cobico@cobico.com.ar

Laboratorio de Urgencias – Pautas de Gestión
Fecha: a definir
Modalidad: online
Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba
Email: cobico@cobico.com.ar

Bioquímica: Derechos del Paciente
Modalidad: online
Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba
Email: cobico@cobico.com.ar

>>> PRESENCIALES NACIONALES

ExpoMedical 2020
Fecha: 2021
Lugar: El predio de exposiciones Centro Costa Salguero está ubicado en el barrio de Palermo de la Ciudad de Buenos Aires
Modalidad: REPROGRAMADO 2021
Email: info@expomedical.com.ar
Tel: 4791-8001
Web: expomedical.com.ar

XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA
Fecha: 2021
Lugar: La Rioja
Modalidad: REPROGRAMADO 2021
Web: www.jornadasbioquimicasnoa.org
E-mail: jornadasbioqNOA2020@gmail.com

CALILAB 2020
Fecha: 2021
Lugar: Mar del Plata - Bs As
Modalidad: REPROGRAMADA 2021
Web: www.calilab.fba.org.ar

>>> INTERNACIONALES

ARALAB
Fecha: Marzo 2021
Lugar: Dubai Emirates Árabes
Email: info@arablab.com

XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021
Fecha: Mayo 2021
Lugar: Munich Alemania
Email: info@rwgroup.com.ar

AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC CONFERENCE
Fecha: Septiembre 2021
Lugar: Brisbone Australia
Email: conference@aacb.asn.au

XXV CONGRESO COLABIOCLI
Fecha: Marzo 2022
Lugar: León México
Mail: info@rwgroup.com.ar

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome
Fecha: 21 al 25 de mayo 2023
Lugar: Rome, Italia

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

>>> Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. Butty 240, piso 12 (1001)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 5776 7311 / 7315
add_argentina_mkt@abbott.com
www.abbottdiagnostics.com

>>> 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

>>> B.G. Analizadores S.A.
Aráoz 86 (1414)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (54 11) 4856 2024 / 2876 / 5734
Fax/Cont: (54 11) 4856 5652
bga@bganalizadores.com.ar
www.bganalizadores.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
www.biocientifica.com.ar

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

>>> Cromoion SRL
Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires
mail: reporte@cromoion.com
website: www.cromoion.com
Tel: +54 11 4644-3205/06
WhatsApp +54 9 11 4141-4365
Instagram @cromoion

>>> 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 - Bahia Blanca + 54 (291) 4851101
administracion@glyms.com

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

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

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

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

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

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

>>> Montebio S.R.L.
Vera 575, Ciudad Autonoma de Buenos Aires
Tel/fax: (54 11) 4858 0636
info@montebio.com.ar
www.montebio.com.ar

>>> Productos Roche S.A.Q.e I.
Rawson 3150
B1610BAL Ricardo Rojas
Buenos Aires, Argentina
argentina.diagnostics@roche.com
www.roche.com.ar

>>> Siemens Healthineers
Julián Segundo Agüero N° 2830 (1605)
Munro, Buenos Aires
Tel.: +54 11 5432 6000
siemenshealthineers.ar.team@siemens-healthineers.com
Web: siemens-healthineers.com/ar/
Twitter: @SiemensHealthES

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

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
ETC Internacional S.A.

Bacteriología

Abbott Rapid Diagnostics
Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Biodiagnostico S.A.
Britania S.A.
ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL

Biología Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.
Tecnolab s.a.

Biología Molecular

Abbott Rapid Diagnostics
Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
ETC Internacional S.A.
Laboratorios Bacon S.A.I.C.
Montebio S.R.L.
Siemens Healtcare
Tecnolab s.a.
Cromoion SRL

Birología

B.G Analizadores S.A

Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
B.G Analizadores S.A

Clínica General

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
Biodiagnostico S.A.
JS Medicina Electrónica SRL
Montebio S.R.L.
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healtcare
Cromoion SRL

Cultivo Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
ETC Internacional S.A.

Endocrinología

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biodiagnóstico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Laboratorios Bacon S.A.I.C.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healtcare
Cromoion SRL

Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Montebio S.R.L.
Tecnolab s.a.

Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

Hematología

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
ETC Internacional S.A.
Gematec S.R.L.
Instrumental Bioquímico S.A.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healtcare
Tecnolab s.a.

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
B.G Analizadores S.A
Cromoion SRL

Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healtcare
Tecnolab s.a.
Cromoion SRL

Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Siemens Healtcare
Tecnolab s.a.
Cromoion SRL

Micología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
Biodiagnostico S.A.

Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Cromoion SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healtcare

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

Agitadores

BIOARS S.A.

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Laboratorios Bacon

Roche Diagnostics Argentina

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healtcare

Balanzas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Centrífugas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Citómetros

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

ECLIA

Roche Diagnostics Argentina

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healtcare

Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

Avan Tecnologias 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)

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

Stamboulian Laboratorio

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en 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)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healtcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Quimioliminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healtcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healtcare

Tecnolab s.a.
Cromoion SRL

RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

Servicio Técnico

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

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

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BG. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healtcare

Cromoion SRL

¡CHAU PAPEL!

Revista Bioanálisis se suma al cuidado del medio ambiente.
Sé parte de nuestra huella ecológica,
disfrutá la Revista desde cualquier plataforma digital.

Empezá a generar el cambio.

Revista bioanálisis

www.revistabioanalisis.com

BUSCA NUEVOS CLIENTES
POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

PARA MÁS INFO

261 681-6777

ventas@revistabioanalisis.com

www.revistabioanalisis.com

Revista bioanálisis

www.revistabioanalisis.com