

Revista

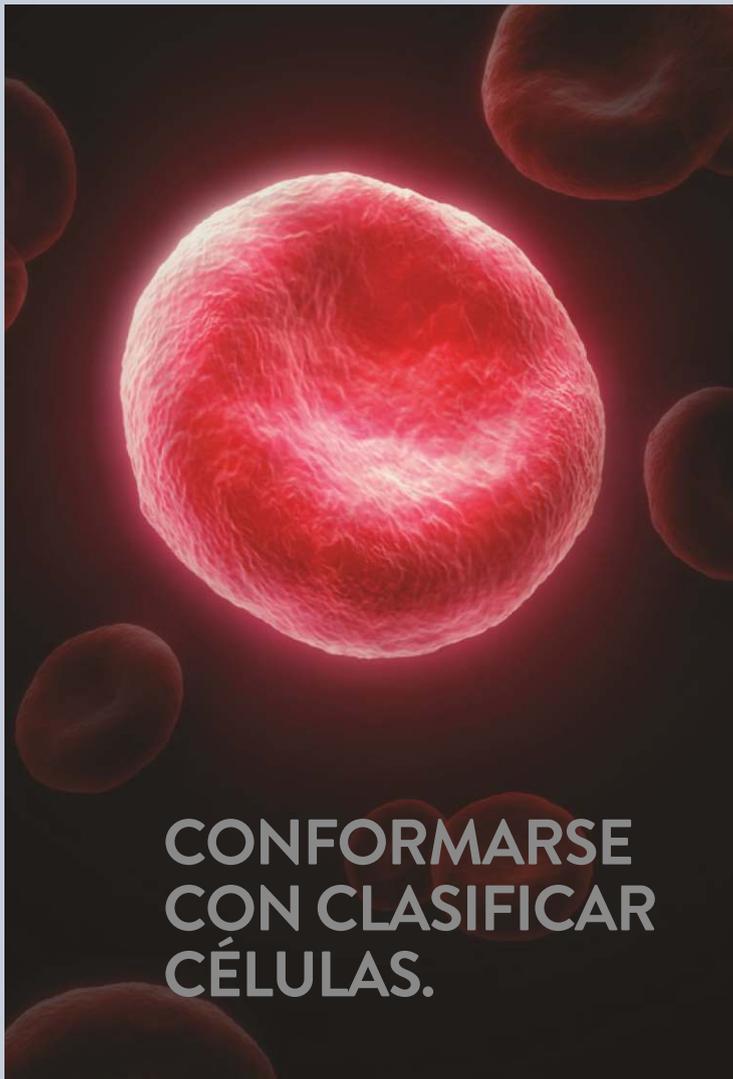
bi**an**álisis

Año 14 - Número 84
Noviembre - Diciembre 2018

www.revistabioanalysis.com

**Albuminuria:
consideraciones preanalíticas y analíticas**





CONFORMARSE
CON CLASIFICAR
CÉLULAS.



O VER LA
INSPIRACIÓN
EN ACCIÓN.

Simplemente con un proveedor, su diagnóstico no podrá entregar más que resultados de examen. En Abbott Diagnostics, le ayudamos a cumplir con los compromisos clínicos y financieros que ha realizado a toda su institución. Analizamos todo el sistema hospitalario desde la recepción de la muestra hasta los resultados clínicos de los pacientes – conduciendo a la toma de decisiones médicas y económicas más inteligentes a través de la continuidad de la atención. Por eso, esta es una elección que puede transformar las decisiones que Usted toma con cada médico y cada paciente en su institución.

CHOOSE TRANSFORMATION

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. Butty 240 P.12

011-5776-7200

CORE LAB TRANSFUSION MOLECULAR POINT OF CARE INFORMATICS

Abbott



BIENVENIDOS
AL FUTURO
DE LAS
PROTEINAS
ESPECIALES



Cadenas Livianas Libres en suero, orina y LCR
Cadenas Pesadas
Inmunoglobulinas en suero y LCR
Subclases de Inmunoglobulina G y A
ASTO, PCR, Factor Reumatoideo
Complementos: C1 inhibidor, CH50, C2, C3c, C4

Proteínas Especiales
Transferrina, Beta-2 microglobulina en suero y orina
Alfa-2 macroglobulina, Alfa-1 glicoprotina ácida, Albúmina
Cistancia C, Transferrina, Apo A1, Apo B, Microalbúmina,
Prealbúmina, Lipoproteína (a), Alfa-1 antitripsina
Ceruloplasmina, Haptoglobina

Editorial

La bioquímica es un área muy dinámica que avanza a la par de los nuevos descubrimientos en la biomedicina, la biología celular y molecular. En esta nueva edición encontrarán artículos que resaltan la importancia de estos campos necesarios para el avance de la bioquímica como son: la importancia de las consideraciones necesarias tanto preanalíticas como analíticas para la determinación de albuminuria, la estandarización de éste método es fundamental para fortalecer este parámetro como indicador precoz de daño renal y riesgo cardiovascular, la determinación de los niveles de estradiol y su relación con género, edad, presión arterial, lípidos plasmáticos y polimorfismo del receptor de estrógenos, la evaluación del potencial genotóxico del glifosato por medio de dos ensayos bioquímicos, un estudio multicéntrico donde analizan la supervivencia a corto y largo plazo después de un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea y los factores pronósticos asociados, la relación entre los niveles séricos de adiponectina y factores de riesgo cardiovascular en adultos normopeso, con sobrepeso u obesidad y por último laboratorio MANLAB nos muestra la prevalencia de mutaciones de resistencia a NNRTI en pacientes infectados por VIH-1 en distintas poblaciones.

Esperamos en esta nueva edición remitirles información que los ayude al buen desempeño de nuestra profesión.

Dr. Gerardo De Blas
Director de Contenidos
gdeblas@revistabioanalisis.com

Sumario



Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas

La albuminuria o albúmina urinaria (AU) es junto con el índice de filtración glomerular, la base para el diagnóstico, evaluación y estadificación de la enfermedad renal crónica (ERC). Este analito tiene una elevada variabilidad biológica y múltiples condiciones que pueden afectar su determinación e invalidar la prueba. En el siguiente trabajo les presentamos las consideraciones preanalíticas y analíticas para su determinación. La estandarización del método es fundamental para el fortalecimiento de este parámetro como indicador precoz de daño renal y riesgo cardiovascular.



Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a Rilpivirina (RPV) en muestras clínicas en Argentina

La Rilpivirina es un NNRTI (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa) de segunda generación que está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos. En el siguiente trabajo laboratorio MANLAB nos muestra la prevalencia de mutaciones de resistencia a NNRTI en pacientes infectados por VIH-1 incluyendo población sin historia previa de tratamiento antirretroviral, con tratamiento previo con NNRTIs de primera generación y en individuos con fracaso terapéutico.



Niveles de estradiol en niños y jóvenes y su relación con género, edad, presión arterial, lípidos plasmáticos y polimorfismo XbaI del receptor de estrógenos

Las hormonas esteroides desempeñan un papel importante en la fisiología normal y patológica del organismo humano. A través de sus receptores y las variaciones genéticas influyen sobre el metabolismo de los lípidos y la presión arterial, entre otras funciones. Hay evidencia que muestra que el impacto de los estrógenos va más allá de las gónadas y se extiende a la fisiología del sistema cardiovascular, esquelético, óseo, nervioso...

Además...

Pág. 55: Siemens Healthineers presentó una solución innovadora para los laboratorios de análisis clínicos que llega a la Argentina.

Pág. 56: Diagnóstico en la era digital: Mejorando la atención del paciente.

Pág. 58: Agenda de Cursos y Congresos.

Pág. 62: Bioagenda de Empresas por rubro.



Evaluación de daño al ADN en leucocitos de sangre periférica humana expuestos al Herbicida Glifosato

Argentina es el principal exportador mundial de aceite y harina de soja, y el tercer proveedor mundial de la oleaginosa en grano. La superficie total cultivada con soja creció alrededor del 50 % en los últimos 30 años. Sumado a este incremento se ha producido un crecimiento importante en los volúmenes de plaguicidas empleados, especialmente del herbicida glifosato. Uno de los problemas del empleo de plaguicidas es el posible impacto sobre las poblaciones humanas expuestas directa o indirectamente...

Factores pronósticos de mortalidad en la cirrosis hepática tras un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. Estudio multicéntrico

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección espontánea del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática o fallo hepático fulminante y ascitis. La translocación bacteriana es el mecanismo patogénico clave para el desarrollo de la PBE, en ella las bacterias de la flora intestinal, sobre todo gérmenes gram negativos, difunden a los ganglios mesentéricos y de aquí al líquido ascítico o a la circulación sistémica...

Reactividad cruzada de una prueba de tamizaje para Enfermedad Celíaca con otros autoanticuerpos*

La enfermedad celíaca es un desorden autoinmune inducido por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Es una enteropatía que afecta principalmente al intestino delgado proximal y se produce por intolerancia a la gliadina, una proteína presente en cereales, principalmente en el trigo. En el siguiente trabajo les presentamos un estudio sobre la presencia de reactividad cruzada de la prueba de tamizaje htTG/DGP para enfermedad celíaca...

Experimenta el poder de **Atellica Solution**



¡Ahora
disponible!

Atellica® Solution: Analizador de inmunoensayo y química clínica flexible, escalable y automatizado que permite tener mayor control y simplicidad para obtener mejores resultados.



Su sistema de transporte de muestras magnético y bidireccional es **10 veces más rápido** que los convencionales



Un nuevo estándar en el manejo de las muestras que aporta **independencia en el control** de cada una de ellas



Un analizador de inmunoensayo que realiza hasta **440 pruebas cada hora**†. Es el sistema más productivo de la industria por metro cuadrado‡



Su flexibilidad sin precedentes permite más de **300 configuraciones**, incluyendo sistemas en forma de L y U

† En función de la configuración de los test.

‡ Versus compañías líderes en el sector de In vitro.

Atellica is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

A91DX-9564-A2-4A00 · © Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2018



Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas

 16 min.



La albuminuria o albúmina urinaria (AU) es junto con el índice de filtración glomerular, la base para el diagnóstico, evaluación y estadificación de la enfermedad renal crónica (ERC). Este analito tiene una elevada variabilidad biológica y múltiples condiciones que pueden afectar su determinación e invalidar la prueba. En el siguiente trabajo les presentamos las consideraciones preanalíticas y analíticas para su determinación. La estandarización del método es fundamental para el fortalecimiento de este parámetro como indicador precoz de daño renal y riesgo cardiovascular.



Silvia Fabiana Benozzi^{1a},
Graciela Laura Pennacchiotti^{2a}

¹ Magíster en Bioquímica.

² Doctor en Bioquímica.

^a Cátedra de Bioquímica Clínica I, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670. Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:

Dra. GRACIELA PENNACCHIOTTI
Universidad Nacional del Sur San Juan 670.
BAHÍA BLANCA. Argentina

E-mail: grapen@uns.edu.ar



Resumen

La albuminuria (AU) se define como el incremento subclínico y persistente de la excreción urinaria de albúmina. Los valores que definen esta condición son mayores a 30 mg AU/g creatinuria. La AU es un marcador de daño renal, de progresión de enfermedad renal y de riesgo cardiovascular. Este analito tiene una elevada variabilidad biológica y múltiples condiciones pueden afectar su determinación e invalidar la prueba: esto justifica la necesidad de obtener 2 de 3 muestras positivas en un período de 3 a 6 meses para confirmar la presencia de AU. La primera orina de la mañana es el espécimen más adecuado para la pesquisa de AU y su monitorización, expresando los resultados como la relación AU/creatinuria (RAC) (mg/mmol, mg/g). El valor de creatinuria en el denominador de la RAC depende de la masa muscular del individuo y puede subestimar o sobreestimar el valor de albúmina urinaria, por ello este aspecto se encuentra en revisión. La orina recién emitida es la mejor muestra para medir este analito, pero se puede conservar en heladera una semana o a -80 °C durante más tiempo. Los inmunoensayos son los métodos más utilizados para medir albuminuria, aunque la falta de estandarización, proceso en desarrollo, es hoy una importante fuente de sesgo entre los diferentes métodos. Es imprescindible la mejora analítica y el consenso respecto del error total e imprecisión para optimizar la medición de este analito.

Palabra clave: Albuminuria; Relación albú-

mina/creatinina en orina; Enfermedad renal; Riesgo cardiovascular.

Introducción

La albuminuria o albúmina urinaria (AU) (ex microalbuminuria) es actualmente, junto con el índice de filtración glomerular, la base para el diagnóstico, evaluación y estadificación de la enfermedad renal crónica (ERC) (1-4). Tradicionalmente considerada precursor de la nefropatía diabética, es también un signo de "daño sistémico" más allá de la lesión renal, pues es un marcador independiente de riesgo cardiovascular global (disfunción endotelial, remodelado arterial) (4,5).

La AU se define como el incremento subclínico y persistente de la excreción de albúmina en orina, cuyos valores se encuentran por encima del rango normal pero por debajo del umbral de detección de las tiras reactivas para proteinuria (6). Los valores que definen esta condición se observan en la Tabla I y son los adoptados en el Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica elaborado en Argentina (7). Las guías K/DOQI sugieren valores límites de 17 mg/g en hombres y 25 mg/g en mujeres, en virtud de las diferencias en la masa muscular (1). Sin embargo, se ha observado que concentraciones menores podrían tener relevancia clínica (8) por lo cual los valores de corte se encuentran actualmente en revisión (9,10).

Consideraciones preanalíticas

Las consideraciones preanalíticas tienen un alto impacto en la determinación de

AU y, por lo tanto, en el resultado de la misma.

Una de las limitaciones más relevantes en la evaluación de este analito radica en su elevada variabilidad intraindividual, que es mayor al 40% (11). Esto justifica la necesidad de obtener 2 valores elevados de AU en 3 muestras obtenidas durante un período de 3 a 6 meses para poder confirmar su presencia (4).



Tabla I. Valores de albuminuria.

Valores de albuminuria			
Óptimo	Normal alto	Alto	Muy alto
10 mg/g	10-29 mg/g	30-299 mg/g	≥ 300 mg/g

Factores que afectan la medición de albúmina urinaria

Existen condiciones que afectan la medición de AU y estas deben ser del conocimiento tanto del bioquímico como del médico (Tabla II) (12). Las mismas deben ser consideradas tanto en el momento de dar

indicaciones al paciente para la recolección de la muestra, con el fin de que la orina remitida al laboratorio cumpla con los requerimientos preanalíticos adecuados, como en el momento de la interpretación de los resultados.

Diversos factores pueden afectar la concentración de AU, ellos son: el tipo de muestra empleada para el análisis, el material del recipiente de recolección (absorción de la albúmina al plástico), temperatura de almacenamiento, turbiedad de la muestra (13).

Muestra

La determinación de AU depende de una adecuada técnica de recolección de la muestra y de su procesamiento inmediato.

La excreción de AU es variable a lo largo del día y depende de factores como el estrés, el grado de hidratación, la actividad física o la ingesta proteica. Esto ha llevado a considerar a la orina de 24 horas como la

muestra de referencia para su medición, el *gold standard* (5). Sin embargo, la dificultad que representa para los pacientes juntar esta orina y los errores asociados a su recolección, con frecuencia incompleta, han generado la necesidad de buscar muestras alternativas para medir la excreción urinaria de albúmina.



Tabla II. Condiciones que afectan la determinación de albúmina urinaria.

Condiciones que afectan la determinación de albúmina urinaria
Actividad física intensa
Hora del día
Posición vertical (proteinuria ortostática)
Sobrecarga salina o proteica
Estado de ayuno
Estado de hidratación
Estados inflamatorios
Síndrome febril agudo
Insuficiencia cardíaca congestiva
Mal control glucémico
Presión arterial descontrolada
Consumo excesivo de alcohol
Condiciones que aumentan la permeabilidad vascular (ej. septicemia)
Hematuria
Contaminación de orina con flujo vaginal o secreción uretral
Infección urinaria sintomática



Análisis Multidisciplinarios de Alta Complejidad de Bahía Blanca para todo el país

- Clínico Humano
- Bromatológico
- Veterinario
- Agronómico
- Bioanalítica
- Industrial y Medio Ambiente



En este contexto se han propuesto como muestras opcionales, la primera orina de la mañana u orinas aleatorias o aisladas. En ambos casos los resultados deben expresarse referidos a la concentración de creatinina en orina, con el fin de eliminar las variaciones en función del grado de hidratación. Surge así la relación AU/creatininuria (RAC) (14). Dicha relación proporciona una estimación precisa de la excreción urinaria de albúmina que no es afectada por el estado de hidratación del paciente. Múltiples estudios han demostrado que la RAC en primera orina de la mañana es el espécimen más adecuado para la pesquisa de AU y su monitorización. Dado que la primera orina de la mañana está menos influenciada por el estado de hidratación y por la actividad física, posee menor variabilidad biológica y tiene buena correlación con la excreción de albúmina en 24 horas, es en la actualidad la muestra recomendada (5). Asimismo, existe evidencia de que la RAC tiene mejor poder predictivo de eventos renales adversos que otras muestras de proteinuria tales como: AU en orina de 24 horas, proteinuria en orina de 24 horas y proteinuria en primera orina de la mañana (15). Un estudio realizado en la población general demostró que de todos los sujetos que presentaron AU en una muestra de orina aleatoria, so el 43,5% confirmó esta condición en la primera orina de la mañana; la muestra de orina aleatoria podría sobreestimar la AU (16).

Las guías K/DOQI recomiendan la determinación de la RAC para el diagnóstico y seguimiento del paciente adulto, porque es el biomarcador más sensible para la detección de nefropatía incipiente y ha sido más validado que la proteinuria en enfermedad glomerular, diabetes e hipertensión (1).

Otro aspecto a tener en cuenta es la presencia de creatininuria en el denominador de la RAC. Si se tiene en cuenta que la creatininuria depende de la masa muscular, y que la misma se ve alterada en mujeres, ancianos, amputados, individuos musculosos, etc., es obvio que en estos casos se podría subestimar o sobreestimar el valor de AU. Algunos investigadores proponen estimar la proporción de albúmina excretada mediante una fórmula que incluye la RAC y la creatininuria estimada. Este último parámetro podría calcularse mediante fórmulas que incluyen datos de edad, sexo, raza y algunas de

ellas, el peso del individuo (17,18).

El momento óptimo para la recolección de la muestra de orina es la mañana temprano. Todas las recolecciones deben realizarse en el mismo momento del día para minimizar la variación.

El paciente no debe haber ingerido ningún alimento en las dos horas previas, pero debe estar bien hidratado (sin reducción del volumen) (19).

Conservación de la muestra

La AU debería medirse en muestra de orina fresca (20). Si es necesario conservar dicho espécimen es posible refrigerarlo durante 7 días entre 2-8 °C pues tanto la albúmina como la creatinina urinarias son estables (21-23). También se puede congelar a -70 °C pero no a -20 °C, ya que a esta temperatura se produce disminución de la concentración de albúmina como consecuencia de la fragmentación que sufre la molécula (24-26).

La descongelación se debe realizar a temperatura ambiente y la muestra debe ser homogeneizada con la finalidad de disolver los precipitados que hayan podido formarse (en caso de presentar turbidez es recomendable centrifugar el espécimen) (27).

Si fuera necesario realizar la recolección de orina de 24 horas, esta debe mantenerse refrigerada, sin necesidad del uso de conservantes.

Consideraciones analíticas

La medición de AU es compleja pues la albúmina se presenta en la orina de formas muy variadas y heterogéneas; su exposición a diferentes rangos de pH y de fuerza iónica producen múltiples cambios en su estructura. Asimismo, la fragmentación proteolítica de la albúmina que ocurre tanto en el plasma como en los túbulos renales y la presencia de diferentes analitos, iones, péptidos, hormonas y drogas, que se unen a la molécula, afectan su configuración molecular (5,28).

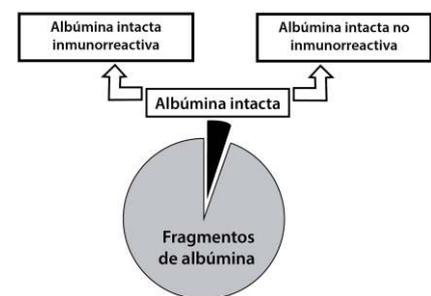
En definitiva, la albúmina en orina se puede encontrar fragmentada o en forma de monómeros, dímeros, polímeros o

modificada. De manera interesante se observa que más del 99% de AU está degradada en fragmentos con un peso molecular <10 kD, siendo la excreción de albúmina intacta menor a 1% (29).

Algunos autores sostienen que parte de la albúmina intacta presente en la orina es no inmunorreactiva (Figura 1). La naturaleza de esta molécula podría atribuirse a cambios en los epitopes producidos como consecuencia del proceso de proteólisis incompleta en la vía de fragmentación lisosomal que se lleva a cabo en las células tubulares, lo que impediría su reconocimiento por los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos. La presencia en orina de albúmina intacta no inmunorreactiva, se ha demostrado en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, que son justamente quienes presentan afectación en el proceso de fragmentación lisosomal aún en etapas tempranas de la nefropatía diabética (30-32). Un hecho interesante en estos pacientes es que la aparición de esta albúmina intacta no inmunorreactiva se anticiparía a la aparición de albúmina inmunorreactiva entre 3,9 y 2,4 años según el tipo de diabetes 1 y 2, respectivamente (31).



Figura 1. Formas moleculares de albúmina urinaria. Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas.



Los métodos de diagnóstico *in vitro* disponibles para medir AU pueden clasificarse en: semicuantitativos (tiras reactivas) y cuantitativos (inmunonefelometría, inmunoturbidimetría, radioinmunoensayos, ELISA, cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), electroforesis en un *chip*, cromatografía líquida espectrometría de masa en



PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

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

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

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



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

Centro de Atención Telefónica
2206-6000

www.stamboulian.com.ar

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

tandem (LC-MS) (33). Estos métodos analíticos difieren en su capacidad de medir las diferentes formas moleculares de albúmina presentes en la orina.

Los métodos semicuantitativos utilizan diferentes principios metodológicos. La reacción depende de la concentración de albúmina, y del volumen de orina, por lo que el grado de AU se subestima en las orinas diluidas y se sobreestima en aquellas muy concentradas. Aunque la medición cualitativa por tiras reactivas es rápida y fácil de realizar, las tasas de falsos positivos y falsos negativos limitan su utilidad. Por otra parte, están sujetas a interferencias, son operador dependiente, presentan una elevada variabilidad entre los fabricantes y difieren entre sí en sensibilidad y especificidad (34).

Aunque el uso de tiras reactivas para AU podría disminuir los costos de la prueba, su empleo podría subdiagnosticar a la mayoría de los pacientes con AU o aumentar el número de pacientes que deberían repetir la prueba (34).

Los inmunoensayos turbidimétricos o nefelométricos son los métodos analíticos de uso habitual en la práctica clínica (35). En España, se ha informado que el 87,8% de los laboratorios inscriptos en un programa de control de calidad externo determinan la albúmina en orina mediante métodos turbidimétricos y 12,1% utilizan métodos nefelométricos. Los coeficientes de variación que se han registrado oscilan entre 5,4 y 10,0% para los métodos turbidimétricos y 6,8 y 15,5% para los métodos nefelométricos, para un intervalo de concentraciones entre 260 y 970 mg/L (6), respectivamente. Sus límites de detección de albuminuria varían entre 2 y 10 mg/L (36).

Los inmunoensayos detectan albúmina urinaria intacta inmunorreactiva, fragmentos de albúmina >12KD, agregados de polímeros de albúmina y algunas formas modificadas (35). Los anticuerpos empleados pueden ser monoclonales o policlonales con distinta sensibilidad para la detección de formas anómalas o de fragmentos de albúmina presentes en la orina (6). Los métodos que utilizan anticuerpos policlonales poseen mayor sensibilidad que los monoclonales (31).

Bagnoux AS, *et al.* realizaron la comparación de 5 ensayos inmunoturbidimétricos y concluyeron que los mismos tuvieron una imprecisión aceptable (CV<6%), sin embargo, no fueron estrictamente equivalentes. Las diferencias observadas se atribuyeron en gran parte a la falta de armonización del ensayo, a la implementación del método, a la fuente de anticuerpos, y al proceso de calibración (37).

Los inmunoensayos son influenciados por los epitopes reconocidos por el anticuerpo y la reactividad con las formas modificadas de albúmina presentes en la muestra de orina (31). Los anticuerpos policlonales podrían reaccionar con formas modificadas y fragmentadas de albúmina mientras que los monoclonales son más sensibles a las modificaciones estructurales de albúmina (39). El *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP) y los grupos de trabajo de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) recomiendan el uso de inmunoensayos con sueros policlonales, ya que reaccionan con formas modificadas de albúmina (13).

Altas concentraciones de antígeno pueden causar un efecto *hook*, lo que resulta en concentraciones falsamente bajas (38), consideración analítica muy importante a tener en cuenta.

La cuantificación de AU por HPLC arroja valores superiores a los que se obtienen por los métodos inmunológicos. Esto podría atribuirse a que el método HPLC detecta albúmina intacta inmunorreactiva y no inmunorreactiva (32); sin embargo, algunos autores sostienen que esta sobreestimación en la medición de AU se debe a que la albúmina no se puede separar de otras proteínas presentes en la orina. Se estima que 20-30% del pico de albúmina observado en la cromatografía, se debe a la presencia de proteínas que coeluyen junto con la albúmina. A esta metodología se le cuestiona la especificidad (40).

Tanto los métodos inmunológicos como la HPLC son incapaces de medir fragmentos de albúmina <10 KD (35).

La comparación de los métodos inmunológicos y HPLC *versus* el método LC-

MS, demostró que HPLC sobreestima la AU (41).

Recientemente se publicaron los resultados de un trabajo de comparación de 17 métodos comerciales para la medición de AU con cromatografía líquida dilución isotópica espectrometría de masa (IDMS), postulado como método de referencia para la medición de AU. Algunos procedimientos de medición de rutina exhibieron sesgos relativamente pequeños en comparación con el procedimiento de IDMS, sin embargo, en la mayoría de ellos, los sesgos fueron importantes y variables con la concentración (-35% a 34%). El *bias* fue la principal fuente de discrepancia entre los métodos de medición de rutina (42).

Las diferencias observadas entre los resultados obtenidos de distintos laboratorios difieren en virtud de múltiples factores que afectan la medición de AU; entre otros, la inexistencia de un procedimiento analítico de referencia y de un material de referencia internacional; la presencia de diferentes formas moleculares de la albúmina en orina, tanto en la muestra como en los calibradores (moléculas modificadas, fragmentadas, glicosiladas, formas diméricas, polímeros), la existencia de albúmina no reactiva a los anticuerpos, la unión inespecífica de la albúmina a los tubos utilizados para la recolección del espécimen y los fenómenos de polimerización y fragmentación que se producen durante su almacenamiento y en los procesos de congelación y descongelación de las muestras (6).

La mayoría de los fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* declaran que el valor asignado a sus calibradores es trazable al material de referencia que se utiliza para la calibración de la albúmina en suero. Existen diferencias entre los fabricantes en cuanto a los protocolos de preparación del calibrador, diluyente utilizado, factor de dilución, matriz de suero u orina, etc. (6).

La falta de estandarización de la prueba es un inconveniente para lograr valores reproducibles entre los distintos equipos comerciales de rutina.

En la actualidad, no hay objetivos

analíticos de consenso para el error total, sesgo o imprecisión de las mediciones de albúmina en orina (42).

El Grupo de Trabajo de Laboratorio del *National Kidney Disease Education Program* y el de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* están llevando a cabo las tareas vinculadas con la estandarización de AU, un proceso que se encuentra en etapas avanzadas y que permitirá a los fabricantes de equipos comerciales realizar mejoras en los procedimientos de medición(10), lo que redundará en la obtención de resultados precisos y confiables para los pacientes.

En conclusión, la AU, muy solicitada en los laboratorios de análisis clínicos, es un parámetro de gran utilidad tanto para el estudio de la enfermedad renal incipiente como para la evaluación del riesgo cardiovascular. El bioquímico debe conocer qué condiciones preanalíticas afectan su resultado, para dar indicaciones adecuadas al paciente y proceder correctamente con el

manejo de la muestra hasta su medición. Por otra parte, es importante conocer que existen diferentes formas moleculares de AU, que serán detectadas o no según el método y que inciden en la interpretación de los resultados. La estandarización del método y armonización entre laboratorios serán los pilares fundamentales para el fortalecimiento de este parámetro como indicador precoz de daño renal y riesgo cardiovascular.



Referencias bibliográficas

1. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 Suppl 1: S1-266.

2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care London: Royal College of Physicians; 2008.

3. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: S6-308.

4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, *et al.* Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria* 2014; 46 (9): 501-19.

5. Stephen R, Jolly SE, Nally JV, Navaneethan SD. Albuminuria: when urine predicts kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2014; 81 (1): 41-50.

6. Montañés Bermudez R, Gracia García S, Perez Surribas D, Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011; 31: 1-16.

7. Alegre JR, Alies A, Angerosa M, Bianchi ME, Dorado E, Etchegoyen MC, *et al.* Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (3): 613-25.

MicroScan



Microbiología Automatizada

Identificación y Sensibilidad

Microscan responde a las necesidades de atención eficaz de los pacientes mediante resultados automatizados rápidos de ID/AST sin reducir la exactitud.



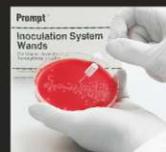
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus



autoSCAN4



Selección de colonias con PROMPT

Estandarización de inóculos sin pérdida de tiempo por turbidez gracias al sistema de inoculación PROMPT™.



Preparación de inóculos con PROMPT

La estabilidad del inóculo de hasta cuatro horas flexibiliza el flujo de trabajo.



Inoculación de panel con RENOK

La inoculación simultánea de los 96 pocillos del panel simplifica el flujo de trabajo.

Sistemas MicroScan

La línea se completa con múltiples opciones de paneles que han sido adaptados a la epidemiología local, de tipo Combo (ID/AST), solo CIM y solo identificación. También Paneles para identificación de levaduras, anaerobios y fastidiosos y Paneles especiales para sensibilidad de Microorganismos exigentes.

LabPro Software Suite

La mejora de la gestión de datos con el conjunto de aplicaciones de LabPro promueve la eficacia en el laboratorio al agilizar al flujo de trabajo y facilitar el acceso a la información del paciente. LabPro Manager, LabPro Alert y LabPro Connect en forma conjunta, le ayudan a estandarizar y consolidar las pruebas, adaptar la creación versátil de informes de resultados y aumentar su capacidad para identificar la emergencia de nuevas resistencias.



Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

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

8. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, *et al.* Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–75.
9. Zoccali C, Mallamaci F. Albuminuria in the Normal Range. *J Am Coll Cardiol* 2013; 15: 1634-6.
10. Miller G, Narva A, Bachaman L, Eckfeldt J, Beasley-Green A, Lieske J, *et al.* Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Workshop on Urine Albumin (UA) Standardization National, February 2015. Fecha de acceso 31 de marzo de 2015.
11. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, *et al.* Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-4.
12. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, *et al.* Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18 (4): 572-8.
13. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ *et al.* National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24–38.
14. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67 (6): 2089-100.
15. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, *et al.* Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(8): 1355-60.
16. Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C, Lacher DA, Eberhardt MS, Burrows NR, *et al.* Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Clin Chem* 2013; 59: 675–83.
17. Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, El Nahas M, Ellam T. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis.* 2014 Mar; 63 (3): 405-14.
18. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *Am J Kidney Dis* 2014 Mar; 63 (3): 415-21.
19. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS *et al.* Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 2011 Jun; 34 (6): e61–e99.
20. Brinkman JW, De ZD, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Kema IP, De Jong PE, *et al.* Apparent loss of urinary albumin during long term frozen storage: HPLC vs immunonephelometry. *Clin Chem* 2007; 53: 1520-26.
21. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, de Jong PE, de Zeeuw D. Evaluation of measures of urinary albumin excretion. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 725-7.
22. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (5): 1004-10.
23. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Bakker SJ, de Zeeuw D, *et al.* The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl* 2005; 94: S28-35.
24. Brinkman JW, De ZD, Duker JJ, Gansevoort RT, Kema IP, Hillege HL, *et al.* Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. *Clin Chem* 2005; 51: 2181-3.
25. Brinkman JW, Heerspink HL, De ZD, Gansevoort RT, Bakker SJ. Urinary pH affects albumin concentrations after prolonged frozen storage. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3670.
26. Brinkman JW, De ZD, Gansevoort RT, Duker JJ, Kema IP, De Jong PE, *et al.* Prolonged frozen storage of urine reduces the value of albuminuria for mortality prediction. *Clin Chem* 2007; 53: 153-4.
27. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev* 2011; 32 (2): 97–102.
28. Peters T Jr, ed. *All About Albumin: Biochemistry Genetics and Medical Applications.* San Diego: Academic Press; 1996. p. 432.
29. Weyer K, Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Generation of urinary albumin fragments does not require proximal tubular uptake. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (4): 591–6.
30. Greive KA, Balazs ND, Comper WD. Protein fragments in urine have been considerably underestimated by various protein assays. *Clin Chem* 2001; 47: 1717–9.
31. Comper WD, Osicka TM, Jerums G: High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 336–42.
32. Speeckaert MM, Speeckaert R, Van De Voorde L, Delanghe JR. Immunochemically unreactive albumin in urine: fiction or reality? *Crit Rev Clin Lab Sciences* 2011; 48 (2): 87-96.
33. Seegmiller JC, Sviridov D, Larson TS, Borland TM, Hortin GL, Lieske JC. Comparison of urinary albumin quantification by immunoturbidimetry, Competitive immunoassay, and protein-cleavage Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem* 2009; 55: 11.
34. Nagrebetsky A, Jin J, Stevens R, James T, Adler A, Park P, *et al.* Diagnostic accuracy of urine dipstick testing in screening for microalbuminuria in type 2 diabetes: a cohort study in primary care. *Family Practice* 2013; 30: 142–52.
35. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Supplement 1): S79-S83.
36. Comper WD, Osicka TM, Clark M, Mac Isaac RJ, Jerums G. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int* 2004; 65 : 1850–5.
37. Bargnoux AS, Barrot A, Fesler P, Kuster N, Badiou S, Dupuy A M. Evaluation of five immunoturbidimetric assays for urinary albumin quantification and their impact on albuminuria categorization. *Clin Biochem* 2014; 47: 250–3.
38. Yaguo Ide LE, Akani NA. Microalbuminuria: It's Significance, risk factors and methods of detection. *Nigerian Health J* 2011; 11(1): 1-7.
39. Sviridov D, Drake SK, Hortin GL. Reactivity of urinary albumin (microalbumin) assays with fragmented or modified albumin. *Clin Chem* 2008; 54: 61–8.
40. Sviridov D, Meilinger B, Drake SK, Hoehn GT, Hortin GL. Coelution of other proteins with albumin during size-exclusion HPLC: Implications for analysis of urinary albumin. *Clin Chem* 2006; 52: 3389–97.
41. Shaikh A, Seegmiller JC, Borland TM, Burns BE, Ladwig PM, Singh RJ, *et al.* Comparison between immunoturbidimetry, size-exclusion chromatography, and LC-MS to quantify urinary albumin. *Clin Chem* 2008; 54 (9): 1504–10.
42. Bachmann LM, Nilsson G, Bruns DE, McQueen MJ, Lieske JC, Zakowski JJ, *et al.* State of the art for measurement of urine albumin: Comparison of routine measurement procedures to isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2014; 60: 471-80.



PRECISIÓN

clave para lograr resultados.

ANÁLISIS GENÉTICOS, MEDICINA DE PRECISIÓN.

El desafío de la medicina actual es brindar diagnósticos precisos e individualizados.

LabMedicina ofrece estudios de diagnóstico molecular que permiten identificar y actuar ante numerosas enfermedades de origen genético.

EL SABER, ES PREVENCIÓN.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

www.labmedicina.com



CALIDAD ACREDITADA ISO15189

Alcances de acreditación en www.oaa.org.ar



 12 min.



La Rilpivirina es un NNRTI (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa) de segunda generación que está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos. En el siguiente trabajo Laboratorio MANLAB nos muestra la prevalencia de mutaciones de resistencia a NNRTI en pacientes infectados por VIH-1 incluyendo población sin historia previa de tratamiento antirretroviral, con tratamiento previo con NNRTIs de primera generación y en individuos con fracaso terapéutico.



García, María Gabriela¹
García Di Marco, María Florencia²
Pirola, Daniel Alberto³

**Area de Infectología Molecular
Laboratorio MANLAB
Buenos Aires. Argentina**

Bióloga. Gerencia de Infectología molecular y Filiaciones. Laboratorio MANLAB.

² Bioquímica. Infectología molecular y Filiaciones. Laboratorio MANLAB.

³ Bioquímico. Asesor de Infectología. Laboratorio MANLAB.

E-mail: gabriela.garcia@manlab.com.ar



Resumen

La Rilpivirina (RPV) es un NNRTI (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa) de segunda generación que se administra en combinación con otros antirretrovirales. Se han reportado mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a RPV: L100I, K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188L, G190A/S/E, H221Y, F227C y M230I/L. La prevalencia de RMA fue analizada en 400 muestras clínicas por técnicas de secuenciación poblacional. Los resultados mostraron que 31 poseían mutaciones asociadas a alto nivel de resistencia, 46 a moderado nivel de resistencia y 45 a bajo nivel. La mutación que apareció más frecuentemente fue Y181C (24/400) seguida por G190A (21/400). En 43 muestras se observó más de una mutación de resistencia.

La prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a RPV indica la necesidad de evaluar individualmente a cada paciente antes de introducir RPV en su tratamiento y de realizar una vigilancia activa de la resistencia en la población de infectados por VIH-1.

Introducción

La Rilpivirina (RPV) es un NNRTI (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa) de segunda generación que está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos, administrándose una única dosis diaria de 25 mg.

En el mercado local la droga se encuentra disponible integrando co-formulaciones con Emtricitabina y Tenofovir (FTC y TDF) en regímenes de 1 dosis diaria. En otros países también está disponible en combinación con Dolutegravir (DTG).

Su actividad *in vitro* contra cepas de VIH resistentes a NNRTIs parece ser similar a la de la Etravirina (ETV), otro NNRTI de segunda generación pero superior a los NNRTIs de primera generación, Nevirapina (NVP) y Efavirenz (EFV).

La RPV conserva su actividad frente a variantes virales portadoras de mutaciones asociadas a resistencia a NNRTIs de primera generación, tales como K130N (1). Al ser un NNRTI del grupo de las diarilpirimidinas posee cierta flexibilidad estructural que posibilita su unión al bolsillo NNRTI en varias conformaciones y por este motivo es relativamente adaptable a mutaciones en la retrotranscriptasa de VIH-1 (2). Otras ventajas de la RPV son su mejor tolerabilidad y menor número de efectos adversos en comparación con Efavirenz (3).

Pese a las bondades de este antirretroviral, durante los estudios clínicos de fase III ECHO y THRIVE se hallaron mutaciones asociadas a resistencia a RPV mediante el análisis de las cepas de VIH-1 de pacientes con falla virológica bajo terapia con RPV (4). En la retrotranscriptasa de VIH-1 se conoce que las mutaciones K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188L, H221Y, F227C y M230I/L causan dicho efecto (5).

De estas mutaciones se sabe que la presencia de K101E, E138K o Y181C hace

disminuir 2,5-3 veces la susceptibilidad a RPV y que es común en pacientes que reciben este medicamento. E138K fue observada más frecuentemente en los pacientes tratados con RPV que mostraban falla virológica y apareció junto a M184I/V y otras mutaciones asociadas a NNRTI. Por otro lado la mutación Y181C podría ser antagonista de E138K según fue sugerido por Asahchop y col., 2013 (6).

La mutación M184I por sí sola no provoca una disminución en la sensibilidad a RPV, pero sí lo hace si se presenta junto a E138K (7 veces menos) o a K101E (4,5 veces menos). Las mutaciones M184I y E138K pueden compensarse mutuamente para restaurar la aptitud enzimática comprometida por cualquiera de las dos mutaciones por sí sola (7). La co-ocurrencia de las mutaciones K101E y E138K incrementó ligeramente la resistencia a RPV en relación a la otorgada por E138K sola (7). I135T/L y mutaciones de escape en linfocitos T citotóxicos restringidos en HLA*B 51/52 pueden predisponer al VIH-1 a presentar E138K ante el fracaso de la terapia que incluya RPV (8).

Las combinaciones L100I+K103N/S y L100+K103R+V179D están fuertemente asociadas a una susceptibilidad reducida a la RPV. No obstante, cuando K103N/R/S o V179D aparecían solas no se detectó ningún descenso en la susceptibilidad.

De acuerdo al trabajo de Calvez y col. (9) las mutaciones con mayor prevalencia en pacientes no tratados previamente resultaron ser E138A/G/K/Q/R y Y181C/I/V. Además la prevalencia de estas mutaciones varía según región geográfica. De esta manera, las áreas donde se registraron mutaciones en E138 con más frecuencia fueron Latinoamérica/Caribe y Europa, mientras que las de Y181 son particularmente prevalentes en Norteamérica. También se registraron variaciones según el subtipo de VIH-1 analizado, siendo las mutaciones en E138 más frecuentes en el subtipo-C.

Por otra parte, la resistencia a RPV fue reconocida en cerca del 20% de los pacientes para los cuales fallaron otros NNRTIs y resultó ser más común tras la falla de tratamientos con Etravirina (27.6%) o Nevirapina (25%) que con Efavirenz (14,5%) (10) y en el 90% de los casos la resistencia a RPV en ensayos clínicos de fase III condujo a la resistencia cruzada a Etravirina. Además la resistencia preexistente a NRTIs (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa) y NNRTIs en pacientes que cambian a un régimen RPV-FTC-TDF por razones de practicidad está asociada a un riesgo mayor de recaída virológica (11).

Lambert-Niclot y col. (12,13,14) encontraron que la prevalencia de la resistencia a RPV en pacientes para los cuales el tratamiento con NRTIs y NNRTIs había

fracasado y que poseían al menos una mutación de resistencia a los NNRTI en su VIH-1 fue más de 10 veces mayor que en pacientes sin terapia antirretroviral previa.

Debido a la presencia de mutaciones de resistencia a RPV es necesaria la selección cuidadosa de pacientes a los cuales prescribir esta medicación, ya sea en primera o segunda línea, o bien si se desea administrar RPV en alguna de sus co-formulaciones para mantener la supresión virológica de manera más conveniente y económica.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de mutaciones asociadas a la resistencia a RPV en pacientes con o sin tratamiento previo con NNRTIs.

Materiales y métodos

Población de estudio y tipo de muestras

Se analizaron 400 muestras de plasma con EDTA correspondientes a pacientes infectados con el virus VIH-1 con valores de carga viral (CV) ≥ 500 copias/ml, independientemente de su edad o historia de exposición al TARV (tratamiento antirretroviral). Todos los pacientes estudiados procedían principalmente de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y sus alrededores y de algunas provincias del interior de la Argentina.

ZIKA, DENGUE & CHIKUNGUNYA

KIT DE DETECCIÓN POR REAL TIME PCR DISEÑADO PARA LA DETECCIÓN Y DIFERENCIACIÓN ESPECÍFICA DE LOS VIRUS ZIKA, DENGUE Y CHIKUNGUNYA EN MUESTRAS CLÍNICAS PROCEDENTES DE PACIENTES CON SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INFECCIÓN POR ESTOS VIRUS

- El RNA es extraído a partir de las muestras clínicas, provenientes de sangre entera, suero, plasma u orina
- Compatible con múltiples plataformas de extracción manual y automáticas

- FTD-84-32 Test para 32 reacciones
- FTD-84-64 Test para 64 reacciones
- Validados con diferentes equipos de Real Time PCR

 **tecnolab**



Fast Track 
DIAGNOSTICS
A Siemens Healthineers Company



Estomba 964 | C1427COV CABA
Buenos Aires | Argentina
Tel: 54 11 4859 5300
info@tecnolab.com.ar
tecnolab.com.ar

Extracción del ARN viral

El ARN viral fue extraído a partir de 1 ml de plasma con EDTA con el equipo MagnaPure 96 (Roche Diagnostics GmbH) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. En muestras con valores de CV \leq 1000 copias/ml el virus fue concentrado por centrifugación durante 1 hora a 17.000 RPM para aumentar la sensibilidad.

Amplificación y secuenciación

El ARN viral extraído fue amplificado en un procedimiento de un solo paso usando el LC RNA VIRUS MASTER kit (Roche Diagnostics GmbH) y los cebadores MJ3 y MJ4 (15) para la transcriptasa reversa (RT) y 5' prot 1 y 3' prot 1 para la proteasa (PR) (16). Los productos amplificados se sometieron a PCR anidada utilizando los cebadores A-35 y Ne1-35 (17) para la RT y 5' prot 2 y 3' prot 2 para la PR (16).

La reacción de secuenciación fue realizada con el BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU) a partir de los productos de PCR purificados, utilizando los cebadores 5' prot 2 y 3' prot 2, con la obtención de la secuencia nucleotídica completa del gen que codifica para la PR viral (codones 1-99) y A-20 y Ne1-20 para obtener la secuencia nucleotídica parcial del gen que codifica para la RT viral (codones 20-240) (17).

En todos los casos los ciclados fueron llevados a cabo en un Veriti Thermal cycler (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.).

Los productos de las reacciones de secuenciación fueron purificados y sometidos a electroforesis capilar en un secuenciador automático ABI PRISM 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) y las secuencias nucleotídicas fueron analizadas mediante los softwares de análisis de secuencias, Sequencer Analysis v 5.4 y Chromas Lite 2.1.1.

Para evaluar la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales las secuencias analizadas fueron incorporadas en la base de datos de la Universidad de Stanford de libre acceso <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by->

sequences/ con la finalidad de identificar las mutaciones asociadas a resistencia a antirretrovirales.

Resultados

Se observaron mutaciones asociadas a Ripilvirina en 122 de las 400 muestras analizadas. Dentro de estas, la que apareció con mayor frecuencia fue Y181C (24/122), seguida por G190A (21/122), E138A (16/122), K101E (15/122), L100I (13/122), E138K (7/122), G190S (6/122), Y188L (5/122), G190E (4/22), Y181C/I (3/122), M230L (2/122) y K101P (1/122) y E138G/Q (1/122)% (Tabla 1 y Figura 1).



Tabla 1: Prevalencia de mutaciones detectadas según niveles de resistencia reportados para esa mutación

Mutación detectada	Resistencia (nivel)		
	Alto	Intermedio	Bajo
L100I	13		
K101E		15	
K101P	1		
E138A			16
E138G			1
E138K		7	
E138Q			1
Y181C		24	
Y181I	3		
Y181V	3		
Y188L	5		
G190A			21
G190S			6
G190E	4		
M230L	2		
Totales	31	46	45

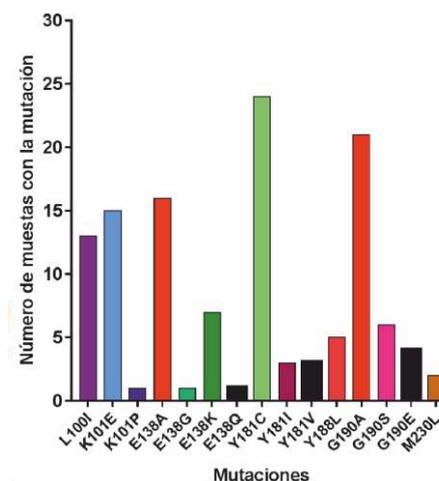
Prevalencia de mutaciones detectadas según los niveles de resistencia: total de mutaciones detectadas 122/400 (30.5%), prevalencia por nivel de resistencia: de nivel alto: 31/400 (7.7%), de nivel intermedio: 46/400 (11.5%) y nivel bajo 45/400 (11.2%).

De las muestras con mutaciones detectadas (n=122), 31 poseen mutaciones asociadas a alto nivel de resistencia a RPV, 46 poseen resistencia de nivel intermedio y 45 de bajo nivel. (Tabla 1 y Figura 2).

Los codones más comúnmente mutados fueron el 181 (35/122) y el 190 (31/122), les siguieron en frecuencia de mutación los codones 138 (25/122), 101 (16/122), 100 (13/122) y 188 (5/122). El codón mutado con menor frecuencia (2/122) resultó ser el 230.



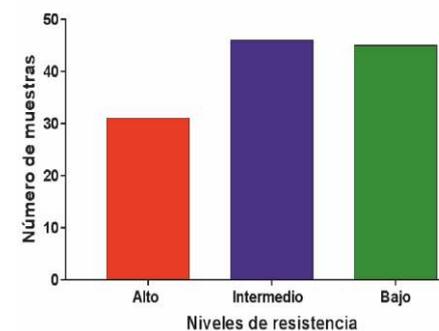
Figura 1: Mutaciones detectadas según el codón



Distribución de mutaciones asociadas a resistencia a los NNRTIs; (n= 122).



Figura 2: Mutaciones detectadas según niveles de resistencia reportados para los codones mutados



Distribución de las muestras en base a las mutaciones detectadas y a los niveles de resistencia asignados.

En 43 de las 122 muestras que presentaron mutaciones a NNRTIs se halló más de una mutación. Los resultados correspondientes a la combinación de mutaciones se puede observar en la Tabla 2.



Tabla 2: Prevalencia de mutaciones de resistencia combinadas

Mutación detectada	Mutación detectada	Número de casos
Y181C	G190E	3
Y181C	G190A	4
Y181C	G190S	4
K101E	G190A	9
E138K	Y181V	2
K101E	G190S	2
K101E	E138K	2
L100I	Y181C	2
K101E	Y181C	4
Y188L	G190A	1
E138K	Y181C	1
E138K	M184V	1
K101E	M184I	1
L100I	K103N	7
Total		43

De las 122 muestras que presentaron mutaciones asociadas a resistencia 43 (35.2 %) presentaron asociación de mutaciones, respecto

al total de muestras analizadas representan 43/400 (10.7%).

Otras mutaciones asociadas a NNRTI de primera generación que se detectaron fueron: V179I (9/400), V179D (16/400), V179E (3/400), V179T (1/400), K103N (18/400) K103R (4/400).

Discusión

En el presente estudio se muestra la prevalencia de mutaciones de resistencia a NNRTI en pacientes infectados por VIH-1 incluyendo población sin historia previa de tratamiento antiretroviral, con tratamiento previo con NNRTIs de primera generación y en individuos con fracaso terapéutico. Se utilizó secuenciación poblacional de las variantes circulantes en plasma.

La prevalencia global de mutaciones asociadas a resistencia a NNRTIs obtenida es del 30.5 % (122/400) en la población estudiada, valor significativamente mayor que la obtenida por otros autores. En un meta

análisis realizado (9) en base a 138 publicaciones que comprendían 64.466 pacientes sin antecedentes de tratamiento previo con RPV la prevalencia en Latinoamérica fue del 3.6%. La base de datos de resistencia a antivirales de VIH-1 del Reino Unido indica una resistencia global del 6.2 % para RPV.

Recientemente ha sido publicado un trabajo (18) con pacientes de la población Argentina sin tratamiento previo, en el cual se detectó resistencia a RPV en un 13 %. Por otra parte Picchio y col. (19) han detectado un 17 % de muestras resistentes en individuos infectados.

Del total de muestras con mutaciones el 7.75 % (31/400) poseían resistencia de alto nivel lo que hace suponer un probable fracaso terapéutico y un 11.5 % (46/400) resistencia intermedia.

Se detectó la presencia de dos mutaciones asociadas a resistencia en 10.75 % (43/400). La combinación E138K+ M184I, asociada a niveles altos de resistencia no fue

BD Vacutainer®

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:
Su interés y nuestro compromiso



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



detectada en ninguna muestra.

La utilización de secuenciación de nueva generación (NGS) podría brindar mayor información sobre la prevalencia de mutaciones de resistencia. Con esta metodología es posible determinar poblaciones minoritarias de entre el 2 % y el 20 % que con la metodología utilizada en este estudio no es posible detectar. Estas mutaciones minoritarias podrían ser la causa del fracaso terapéutico en algunos casos aunque la importancia de su detección no está ampliamente aceptada.

Los resultados obtenidos muestran la necesidad de la vigilancia activa de la resistencia hacia RPV y otros antiretrovirales.



MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Bibliografía

1. Imaz A, García F, di Yacovo S, Llibre JM. [Resistance profile of rilpivirine]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 Suppl 2:36-43.
2. American Society of Health-System Pharmacists 2013; Drug Information 2013. Bethesda, MD. 2013, p 681.
3. SHARMA, Mamta; SARAVOLATZ, Louis D. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 68, no 2, p. 250-256.
4. Jeulin H, Foissac M, Boyer L, et al. Real-life rilpivirine resistance and potential emergence of an E138A-positive HIV strain in north-eastern France. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3095-3102.
5. Parczewski M, Urbańska A, Maciejewska K, Witak-Jędra M, Leszczyszyn-Pynka M. Transmitted drug resistance to rilpivirine among antiretroviral-naïve patients living with HIV from northern Poland. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17:18929.
6. Asahchop EL, Wainberg MA, Oliveira M, et al. Distinct resistance patterns to etravirine and rilpivirine in viruses containing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations at baseline. *AIDS*. 2013; 27(6):879-887.
7. Xu HT, Colby-Germinario SP, Asahchop EL, et al. Effect of mutations at position E138 in HIV-1 reverse transcriptase and their interactions with the M184I mutation on defining patterns of resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(7):3100-3109.
8. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, et al. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(10):2760-2766.
9. Calvez V, Marcelin AG, Vingerhoets J, Hill A, Hadacek B, Moecklinghoff C. Systematic review to determine the prevalence of transmitted drug resistance mutations to rilpivirine in HIV-infected treatment-naïve persons. *Antivir Ther*. 2016; 21(5):405-412.
10. Anta L, Llibre JM, Poveda E, et al. Rilpivirine resistance mutations in HIV patients failing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapies. *AIDS*. 2013; 27(1):81-85.
11. Armenia D, Di Carlo D, Calcagno A, et al. Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1 infected patients who switch to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(3):855-865.
12. Lambert-Niclot S, Allavena C, Grude M, et al. Usefulness of an HIV DNA resistance genotypic test in patients who are candidates for a switch to the rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate combination. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(8):2248-2251.
13. Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, et al. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naïve patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(6):1237-1242.
14. Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, et al. Rilpivirine, emtricitabine and tenofovir resistance in HIV-1-infected rilpivirine-naïve patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(4):1086-1089.
15. Jung M, Agut H, Candotti D, Ingrand D, Katlama C, Huraux JM: Susceptibility of HIV-1 isolates to zidovudine: correlation between widely applicable culture test and PCR analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1992, 5: 359-364.
16. Nijhuis M, Boucher CA, Schipper P et al: Stochastic processes strongly influence HIV-1 evolution during suboptimal protease-inhibitor therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 1441-1446.
17. Larder BA, Kellam P, Kemp SD: Zidovudine resistance predicted by direct detection of mutations in DNA from HIV-infected lymphocytes. *AIDS* 1991, 5: 137-144.
18. Bissio, E, Barbas, MG, Kademián, S, et al. Prevalence of rilpivirine resistance in people starting antiretroviral treatment in Argentina. *Antiv Ther*, 2017; 22(7):625-629.
19. Picchio GR, Rimsky LT, Van Eygen V, Haddad M, Napolitano LA, Vingerhoets J. Prevalence in the USA of rilpivirine resistance-associated mutations in clinical samples and effects on phenotypic susceptibility to rilpivirine and etravirine. *Antivir Ther*. 2014; 19(8):819-823.

Dengue - Zika Chikungunya

BIO-RAD

Dengue

- **Platelia Dengue NS1Ag**
ELISA x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests
- **MultiSure** Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag
Inmunocromatografía – Test Rápido x 20 tests



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

Zika



- **Zika IgM Captura**
ELISA x 96 tests
- **DPP Zika IgM /IgG**
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests

Chikungunya



- **Chikungunya IgG**
ELISA x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**
ELISA x 96 tests





Niveles de estradiol en niños y jóvenes y su relación con género, edad, presión arterial, lípidos plasmáticos y polimorfismo *Xba*I del receptor de estrógenos

 17 min.



Las hormonas esteroides desempeñan un papel importante en la fisiología normal y patológica del organismo humano. A través de sus receptores y las variaciones genéticas influyen sobre el metabolismo de los lípidos y la presión arterial, entre otras funciones. Hay evidencia que muestra que el impacto de los estrógenos va más allá de las gónadas y se extiende a la fisiología del sistema cardiovascular, esquelético, óseo, nervioso, presión sanguínea, sistema inmune y metabolismo de los lípidos, entre otros. En el siguiente estudio determinan los niveles de estradiol y su relación con género, edad, presión arterial, lípidos plasmáticos y polimorfismo del receptor de estrógenos.



Johanny Aguillón Osma¹
 Ángela María Bedoya Blandón²
 Nelsy Loango Chamorro³
 Patricia Landázuri⁴

1 M MSc. Bioquímica. Programa Lic. en Biología, Facultad de Educación, Universidad del Quindío. Armenia, Colombia. E-mail: jaguillon@uniquindio.edu.co

2 Bióloga. Programa de Biología, Facultad Ciencias Básicas y Tecnológicas, Universidad del Quindío. Armenia, Colombia.

E-mail: angelamariabedoya26@gmail.com

3 PhD. Biotecnología. Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas y Tecnológicas, Universidad del Quindío. Armenia, Colombia. E-mail: neloango@uniquindio.edu.co

4 PhD. Bioquímica. Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío. Armenia, Colombia.

Biosalud, Volumen 17 No. 1, enero - junio, 2018

E-mail: plandazu@uniquindio.edu.co

ISSN 1657-9550 (Impreso) ISSN 2462-960X (En línea)

Recibido: junio 28 de 2017

Aceptado: septiembre 1 de 2017



Resumen

La identificación de factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV) puede ayudar a prevenir su desarrollo. Las hormonas esteroides a través de sus receptores y las variaciones genéticas influyen sobre el metabolismo de los lípidos y la presión arterial, entre otras funciones.

Métodos: Estudio descriptivo realizado en niños y adolescentes entre 8 y 18 años de edad. **Objetivo:** Determinar los niveles de estradiol y su relación con género, edad, presión arterial, lípidos plasmáticos y polimorfismo *Xba*I del receptor de estrógenos. **Resultados:** No se encontró relación estadística entre el polimorfismo *Xba*I y las concentraciones de estradiol, pero sí entre el polimorfismo y el perfil lipídico, de igual manera entre las concentraciones de esta hormona con triglicéridos y c-VLDL.

Conclusión: Este trabajo evidencia la relación entre niveles de estrógenos, edad, presión sanguínea y lípidos plasmáticos, de igual forma demuestra una relación entre polimorfismo *Xba*I del ESR1 y los niveles de lípidos.

Palabras claves estrógenos, polimorfismo genético, lípidos, estradiol, presión arterial, índice de masa corporal.

Introducción

Las hormonas sexuales (testosterona y estradiol), en especial este último, desempeñan un papel importante en la fisiología normal y patológica del organismo humano. Hay abundante evidencia que muestra que el impacto de los estrógenos va

más allá de las gónadas y se extiende a la fisiología del sistema cardiovascular, esquelético, óseo, nervioso, presión sanguínea, sistema inmune y metabolismo de los lípidos, entre otros (1-4). Es reconocido que existen diferencias de sexo en el efecto de las hormonas esteroides sobre estos y otros sistemas y que estas diferencias se manifiestan desde edades muy tempranas y se mantienen a lo largo de la vida de hombres y mujeres (1). El estradiol, el principal estrógeno, es tal vez la más potente y simple molécula en los humanos; se le ha demostrado un sinnúmero de acciones sobre casi todos los órganos y sistemas del cuerpo a través de muchas vías. Entre otras, se ha referenciado que el estradiol tiene efecto cardioprotector no solo por su acción en el metabolismo de los lípidos (5-7), sino también por su modulación sobre el endotelio (8, 9). También se ha relacionado con sistemas que regulan la presión sanguínea (10, 11). En las mujeres el efecto cardioprotector de los estrógenos y la modulación sobre la presión sanguínea, se pierde cuando se llega a la menopausia (12), donde los niveles de estradiol son muy bajos.

Los estrógenos ejercen su acción a través de dos tipos de receptores: receptores de estrógenos alfa (ESR1) y receptores de estrógenos beta (ESR2) (4, 9, 13), los cuales son traslocados al núcleo y regulan la expresión de genes blanco a través de diversos mecanismos, llamados mecanismos genómicos, que son lentos; pero los estrógenos también pueden actuar más rápido a través de mecanismos no genómicos que involucran vías de señalización celular (14, 15). Ambos tipos de receptores tienen isoformas o polimorfismos que exhiben

diferentes modelos de expresión y función en los tejidos (5). El gen receptor de estrógenos ESR1 está constituido por 140 kb de ADN, distribuidos en ocho exones que codifican para una proteína ácida de 595 aminoácidos de un peso molecular aproximado de 66 KDa (16). Varios polimorfismos de nucleótido único (SPN) han sido identificados en el ESR1, aunque el mejor caracterizado es el polimorfismo *Xba*I, el cual es identificado por la enzima de restricción *Xba*I. Este está localizado en el primer intrón del gen ESR1; el sitio de restricción involucra una transición de una A por una G en la posición 351 (17, 18).

Varios estudios han demostrado que la variación genética de los receptores de estrógenos está asociada con las enfermedades cardiovasculares en ambos sexos (3, 8, 9). Estos receptores de estrógenos pueden modular el riesgo cardiovascular indirectamente a través de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y la glucosa (19-21), o directamente a través de sus efectos sobre el endotelio (8, 11).

Siendo que los estrógenos ejercen acciones sobre el sistema cardiovascular, se hace necesario identificar en niños y adolescentes, como estrategia de prevención, las relaciones de los niveles de esta hormona con factores como lípidos plasmáticos y presión sanguínea que predisponen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular (22, 23). La identificación de factores de riesgo cardiovascular en edades tempranas puede ayudar a prevenir el desarrollo de estas enfermedades en la edad adulta.

El objetivo de este estudio fue analizar en niños, niñas y adolescentes de diferentes grupos de edad, la posible relación entre los

niveles plasmáticos de estradiol, la presión sanguínea, los lípidos y el polimorfismo del ESR1.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio descriptivo de corte transversal, con una muestra representativa de la población escolarizada del departamento del Quindío (escolares de 8-18 años). La selección se estableció por conglomerados de colegios públicos, mediante un muestreo aleatorio simple.

Se excluyeron del estudio los escolares que en el momento de la toma de muestra presentaron endocrinopatías o enfermedades crónicas o agudas. El consentimiento informado fue firmado por los padres o adultos responsables de los escolares. La investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Universidad del Quindío.

Determinaciones bioquímicas

Las muestras de sangre se tomaron por venopunción en un tubo sin anticoagulante para la obtención del suero y un tubo con EDTA para la extracción del ADN. Los niveles de estradiol en suero se midieron con el kit Estradiol (E2) Enzyme Immunoassay Test (BioCheck). Brevemente, el ensayo se realizó en placa de 96 pozos, se adicionaron 100 µl del reactivo conjugado de estradiol-HPR en cada pozo, luego se adicionaron 50 µl de anti-estradiol (E2), se mezcló durante 30 segundos y se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después se lavó cinco veces con agua destilada y se adicionaron 100 µl del reactivo TMB, luego se incubó a temperatura ambiente

durante 20 minutos; la reacción fue detenida adicionando 100 µl de solución Stop, para leer a 450 nm. El perfil lipídico se cuantificó por métodos enzimáticos colorimétricos estándar de la línea Sera-Pak[®] Plus (Bayer S.A.), siguiendo el protocolo propuesto por el fabricante.

Polimorfismo *Xba*I del receptor de estrógenos

La extracción del ADN se realizó utilizando el kit Wizard Genomic DNA Purification. Siguiendo las indicaciones del fabricante. El polimorfismo *Xba*I del gen receptor de estrógenos ESR-1 fue amplificado por PCR durante 35 ciclos; utilizando las siguientes condiciones: desnaturalización a 94°C por 30 segundos, el alineamiento a 61°C por 40 segundos y la extensión a 37°C por 90 segundos (24); usando las siguientes secuencias de Primers: Forward 5'-CTCTACATGTTCTAAAGAGG^{3'} y Reward 5'-CGATTATCTGAATTTGGCCTGG^{3'}. La visualización del producto de PCR se realizó en un gel de agarosa al 2%, esperando como resultado una banda de 596 pb.

Luego, este producto de PCR fue digerido con la enzima de restricción *Xba*I. Se tomaron 5 µl del producto amplificado, se le añadieron 2 µl de buffer y 0,5 µl de la enzima de restricción *Xba*I; las muestras fueron incubadas a 37°C durante 40 minutos. Los resultados de la digestión fueron visualizados en geles de agarosa al 2%. La presencia de dos bandas con tamaños moleculares de 226 pb y 370 pb indicaba un homocigoto para el genotipo AA; la presencia de tres bandas de 226 pb, 370 pb y 596 pb indicaba un individuo heterocigoto con un genotipo AG y la presencia de una sola banda de 596 pb indicaba un individuo homocigoto para el alelo normal con un genotipo GG (24).

MEGANALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

● Serología

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

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



Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS v.18.0. Se determinó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las frecuencias genotípicas del polimorfismo se realizó una prueba de Chi cuadrado. Se relacionaron las diferentes variables clínicas (perfil lipídico, presión arterial, índice de masa corporal) con los niveles de estradiol en suero y el polimorfismo *XbaI* del gen ESR-1 así como el polimorfismo *XbaI* con las concentraciones de estradiol usando la prueba de Kruskal-Wallis y correlación de Pearson, y para las variables con distribución normal se aplicó un modelo lineal general. Se asume como valor estadísticamente significativo cuando el valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

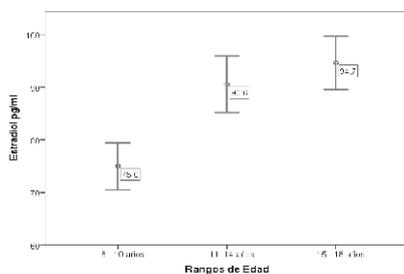
Características generales de la población

La muestra poblacional total estudiada fue de 213 escolares, de los cuales 89 eran niños (41,8%) y 124 niñas (58,2%). En la Tabla 1 se describen las variables generales de estudio en la población, evidenciando una edad promedio de 13 años, el índice de masa corporal dentro de los rangos normales para la edad, al igual que la presión arterial.

En cuanto al perfil lipídico, el colesterol total, triglicéridos, VLDL y LDL, fueron normales según los valores de referencia internacional (25), pero los valores del HDL fueron bajos.



Tabla 1. Características generales de la población de estudio



Niveles de estradiol y variables bioquímicas, fisiológicas y antropométricas

Se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de estradiol en suero con respecto al género ($p = 0,00$), observándose concentraciones más altas de estradiol en las niñas (91,86 pg/ml) que en los niños (78,39 pg/ml).

Por otro lado, se encontró que las concentraciones de estradiol aumentan con la edad de los niños y adolescentes ($p = 0,0001$), esta diferencia es más notable entre el grupo de niños menores de 10 años y los otros dos grupos (Figura 1).



Figura 1. Relación de las concentraciones de estradiol en suero con los rangos de edades.

Variable	Media	LC 95%	Rango (Min - Max)
Edad (años)	13,4	(13,03 - 13,78)	(8 - 18)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	19,01	(18,6 - 19,6)	(11,3 - 33,65)
Presión sistólica (mmHg)	97,95	(95,96 - 99,94)	(60 - 137)
Presión diastólica (mmHg)	64,5	(62,77 - 66,22)	(40 - 128)
Colesterol (mg/dl)	150,0	(145,5 - 154,5)	(90 - 351)
Triglicéridos (mg/dl)	107,5	(98,8 - 116,03)	(28 - 410)
c-HDL (mg/dl)	36,95	(35,78 - 38,3)	(22 - 72)
c-VLDL (mg/dl)	21,36	(19,7 - 23,0)	(6 - 77)
c-LDL (mg/dl)	91,62	(83,3 - 96,1)	(12 - 298)
Niveles de estradiol (pg/ml)	89,72	(86,5 - 93,0)	(61 - 219)

Con respecto a las concentraciones de estradiol en suero y los componentes del perfil lipídico, se observó una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre estradiol, triglicéridos y el c-VLDL (Tabla 2). Sin embargo, los niveles de estradiol en suero solo explican el 5% de la variabilidad de los niveles de los triglicéridos y el c-VLDL.



Tabla 2. Relación entre las concentraciones de estradiol con el perfil lipídico y la presión arterial

Variables	Estradiol en suero	
	Tipo de relación	Valor p
Colesterol	No se evidenció	0,984
Triglicéridos	Inversa	0,002*
c-HDL	No se evidenció	0,380
c-LDL	No se evidenció	0,134
c-VLDL	Inversa	0,001*
Edad	Directa	0,0001*
Presión arterial sistólica	Directa	0,001*
Presión arterial diastólica	Directa	0,005*
IMC	Directa	0,016*

* Relación estadísticamente significativa entre las variables, con p -valor $< 0,05$.

Por otro lado, los resultados muestran una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre concentración de estradiol y la presión arterial sistólica y diastólica ($p = 0,001$ y $p = 0,005$, respectivamente); la variación en la presión arterial sistólica fue explicada solo en un 10% por la variable predictora (niveles de estradiol).

Finalmente, la relación de los niveles de estradiol con el IMC es estadísticamente significativa ($p = 0,016$), siendo esta relación directamente proporcional.

Polimorfismo *XbaI* del receptor ESR1

La Tabla 3 describe la frecuencia de cada genotipo y alelo en la población. Los datos muestran que la población no está en equilibrio Hardy-Weinberg para el polimorfismo *XbaI* del gen del ESR1, ($\chi^2 = 83,83$); valor que no se encuentra dentro del rango de aceptación.



Tabla 3. Distribución alélica y genotípica del polimorfismo *XbaI* del receptor ESR1 en la población

Alelos	No. de alelos	Frecuencia alélica
A	179	42%
G	247	58%
Genotipos	No. de individuos	Frecuencias genotípicas
AA	7	3,3 %
AG	164	77,0%
GG	42	19,7%
Total	213	100%

Niveles de estradiol y polimorfismo *XbaI*

Los resultados muestran que no hay relación entre niveles de estradiol y polimorfismo *XbaI* ($p = 0,97$); sin embargo, los niveles más altos de estradiol se presentaron en individuos portadores del genotipo GG (Tabla 4).



Tabla 4. Relación del polimorfismo *XbaI* con los niveles de estradiol

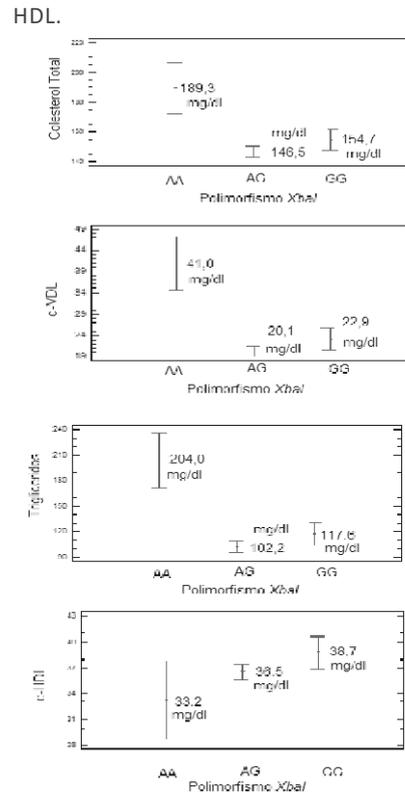
Genotipo	Niveles de estradiol (pg/ml)	Valor p
AA	86,6±20,7	$p = 0,97$
AG	89,5±22,8	
GG	90,9±29,1	

Polimorfismo *Xba*I y perfil lipídico

La Figura 2 muestra la relación entre los genotipos del polimorfismo *Xba*I del receptor ESR1 y los parámetros del perfil lipídico. Se encontraron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos y c-VLDL con respecto a los genotipos del polimorfismo ($p = 0,016$ y $p = 0,015$, respectivamente); los individuos con genotipo AA presentaron los valores más altos de los dos tipos de lípidos. El análisis, usando un modelo lineal generalizado para relacionar el polimorfismo *Xba*I del receptor ESR1 con cada uno de los componentes del perfil lipídico, mostró que el polimorfismo *Xba*I no afecta los niveles de c-LDL. Sin embargo, las variables como colesterol total, triglicéridos, c-HDL y c-VLDL fueron influenciadas por el polimorfismo del gen receptor de estrógenos.



Figura 2. Relación del polimorfismo *Xba*I con los niveles de CT, triglicéridos, c-VLDL y c-



Discusión

En este trabajo se investigaron los niveles de estradiol y su relación con el género, la edad, la presión arterial, los lípidos plasmáticos y el polimorfismo *Xba*I del gen del receptor ESR1 de estrógenos.

El presente trabajo evidenció diferencias en la concentración de estradiol por género, de manera que las niñas tenían mayores niveles de la hormona que los niños; hay evidencia de que los niveles de estradiol son muy bajos antes del inicio de la pubertad tanto en niños como en niñas, pero aún en esta etapa los niveles de esta hormona son más altos en las niñas que en los niños; en la pubertad estas diferencias se acrecientan entre ambos sexos (26-30) y permanecen hasta que la mujer alcanza la menopausia, donde los niveles de estrógenos disminuyen significativamente (31) hasta ser similares a los de los hombres.

De igual forma, en este trabajo se evidenciaron diferencias en la concentración

GEMATEC
equipamiento para medicina

📍 Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro
Buenos Aires, Rep. Argentina
☎ Tel./Fax: (54 11) 4512 5666
✉ ventas@gematec.com.ar
🌐 www.gematec.com.ar



BC-6800

Hematología de calidad

- 5 poblaciones
- Alta velocidad de procesamiento
- Medición de **reticulocitos** y **eritrocitos** nucleados
- Capacidad para 100 tubos de muestra en simultáneo
- Tecnología SF CUBE
- Principio de medición: impedancia, marcaje fluorescente

mindray
healthcare within reach

del estradiol con la edad, aumentando significativamente a medida que aumentaba la edad de los grupos, pero siendo menor la diferencia entre los grupos de 11-14 y 15-18 años, edad en la que se ha alcanzado y pasado la pubertad (28, 32). Estos datos también confirman resultados previos que describen un aumento de estradiol con la edad hasta alcanzar sus niveles de adulto en la preadolescencia y adolescencia (26), para volver a cambiar en la mujer en la menopausia (29, 31), donde los niveles de estradiol disminuyen hasta alcanzar valores muy similares a los niveles en hombres (31). Se conoce que los estrógenos a través de sus receptores ejercen efectos importantes en los órganos reproductivos y en otros órganos y sistemas en hombres y mujeres (1); los niveles de estrógenos en sangre son responsables de la mayoría de las diferencias de género, especialmente en embriogénesis (33), pubertad y adolescencia (28), de allí que los niveles plasmáticos de estrógenos estén relacionados con el ciclo vital de humanos y mamíferos (26, 27, 29).

Esta investigación también encontró una relación directa entre niveles de estrógenos y presión arterial sistólica y diastólica. En un trabajo anterior Landázuri et al. (34) habían descrito un aumento de la presión sistólica y diastólica con la edad en niños, niñas y adolescentes de los mismos rangos de edad, que los del presente estudio; sin embargo, en ese trabajo no se midieron los estrógenos, pero podría asumirse que si los estrógenos aumentan con la edad (presente trabajo) y la presión aumenta con la edad (34), exista una relación directa entre estrógenos, edad y presión. Así se conoce que hombres y mujeres comienzan la pubertad entre 9 y 12 años (32, 35) y que este periodo está acompañado por un incremento en las hormonas sexuales, testosterona en hombres y estradiol en mujeres (32), estas hormonas influyen sobre diversos sistemas que regulan presión arterial como el sistema renina angiotensina aldosterona (23, 36), y la osmolaridad, entre otros (37); además los estrógenos ejercen efectos directos sobre las células vasculares del músculo liso, también inhiben la proliferación celular e inducen la vasodilatación mediante la regulación de la permeabilidad iónica de la membrana y la modulación de factores de relajación derivados del endotelio (10, 11). Se han

identificado receptores de estrógenos funcionales en células de músculo liso vascular y también se han demostrado sitios específicos de unión de estrógenos en el endotelio (5); por tal motivo, no es sorprendente que en este trabajo se encontrara una relación directa entre estrógenos y presión arterial sistólica y diastólica.

Este trabajo también muestra una relación de los niveles de estrógenos con los triglicéridos y las VLDL, una lipoproteína rica en triglicéridos. Aquí, se observó que los individuos con concentraciones altas de estradiol mostraban concentraciones bajas de triglicéridos y c-VLDL. Evidencia científica muestra que los estrógenos tienen una amplia variedad de efectos sobre el perfil de lípidos en hombres y mujeres (19, 21), y se describen cambios significativos en los niveles de lípidos en suero y de lipoproteínas durante la pubertad (38-41).

Al respecto de niveles de estradiol y lípidos en adultos, Brynhildseny Hammar(19) demostraron que en mujeres que tomaban una combinación de estradiol/noretisterona, después de 24 semanas, el CT, la lipoproteína a, Lp(a) y c-VLDL disminuyeron significativamente, más que en las que tomaban placebo. Similar a lo encontrado en el presente estudio, excepto por la Lp(a) que no fue medida. Por otro lado, se conoce que un papel importante de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos es elevar las concentraciones de c-HDL y disminuir las concentraciones de c-LDL (42, 43), a través de un mecanismo que aumenta, por un lado, la captación de LDL (43) y por otro lado el ARN mensajero de los receptores de c-LDL (42-44), aunque en el presente trabajo no se evidenció efecto sobre c-HDL y c-LDL. Sin embargo, es de anotar que los estudios anteriormente descritos se han hecho sobre población adulta con enfermedad o cambios hormonales y que la relación entre hormonas esteroides y el metabolismo lipídico en niños y adolescentes puede ser diferente, como lo demostró un estudio reciente (45) en el que se encontró que el número y tamaño de las lipoproteínas están más fuertemente relacionados con la estructura y la función vascular que los lípidos tradicionales en adolescentes que en adultos, y su medición puede ser mejor predictor de riesgo cardiovascular en adolescentes que en

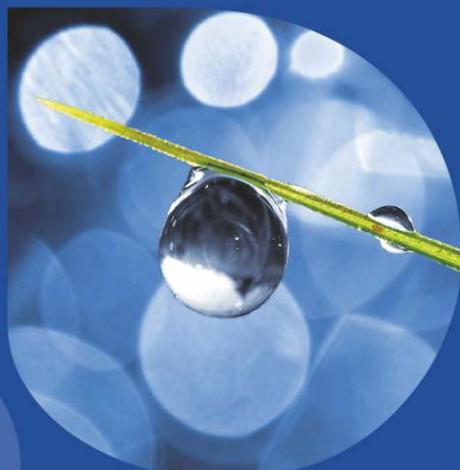
adultos.

Por otro lado, en este trabajo también se evaluó el efecto del polimorfismo del receptor de estrógenos sobre los lípidos plasmáticos, pues hay controversia sobre esta influencia; así, varios estudios han mostrado una relación entre los polimorfismos *XbaI* y *PvuII* y los lípidos plasmáticos, y otros no (5, 17, 46, 47). En el presente estudio se encontró relación entre el polimorfismo y los triglicéridos y el c-VLDL. Al respecto, la evidencia muestra que el efecto de las mutaciones en los receptores depende de los grupos étnicos, la edad y el género. En un estudio multiétnico/multirracial de mujeres caucásicas de edad media en Estados Unidos, no se encontró asociación entre ESR1 y niveles de lípidos (48). Mientras en un estudio con mujeres chinas se encontró asociación entre los polimorfismos *XbaI* y *PvuII* con CT y c-LDL (49). Aunque el presente estudio no mostró una relación entre los niveles de estradiol y el polimorfismo, similar a lo reportado en otros estudios de poblaciones brasileñas (50) y chinas (51), sí se evidenció una relación inversa entre los niveles de estradiol, los triglicéridos y c-VLDL, y de estos dos últimos con el polimorfismo del receptor. Si bien es posible que las mutaciones en el receptor no modifiquen los niveles de estrógenos, pues estos dependen de su síntesis y metabolismo, sí es posible que el polimorfismo del receptor modifique los niveles de lípidos a través de mecanismos en las vías de señalización, que modifican la transcripción de enzimas y proteínas que median el metabolismo de las lipoproteínas (38, 44).

Este estudio presenta varias limitaciones, una de ellas es que no tuvo en cuenta las variaciones de estradiol con el ciclo hormonal en las niñas, principalmente en aquellas de los dos últimos grupos (10-14 y 15-18 años). Otra limitación es la conocida influencia sobre los niveles endógenos de hormonas sexuales que tienen factores exógenos como pubertad precoz, o disruptores endocrinos presentes en la dieta diaria (32), que tampoco fueron considerados en este trabajo.

En conclusión, este trabajo evidencia la relación entre niveles de estrógenos, edad, presión sanguínea y lípidos plasmáticos, de igual forma demuestra una relación entre el

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento



- Gestión de laboratorios
- Conectividad con analizadores
- Trazabilidad de muestras
- Redes de laboratorios
- Integración hospitalaria
- Facturación



PUBLISHER

Publicación automática de resultados vía fax / email / PDF. Envío simultáneo a pacientes / médicos / instituciones.



WEB

Integración a la web. Consulta interactiva de resultados para Pacientes / Médicos / Derivantes / Recepción en línea de derivaciones.

CONNECT

Comunicación con instrumentos. Producto independiente o componente de NextLAB LIS.



MICROBIOLOGÍA

Definición de paneles de antibióticos (CIM, Disco, IDI) / Manejo de múltiples aislamientos para muestra / Informes preliminares.



SISTEMA DE TRACKING DE MUESTRAS

Seguimiento de las muestras dentro del laboratorio. Producto independiente o integrado a NextLAB LIS.

CONECTOR

Integración en tiempo real de NextLAB LIS con Sistemas hospitalarios / Middleware / LIS de otros fabricantes.



LABORATORY
INFORMATION
SYSTEM®

Flexibilidad y poder de parametrización. Software abierto que puede integrarse con instrumentos de cualquier fabricante. Solución ideal para instituciones públicas y privadas al contemplar facturación e integración con sistemas hospitalarios. NextLAB® LIS se presenta en tres versiones: Lite, Professional y Enterprise.

LITE

PRO

ENT

 **NextLAB®**

SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by Genetrics S.A.

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429BNT Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

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

info@nextlab.com.ar

polimorfismo *Xbal* del ESR1 y los niveles de lípidos. Aunque se requieren más estudios para evidenciar los mecanismos que expliquen estas relaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con este artículo.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por la Universidad del Quindío.



REFERENCIAS

- Simpson E, Santen RJ. Celebrating 75 years of oestradiol. *J Mol Endocrinol*. 2015;55(3):T1-T20.
- Xu B, Lovre D, Mauvais-Jarvis F. Effect of selective estrogen receptor modulators on metabolic homeostasis. *Biochimie*. 2016;124:92-97.
- Del Principe D, Ruggieri A, Pietraforte D, Villani A, Vitale C, Straface C, et al. The relevance of estrogen/estrogen receptor system on the gender difference in cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2015;187:291-298.
- Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone*. 2016;87:130-135.
- Efstathiadou ZA, Sakka C, Polyzos SA, Goutou M, Stakias N, Bargaota A, et al. Associations of estrogen receptor alpha and Beta gene polymorphisms with lipid levels and insulin resistance in men. *Metabolism*. 2015;64(5):611-617.
- Boroumand M, Ghaedi M, Mohammadtaghvaei N, Pourgholi L, Anvari MS, Davoodi G, et al. Lipid profile and inflammatory markers associated with estrogen receptor alpha PvuII and XbaI gene polymorphisms. *Transl Res*. 2009;153(6):288-295.
- Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, Kuzniewicz R, Gola M, Grzeszczak W, et al. Association between lipid profile and circulating concentrations of estrogens in young men. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):257-262.
- Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol*. 2014;30(7):705-712.
- Muka T, Vargas KG, Jaspers L, Wen KX, Dhana K, Vitezova A, et al. Estrogen receptor β actions in the female cardiovascular system: A systematic review of animal and human studies. *Maturitas*. 2016;86:28-43.
- Tarhouni K, Guihot AL, Vessieres E, Procaccio V, Grimaud L, Abraham P, et al. Estrogens are needed for the improvement in endothelium-mediated dilation induced by a chronic increase in blood flow in rat mesenteric arteries. *Vascul Pharmacol*. 2016;80:35-42.
- Kong BWC, Vanhoutte PM, Man RYK, Leung SWS. 17β -estradiol potentiates endothelium-dependent nitric oxide- and hyperpolarization-mediated relaxations in blood vessels of male but not female apolipoprotein-E deficient mice. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:166-173.
- Oliveras A, Sans-Atxer L, Vázquez S. [Is blood pressure control different in women than in men?]. *Hipertens y riesgo Vasc*. 2015;32(4):151-158.
- Hewitt SC, Winuthayanon W, Korach KS. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(2):R55-R71.
- Ervin KSJ, Phan A, Gabor CS, Choleris E. Rapid oestrogenic regulation of social and nonsocial learning. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(11):1116-1132.
- Frick KM. Molecular mechanisms underlying the memory-enhancing effects of estradiol. *Horm Behav*. 2015;74:4-18.
- Welboren WJ, Sweep FCGJ, Span PN, Stunnenberg HG. Genomic actions of estrogen receptor alpha: what are the targets and how are they regulated? *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1073-1089.
- Silva FS, Sótter MO, Sales MF, Candido AL, Reis FM, Silva IF, et al. Estrogen receptor alpha gene (ESR1) PvuII and XbaI polymorphisms are associated to metabolic and proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2015;560(1):44-49.
- Araújo KL, Cunha L, Soncini L, Dalmashio R, Pirola K, Ferreira M, et al. Prevalence of Estrogen Receptor Alpha PvuII (c454-397T > C) and XbaI (c454A > G) Polymorphisms in a Population of Brazilian Women. *Braz Arch Biol Technol*. 2011;54(6):1151-1157.
- Brynhildsen J, Hammar M. Lipids and clotting factors during low dose transdermal estradiol/norethisterone use. *Maturitas*. 2005;50(4):344-352.
- Skouby SO, Endrikat J, Düsterberg B, Schmidt W, Gerlinger C, Wessel J, et al. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 microg ethinyl estradiol combined with 100 microg levonorgestrel. *Contraception*. 2005;71(2):111-117.
- Golden SH, Kim C, Barrett-Connor E, Nan B, Kong S, Goldberg R. The association of elective hormone therapy with changes in lipids among glucose intolerant postmenopausal women in the diabetes prevention program. *Metabolism*. 2013;62(9):1313-1322.
- Dai W, Ming W, Li Y, Zheng HY, Wei CD, Rui Z, et al. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015;46(8):619-629.
- Almeida-Pereira G, Coletti R, Mecawi AS, Reis LC, Elias LLK, Antunes-Rodrigues J. Estradiol and angiotensin II crosstalk in hydromineral balance: Role of the ERK1/2 and JNK signaling pathways. *Neuroscience*. 2016;322:525-538.
- Rokach A, Pollak A, Rosen L, Friedlander Y, Blumenfeld A, Reznik L, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with the angiographic extent of coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6556-6560.
- Rubio M, Moreno C, Cabrero L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol y Nutr*. 2004;51(05):254-266.
- Paris F, Servant N, Térouanne B, Balaguer P, Nicolas JC, Sultan C. A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):791-797.
- Akselaede L, Juul A, Leffers H, Skakkebaek NE, Andersson AM. The sensitivity of the child to sex steroids: Possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*. 2006;12(4):341-349.
- Abd El-Meseeh NA, El-Shaarawy EAA, AlDomairy AF, Sehly RAA. Changes in rat testis morphology and androgen receptor expression around the age of puberty. *Ann Anat*. 2016;205:37-44.
- Larmore KA, O'Connor D, Sherman TI, Funanage VL, Hassink SG, Klein KO. Leptin and estradiol as related to change in pubertal status and body weight. *Med Sci Monit*. 2002;8(3):CR206-CR210. doi:10.1186/1745-2775-8-322 [pii].
- Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB. Estrogen Levels in Childhood Determined by an Ultrasensitive Recombinant Cell Bioassay. 1994;94(6):2475-2480.
- Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):485-496.
- Buck Louis GM, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. *Pediatrics*. 2008;121(Suppl 3):S192-S207. doi:10.1542/peds.1813E.
- Atwood CS, Meethal SV. The spatiotemporal hormonal orchestration of human folliculogenesis, early embryogenesis and blastocyst implantation. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;430:33-48.
- Landázuri P, Granobles C, Loango N. Gender Differences in Serum Angiotensin-Converting Enzyme Activity and Blood Pressure in Children: an Observational Study. *Arq Bras Cardiol*. 2008;6(91):352-357.
- Gaete X, Codner E. Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. *Rev Chil pediatría*. 2006;77(5):456-465.
- Mompéon A, Lázaro-Franco M, Bueno-Beti C, Pérez-Cremades D, Vidal-Gómez X, Monsalve E, et al. Estradiol, acting through ER α , induces endothelial non-classic renin-angiotensin system increasing angiotensin 1-7 production. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;422:1-8.
- Curtis KS. Estradiol and osmolality: Behavioral responses and central pathways. *Physiol Behav*. 2015;152(Pt B):422-430.
- Kamper M, Manns CC, Plieschnig JA, Schneider WJ, Ivessa NE, Hermann M. Estrogen enhances secretion of apolipoprotein B-100 containing lipoproteins by BeWo cells. *Biochimie*. 2015;112:121-128.
- Palmeira AC, Leal AA de F, Ramos N de MN, Neto J de AF, Simoes MO da S, Medeiros CCM. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(4):531-537.
- Ohta T, Hattori S, Murakami M, Nishiyama S, Matsuda I. Age- and Sex-related Differences in Lipoproteins Containing Apolipoprotein A-I. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*. 1989;9:90-95.
- Pelegrini A, Glaner MF, Petroski EL. Association between anthropometric indicators and serum lipid profile in adolescents. *Hum Mov*. 2012;13(3):242-246.
- Persson L, Henriksson P, Westerlund E, Hovatta O, Angelin B, Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):810-814.
- Hussain Y, Ding Q, Connelly PW, Brunt JH, Ban MR, McIntyre AD, et al. G-protein estrogen receptor as a regulator of low-density lipoprotein cholesterol metabolism: Cellular and population genetic studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):213-221.
- Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Willis MY, Garibaldi S, et al. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology*. 2004;145(12):5745-5756.
- Urbina EM, McCoy CE, Gao Z, Khoury PR, Shah AS, Dolan LM, et al. Lipoprotein particle number and size predict vascular structure and function better than traditional lipids in adolescents and young adults. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):1023-31.
- Zavratnik A, Prezelj J, Kocijancic A, Marc J. Exonic, but not intronic polymorphisms of ESR1 gene might influence the hypolipemic effect of raloxifene. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;104(1-2):22-26.
- Almeida S, Fiegenbaum M, de Andrade FM, Osório-Wender MC, Hutz MH. ESR1 and APOE gene polymorphisms, serum lipids, and hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2006;54(2):119-126.
- Klos KLE, Boerwinkle E, Ferrell RE, Turner ST, Morrison AC. ESR1 polymorphism is associated with plasma lipid and apolipoprotein levels in Caucasians of the Rochester Family Heart Study. *J Lipid Res*. 2008;49:1701-1706.
- Sowers MR, Symons JP, Jannausch ML, Chu J, Kardia SR. Sex steroid hormone polymorphisms, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A-1 from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Med*. 2006;119(9 Suppl 1):S61-S68.
- De Mattos CS, Trevisan CM, Peluso C, Adams F, Cordts EB, Christofolini DM, et al. ESR1 and ESR2 gene polymorphisms are associated with human reproduction outcomes in Brazilian women. *J Ovarian Res*. 2014;7:114.
- Zhou GY, Ren LI, Hou JX, Cui LX, Ding Z, Cheng XM, et al. Endemic fluorosis in Henan province, China: ER α gene polymorphisms and reproductive hormones among women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(4):911-9.



Evaluación de daño al ADN en leucocitos de sangre periférica humana expuestos al herbicida glifosato

 22 min.



La superficie total cultivada con soja creció alrededor del 50 % en los últimos 30 años. Sumado a este incremento se ha producido un crecimiento importante en los volúmenes de plaguicidas empleados, especialmente del herbicida glifosato. Uno de los problemas del empleo de plaguicidas es el posible impacto sobre las poblaciones

humanas expuestas directa o indirectamente. De aquí la importancia de evaluar el potencial genotóxico de estas sustancias a través de biomarcadores como aberraciones cromosómicas, micronúcleos, intercambio de cromátidas hermanas o el ensayo cometa. En el siguiente estudio evaluaron el potencial genotóxico de una formulación comercial de glifosato.



María Carolina Barbosa¹
Delia Aiassa^{2*}

Fernando Mañas³

¹ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional de Cuyo. Avenida Champagnat 5500, Mendoza, Argentina,

² Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto. Ruta 6, kilómetro 601, Río Cuarto, Córdoba, Argentina

³ Farmacología, Facultad de Agronomía y Veterinaria,



Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

Enfermedades Infecciosas

Adenovirus IgG	Legionella Pneumophila 1-6 IgG
Adenovirus IgA	Measles IgG
Chlamydia Pneumoniae IgG	Measles IgM
Chlamydia Pneumoniae IgM	Mycoplasma Pneumoniae IgA
Chlamydia Pneumoniae IgA	Mycoplasma Pneumoniae IgG
Cytomegalovirus IgG	Mycoplasma Pneumoniae IgM
Cytomegalovirus IgG Avidity	Mumps IgG
Cytomegalovirus IgM	Mumps IgM
Epstein-Barr VCA IgG	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr VCA IgM	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr EBNA IgG	Rubella IgG
Epstein-Barr Early Antigen IgG	Rubella IgG Avidity
Epstein-Barr Early Antigen IgM	Rubella IgM
Helicobacter Pylori IgG	Syphilis Screen Recombi
Helicobacter Pylori IgA	Treponema IgG
HSV 1 Screen	Treponema IgM
HSV 2 Screen	Toscana Virus IgG (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IGM	Toscana Virus IgM (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IgG	Toxoplasma IgG
Influenza A IgG	Toxoplasma IgG Avidity
Influenza A IgM	Toxoplasma IgM
Influenza B IgG	Toxoplasma IgA
Influenza B IgM	Toxoplasma IgG
Legionella Pneumophila IgM	Varicella IgG
Legionella Pneumophila 1 IgG	Varicella IgM

Autoinmunidad

AtNA-8	Glialin-B
ENA-6-S	Deaminated Gliadin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Gliadin
SS-A	Preptide -A
SS-B	ITg-A
Scl-70	ITg-G
Cemp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein -M	Insulin
Glialin-A	

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

Fijación del Complemento

Bordetella Pertussis	Chlamydia
Borrelia	Echo Virus P Mix
Brucella	Influenza A Virus
Campylobacter Jejuni	Influenza B Virus
Legionella Pneumophila	Mycoplasma Pneumoniae
Leptospira Mix	Parainfluenza Mix
Listeria Monocytogenes	Q-Fever
Shigella Flexneri	Reovirus
Yersinia Enterocolitica	Respiratory Syncytial Virus
Echo Virus N Mix	Coxsackie Virus A Mix
Poliovirus Mix	Coxsackie Virus B Mix
Adenovirus	Achinococcus



Próximamente disponibles: Borellia IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunacion (Tetanos - Difteria - polio IgG), EBV VCA Recombinante.





RESUMEN

Argentina es el principal exportador mundial de aceite y harina de soja, y el tercer proveedor mundial de la oleaginosa en grano. La superficie total cultivada con soja creció alrededor del 50 % en los últimos 30 años, ocupando la mitad del área sembrada del país y con esto el uso de numerosos plaguicidas. Uno de los problemas del empleo de plaguicidas es el posible impacto sobre las poblaciones humanas expuestas directa o indirectamente. De aquí la importancia de evaluar el potencial genotóxico de estas sustancias a través de biomarcadores como aberraciones cromosómicas, micronúcleos, intercambio de cromátidas hermanas o el ensayo cometa. En este estudio se evaluó el potencial genotóxico de una formulación comercial de glifosato (glifosato II-Atanor®, glifosato 43.8 %) por medio del ensayo cometa y se determinó la concentración de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), para cuantificar la peroxidación lipídica, proceso que ocurre bajo condiciones de estrés oxidante. Todas las concentraciones de glifosato en formulación comercial produjeron un aumento estadísticamente significativo del momento de la cola respecto al testigo negativo. Se halló una correlación entre el aumento de la lipoperoxidación y la fragmentación de ADN medida como el momento de la cola, por lo que se estima que el estrés oxidante podría ser uno de los principales factores que estarían alterando el funcionamiento normal de las células, entendiéndose a este proceso como la principal consecuencia de una exposición a glifosato.

Palabras clave: genotoxicidad, plaguicidas, ensayos in vitro

INTRODUCCIÓN

Argentina es el principal exportador mundial de aceite y harina de soja y el tercer

proveedor mundial de la oleaginosa en grano (FAO 2013). La superficie total cultivada con soja creció alrededor del 50 % en los últimos 30 años, ocupando la mitad del área sembrada del país (GEA 2013).

Sumado a este incremento de las superficies cultivadas de soja en detrimento de otros cultivos y de la producción láctea, en las últimas décadas se ha provocado un crecimiento notable de los volúmenes de plaguicidas empleados, especialmente del herbicida glifosato (Vila-Aiub et al. 2008, Di Fiori et al. 2012).

Uno de los problemas del uso de plaguicidas es el posible impacto sobre las poblaciones humanas expuestas directa o indirectamente a la acción de estos agentes tóxicos. Los plaguicidas, al igual que muchas otras sustancias químicas, son potenciales generadores de daño genético. En esa dirección, existe suficiente evidencia basada en consideraciones mecánicas para afirmar que los agentes genotóxicos son potencialmente cancerígenos, y se ha establecido una correlación positiva entre individuos expuestos a estas sustancias, ya sea de forma ocupacional o accidental, y el incremento del riesgo de padecer cáncer (De Marini et al. 1989, IARC 1991, Solans y Hernández 2000, Bolognesi 2003).

Todas las poblaciones tienen, en mayor o menor grado, riesgo de exposición a plaguicidas, ya sean los de uso agrícola, los que se utilizan en otro ámbito e incluso mediante residuos químicos en los alimentos (Sailaja et al. 2006). De aquí la importancia de evaluar el potencial genotóxico de estas sustancias a través de biomarcadores como aberraciones cromosómicas, micronúcleos, intercambio de cromátidas hermanas o el ensayo cometa (Aiassa et al. 2012).

El ensayo cometa es un método sencillo, rápido y de alta sensibilidad para detectar niveles bajos de daño al ADN en células individuales. En la última década ha sido un método para evaluar a nivel de ADN, con aplicaciones en epidemiología molecular y monitoreo humano, comprobación de genotoxicidad, ecotoxicología, así como en la investigación básica de daño y reparación del ADN (Collins et al. 2004).

Asimismo, el efecto tóxico en la mayoría de los plaguicidas es causado mediante mecanismos de estrés oxidante, produciéndose la alteración del estado de reducción oxidación (redox), según Astiz et al. (2009).

El glifosato es el principio activo de Roundup®, el herbicida de amplio espectro post-emergencia más empleado en todo el mundo. En la Argentina se utilizan casi 200 millones de L de distintas formulaciones de glifosato sobre unas 19 millones de hectáreas por año, principalmente asociadas al cultivo de soja transgénica (Paganelli et al. 2010). La preocupación en gran parte de la comunidad científica en la actualidad, se centra en los efectos que la exposición al glifosato, y fundamentalmente a cualquiera de sus formulaciones comerciales pudiera tener en la salud animal y humana a largo plazo, incluyendo el potencial genotóxico de este plaguicida. En este sentido, los resultados obtenidos por el grupo de Robert Bellé, demuestran que Roundup® y otras formulaciones comerciales conteniendo glifosato podrían representar un riesgo a largo plazo debido a su capacidad de producir una disfunción de la división celular, retrasando la activación del complejo ciclina B/CDK1. Los autores sostienen que estas alteraciones en el control del ciclo celular llevan a una inestabilidad genómica que podría resultar en el desarrollo de una neoplasia a partir de la célula afectada (Marc et al. 2002, 2003 y 2004). Asimismo, la capacidad del herbicida glifosato de interactuar con el material genético ha sido reportada por una gran cantidad de investigadores en todo el mundo en diversos diseños experimentales, in vivo e in vitro (Rank et al. 1993, Bolognesi et al. 1997, Benachour et al. 2007, Lioi et al. 1998, Monroy et al. 2005, Mañas et al. 2006, Paz-y-Miño et al. 2007, Mañas et al. 2009a, Mañas et al. 2009b). Es importante resaltar que el potencial de una sustancia para inducir el desarrollo neoplásico podría relacionarse a la capacidad de la misma para actuar sobre el material genético en forma adversa, es decir a su genotoxicidad (Albertini et al. 2008).

Si bien algunos autores reportan alteraciones en el balance oxidante causadas por la exposición a glifosato o alguna de sus formulaciones comerciales (Astiz et al. 2009, Beuret et al. 2005, El-Shenawy 2009), existen



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina, son comercializados en todo el mundo.

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

Na+

K+

Cl-

Ca⁺⁺

Li+



Industria Argentina
www.diestroweb.com
info@jsweb.com.ar

Comuníquese
con nosotros:
+ 54 11 4709 7707

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

pocas investigaciones sobre la relación entre exposición a glifosato y generación de estrés oxidante, y mucho menos la participación de la injuria oxidante en la génesis del daño genético.

En este estudio se evaluó el potencial genotóxico de una formulación comercial de glifosato (glifosato II-Atanor®, glifosato 43.8 %) por medio del ensayo cometa, y se determinó la concentración de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), para cuantificar la peroxidación lipídica, proceso que ocurre bajo condiciones de estrés oxidante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo cometa en leucocitos humanos

Obtención de las muestras de sangre

Se obtuvo sangre periférica de tres donadores sanos de 24, 27 y 30 años, no fumadores, sin exposición laboral a agroquímicos, sin tratamiento médico, ni exposición a rayos X en los últimos nueve meses, previo consentimiento informado, el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular de la ciudad de La Plata y de la Universidad Nacional de Río Cuarto (Exp. 03/13), en el marco del proyecto Código 18/ C377, Resol Rec. 852/ 11. La extracción la realizó un profesional habilitado (bioquímica), mediante punción venosa con una jeringa estéril heparinizada.

Exposición de la sangre a glifosato II (Atanor®)

Con base en las concentraciones utilizadas por Mañas et al. (2009a, b) para glifosato puro, se realizaron ensayos previos para determinar la citotoxicidad y viabilidad de los leucocitos. Se decidió utilizar tres concentraciones finales de glifosato en formulación comercial (glifosato II Atanor®): 37.5, 75 y 112.5 µg/mL en amortiguador de fosfato salino (PBS, por sus siglas en inglés) como disolvente. En dichas formulaciones comerciales la viabilidad determinada mediante coloración con azul tripano (Freshney 2000), fue mayor a 95 %. Las concentraciones varían entre 56 y 170 veces menos que las recomendadas para

pulverizaciones aéreas por la empresa que produce el herbicida. Cada muestra de sangre se fraccionó en cinco tubos estériles de vidrio en un volumen de 2 mL. Posteriormente, a cada tubo se añadieron las concentraciones seleccionadas: 37.5, 75 y 112.5 µg/mL de la formulación comercial en PBS. Se utilizó PBS como testigo negativo. Como testigo positivo se empleó una solución de peróxido de hidrógeno 20 µM. Los tubos se incubaron en estufa a 37 °C durante 4 horas con agitador orbital.

Aislamiento de leucocitos de sangre periférica humana

Transcurrida la incubación, se separó el plasma mediante centrifugación para realizar el ensayo de TBARS, y se procedió a aislar leucocitos del paquete globular mediante la lisis de los eritrocitos según Brendler-Shwaab et al. (1994) con algunas modificaciones. Una vez logrado el aislamiento de los leucocitos se cuantificó la viabilidad celular mediante el ensayo de coloración con Azul de Tripano (Freshney, 2000).

Ensayo cometa

El ensayo fue realizado siguiendo el protocolo descrito por Singh et al. (1988) con algunas modificaciones. Se mezclaron 250 µL de agarosa de bajo punto de fusión (Promega) con 50 µL de la solución de leucocitos, cuya concentración fue de 3×10^6 células/mL aproximadamente. De esa mezcla se colocaron 65 µL en un portaobjetos previamente embebido con 200 µL de agarosa de punto de fusión normal (Biodynamics). Los portaobjetos se colocaron cuidadosamente en jarras Coplin conteniendo solución de lisis y se llevaron a 4 °C en heladera al menos durante una hora. Posteriormente se procedió a transferir los portaobjetos a una cubeta de electroforesis, que contenía una solución alcalina fría a pH 13 y se los dejó 20 min aproximadamente. A continuación, se llevó a cabo la corrida electroforética durante 30 min a 30 V y 250 mA utilizando la misma solución. Luego, se neutralizaron los portaobjetos, procedimiento realizado tres veces con intervalos de 5 min. Por último, los portaobjetos se colorearon con 40 µL de bromuro de etidio a una concentración de 20 µg/mL y de inmediato se analizaron al

microscopio óptico de fluorescencia. Todas las muestras se procesaron por duplicado, preparando por lo tanto dos réplicas por cada tratamiento.

Análisis de imágenes

Un total de 100 células se observaron al microscopio óptico de fluorescencia con un aumento de 400x. En oscuridad, se tomaron fotografías de cada una de las células y las imágenes obtenidas fueron analizadas mediante el programa Comet Score 1.5®. El parámetro elegido para evaluar el daño al ADN fue el momento de la cola. Los cometas sin núcleo detectable o “nubes” no fueron considerados en el análisis. Los resultados se transfirieron automáticamente a una planilla Excel con el parámetro seleccionado (Mañas et al. 2009a, b).

Evaluación del estrés oxidante mediante la cuantificación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Se procedió a determinar las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico mediante el método descrito por Buege y Aust (1978), modificado por Marcinčák et al. (2003) en plasma de sangre periférica humana. Éste se obtuvo luego de la primera centrifugación de la sangre expuesta a los distintos tratamientos para la realización del ensayo cometa (previo al aislamiento de linfocitos) y se conservó a -20 °C hasta la cuantificación de TBARS.

Se utilizó malondialdehído (MDA) como sustancia de referencia, obtenida a partir de la hidrólisis de 400 µL de 1,2,3,3-tetrametoxipropano (TMP, Cicarelli), luego de su incubación con 216 µL de HCl (1 M, Merck) en un tubo a baño María durante 30 min a 37 °C. Apartir de esa mezcla se realizaron las diluciones apropiadas hasta obtener las concentraciones de 1.83, 3.66, 7.32, 14.63, 29.67 y 58.54 nmol/mL, adecuadas para realizar la curva de calibración necesaria para efectuar los cálculos de las concentraciones de MDA de cada uno de los plasmas.

Se colocaron 500 µL de ácido tricloroacético (TCA, Cicarelli) al 15 % en 15 tubos, cinco para cada donador. A continuación, se añadió 20 µL de agua destilada y 500 µL de ácido tiobarbitúrico

(TBA, Cicarelli) al 0.375 %. Luego, se mezclaron 250 µL de plasma con 250 µL de agua destilada y se los colocó en la solución anteriormente preparada. Se incubó a 90 °C durante 30 min y se acomodaron en un congelador a -20 °C durante 10 min. Posteriormente, se agregaron 1800 µL de butanol bajo una campana de extracción de gases e inmediatamente se centrifugó durante 10 min a 3500 rpm. Finalmente se realizaron las lecturas por triplicado en el espectrofotómetro a 510, 532 y 560 nm. Se aplicó la siguiente fórmula con objeto de disminuir la interferencia provocada por diversos hemopigmentos como la hemoglobina (de Sousa Sá et al. 2013): $MDA532 = 1.22 [(A532) - (0.56)(A510) + (0.44)(A560)]$. Los niveles de lipoperoxidación se expresan como nmol de MDA/mL de plasma.

Análisis estadístico

El supuesto de normalidad fue evaluado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para los datos que siguieran una distribución normal, se realizó un análisis de la varianza con el fin de evaluar las diferencias entre los distintos tratamientos, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. En el caso de que los datos no siguieran una distribución normal, se procedió a realizar la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba a posteriori de Dunn para comparaciones múltiples no paramétricas. El coeficiente de Pearson se utilizó para determinar la relación existente entre los distintos parámetros analizados. Se emplearon los programas Prism 3.0 (Prism 1997) y

Statgraphics Plus 5.1 (Statgraphics 1992).

RESULTADOS

En la **cuadro I** se resumen los valores obtenidos mediante el ensayo cometa para el parámetro seleccionado (momento de la cola) como medida de daño inducido en el ADN. Todas las concentraciones de glifosato en formulación comercial produjeron un aumento estadísticamente significativo del momento de la cola respecto al testigo negativo (**Fig. 1**).



CUADRO I. ENSAYO COMETA MOMENTO DE LA COLA PARA TRES CONCENTRACIONES DE LA FORMULACIÓN COMERCIAL GLIFOSATO II (ATANOR®)

Tratamiento µg/mL	Donador 1	Donador 2	Donador 3	Media por tratamiento	p
Testigo negativo	921.4 ± 93.82	2067 ± 211.3	519.5 ± 84.6	1169.3 ± 129.90	
Glifosato 37.5	1870 ± 169.3	2152 ± 151.4	1333 ± 106.2	1785 ± 142.3	***
Glifosato 75	2207 ± 230.8	2190 ± 231.6	1453 ± 127.8	1950 ± 196.73	***
Glifosato 112.5	2558 ± 195.8	2480 ± 424.5	1410 ± 188.6	2149.33 ± 269.63	***
Testigo positivo	1968 ± 193.8	1216 ± 138.5	2350 ± 149.1	1844.66 ± 160.46	***

Valores expresados como promedio ± error estándar. *** = p < 0.001. Prueba de Dunn luego de realizar una prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos

IMPORTA Y DISTRIBUYE



Bernardo Lew



MAGLUMI 600

- 180 Test/Hora.
- 4 reactivos on board de carga continua.
- Ideal para Emergencias. Modo STAT.
- Ideal y único para pequeños Laboratorios.
- Carga continua de reactivos, muestras y cubetas.
- ¡NUNCA PARA!.
- Los KITS vienen por 50 test o por 100 test.

ÚLTIMAS NOVEDADES EN:



www.bernardolew.com.ar

Sistemas de Inmunoensayo de Quimioluminiscencia.
PRECIO DE EQUIPOS Y REACTIVOS MÁS BAJO DEL MERCADO ARGENTINO!

R.C.E.

Rápidos, Confiables y Económicos

KIT completo para realizar las pruebas.



MAGLUMI 2000 PLUS

PARA ALTO VOLUMEN.



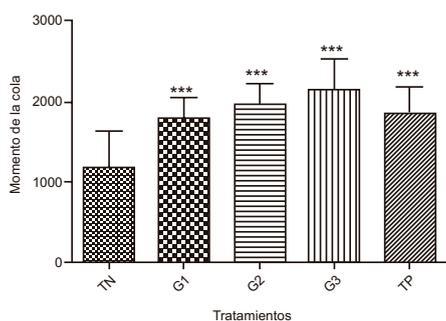
MAGLUMI 1000

- Hasta 144 tubos primarios on board.
- 15 reactivos on board.
- Carga continua y modo de emergencia.
- Controles y Calibradores incluidos en cada KIT.
- Precio por determinación de consumibles más económico en Quimioluminiscencia.
- Mayor tiempo de **Stand Alone** en su segmento.

Snibe
Diagnostic



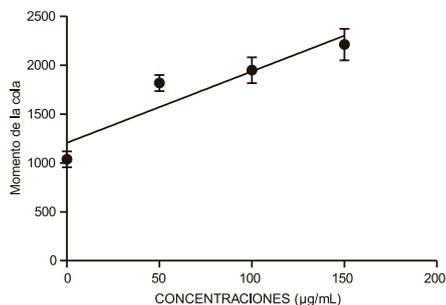
Fig. 1. Niveles alcanzados de daño al ADN en células sanguíneas humanas expuestas a distintas concentraciones de glifosato. TN = testigo negativo, G1= 37.5 µg/mL de glifosato, G2 = 75 µg/mL de glifosato, G3 = 112.5 µg/mL de glifosato II (Atanor®). TP = testigo positivo (20 µM de H₂O₂), *** = p ≤ 0.001, Prueba de Dunn, luego de realizar una prueba de Kruskal-Wallis



Se observó una correlación positiva entre el momento de la cola y las distintas concentraciones de glifosato, con un $r = 0.9342$ y $p = 0.043$ para el coeficiente de correlación de Pearson (Fig. 2).



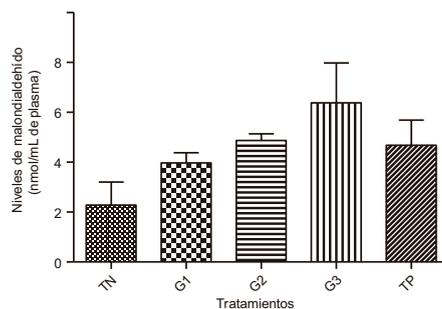
Fig. 2. Relación concentración unidades arbitrarias de daño al ADN tras exposición a distintas concentraciones (µg/mL) de la formulación comercial de glifosato II (Atanor®). Coeficiente de correlación $r = 0.9342$, $p = 0.0329$, prueba de Pearson.



En la figura 3 se presentan los valores correspondientes a la determinación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en plasma de sangre periférica humana expuesta a glifosato.



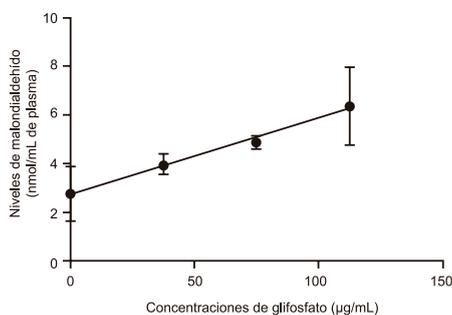
Fig. 3. Niveles de malondialdehído/mL en plasma de sangre periférica humana expuesta a glifosato II (Atanor®) durante 4 horas. TN = Testigo negativo, G1 = 37.5 µg/mL, G2 = 75 µg/mL y G3 = 112.5 µg/mL de la formulación comercial. TP = testigo positivo (20 µM de H₂O₂). Prueba de Dunnett luego de realizar un análisis de la varianza ($p > 0.05$)



Las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas acorde al resultado obtenido mediante un análisis de la varianza. Sin embargo, hay una tendencia al incremento de los valores en correspondencia con el aumento de la concentración de glifosato II (Atanor®) ($r = 0.99$, $p < 0.001$; prueba de Pearson), como puede observarse en la figura 4.



Fig. 4. Relación entre las concentraciones de malondialdehído cuantificadas mediante el ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y las concentraciones de glifosato II (Atanor®). Coeficiente de correlación $r = 0.99$ ($p < 0.001$, Prueba de Pearson)

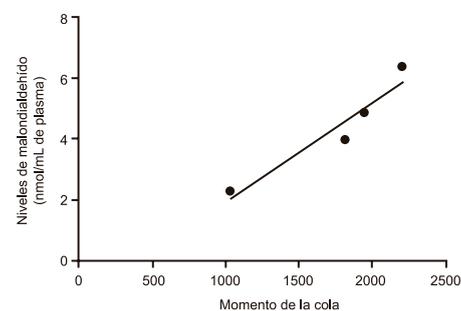


Por último, se encontró una correlación $r = 0.9590$ entre el daño al ADN cuantificado mediante el ensayo cometa y la evaluación del estado redox mediante TBARS

(Pearson, $p < 0.05$; Fig. 5).



Fig. 5. Relación entre los niveles de malondialdehído cuantificadas mediante el ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y el daño al ADN expresado como el momento de la cola por el ensayo cometa en sangre periférica humana tras la exposición a tres concentraciones de glifosato II (Atanor®). Coeficiente de correlación $r = 0.9590$, $p < 0.05$, prueba de Pearson



DISCUSIÓN

La relevancia del estudio de las formulaciones comerciales radica en que el ingrediente activo puede tener un efecto aditivo e incluso sinérgico al interactuar con coadyuvantes y demás sustancias químicas que forman parte de la solución que se comercializa (Marc et al. 2002, 2004, Dimitri et al. 2006, Šivíková y Dianovský 2006).

Son pocos los trabajos publicados en los que se han realizado ensayos de genotoxicidad in vitro en leucocitos de sangre periférica humana. Lioi et al. (1998) evaluaron el efecto de varios pesticidas incluyendo el glifosato como principio activo, mediante los ensayos de aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas. Estos autores encontraron que concentraciones de 8, 5, 17 y 51 µM son capaces de aumentar significativamente el porcentaje de aberraciones y la frecuencia de intercambios. A su vez, estudiaron la actividad de la enzima G6PD, que se observó aumentada tras la aplicación de las concentraciones de glifosato anteriormente mencionadas. Mladinic et al. (2009) realizaron estudios de genotoxicidad y estrés oxidante del glifosato puro en concentraciones que oscilaron entre 0.5 y 580

$\mu\text{g/mL}$, tanto con la adición de activación metabólica como sin ésta. Cuantificaron la lipoperoxidación mediante TBARS y la capacidad total antioxidante (TAC). Además utilizaron el ensayo cometa y analizaron la inestabilidad nuclear y cromosómica mediante FISH. Hallaron que sólo la dosis más alta fue capaz de incrementar estadísticamente todos los parámetros estudiados en las distintas técnicas. A diferencia de lo encontrado por estos autores, en este trabajo se observó un aumento en la fragmentación del ADN (mediante el ensayo cometa) y un incremento de la lipoperoxidación, con concentraciones entre 5 y 15 veces menores, lo que demuestra nuevamente la controversia de los resultados en torno a la genotoxicidad de este plaguicida y en la determinación del estado anterior al oxidante.

Monroy et al. (2005) evaluaron el potencial genotóxico del glifosato puro en líneas celulares humanas (HT1080 y GM38) mediante el ensayo cometa y hallaron que concentraciones de 4.5 a 6.5 mM incrementan significativamente el daño en el ADN, mientras que una solución 4 mM de este compuesto no provocó aumento significativo respecto al testigo negativo. Los resultados encontrados en este trabajo difieren con el anterior ya que se observó que concentraciones aproximadamente 10 veces menores a la más baja (0.22, 0.44 y 0.66 mM) produjeron daños significativos en el ADN. Mañas et al. (2009 a, b) utilizaron una línea celular de laringocarcinoma humano (Hep-2)

para estudiar la genotoxicidad del glifosato puro y su principal metabolito, el ácido amino metil fosfónico (AMPA) a concentraciones de 3 a 7.5 mM y de 2.5 a 7.5 mM, respectivamente, y encontraron evidencia para afirmar que todas las concentraciones evaluadas mediante el ensayo cometa produjeron un aumento significativo del daño en el material genético (excepto 2.5 mM de AMPA, cuyo incremento no fue significativo respecto al testigo negativo). En este trabajo se utilizaron concentraciones de hasta 10 veces inferiores, lo que concuerda con lo realizado previamente por estos autores.

La empresa Atanor® recomienda el uso de su formulación comercial glifosato II en volúmenes que oscilan entre 2 y 6 L/ha, de acuerdo con el tipo de maleza que el agricultor desee combatir. La concentración de glifosato del producto comercial que se utilizó en este trabajo es de 210 mM, aproximadamente. La dilución que se debe realizar de este compuesto depende del tipo de aplicación que se lleve a cabo. En caso de que estas sean aéreas, la empresa recomienda el uso de 15 a 30 L finales, por lo que la concentración de glifosato II Atanor® que es pulverizado ronda los 37.33 mM, una concentración que es entre 56 y 170 veces superior a las distintas dosis evaluadas en este trabajo.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se halló una correlación entre el aumento de la lipoperoxidación y la

fragmentación de ADN medida como el momento de la cola, por lo que estimamos que el estrés oxidante podría ser uno de los principales factores que estarían alterando el funcionamiento normal de las células, entendiéndose a este proceso como la principal consecuencia de una exposición a glifosato.

Marc et al. (2002, 2004) llevaron a cabo estudios en embriones de erizo de mar (*Sphaerechinus granularis*) que determinaron que Roundup® es capaz de provocar una disfunción en el ciclo celular al retrasar la unión ciclina B/CDK1 e incluso inhibir la síntesis de esta ciclina, resaltando la importancia de las formulaciones comerciales al concluir que los ingredientes activos y los coadyuvantes actuarían de manera sinérgica. A su vez, cabe resaltar que los reguladores del ciclo celular son universales, lo que aumenta la relevancia del estudio realizado por estos autores. Una posible explicación a lo que se observó en la investigación que aquí se reporta es que la formulación comercial que se estudió podría estar actuando del mismo modo que Roundup® en embriones de erizo de mar, es decir, inhibiendo la unión ciclina B/CDK1 necesaria para el progreso del ciclo celular. Una desregulación de las proteínas involucradas en este proceso podría llevar a una inestabilidad genómica que a su vez, podría provocar los efectos observados mediante el ensayo cometa en el presente trabajo.

LA SOLUCIÓN EN HEMATOLOGÍA



Orphee Mythic 22 AL
Total Automático 5 DIFF
+ Bioseguridad



GEO MC
Total Automático 3 DIFF
+ Bioseguridad



Orphee Mythic 22 OT
5 DIFF + Sistema Tubo Abierto



Orphee Mythic 18
3 DIFF + Sistema Tubo Abierto



Bioseguridad - Sistema Tubo Cerrado
PC + Monitor + Impresora
Conexión a LIS



Reactivos Nacionales



Si bien hasta hace algunos años se cuestionó la genotoxicidad potencial del herbicida glifosato, fundamentalmente desde sectores involucrados con la producción de alimentos, o por supuesto desde la propia industria, en la actualidad existe suficiente evidencia que demuestra que este herbicida no es tan inocuo como inicialmente se señaló. De hecho, a comienzos del año 2015, la IARC clasificó al glifosato en la categoría 2A (“probablemente carcinógeno para el ser humano”), reconociendo que existe una “fuerte” evidencia de la capacidad genotóxica del herbicida glifosato. Si bien aún no está completamente dilucidado, una de las posibles causas del daño genético causado por la exposición a glifosato, podría ser el estrés oxidante, tal y como lo sugieren los resultados hallados en el presente trabajo.



review of human biomonitoring studies. *Mutat. Res.* 543 (3), 251-272.

Brendler-Schwaab S.Y., Schmezer P., Liegibel U., Weber S., Michalek K., Tompa A. y Pool-Zobel B.L. (1994). Cells or different tissues for in vitro and in vivo studies in toxicology: compilation of isolation methods. *Toxicol. In Vitro.* 8 (6), 1285-1302.

Buege J. y Aust S. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Method. Enzymol.* 52, 302-310.

De Marini D., Lentas J. y Brockman E. (1989). Utility of short-term tests for genetic toxicity. *Cell. Biol. Tox.* 5 (2), 189-200.

De Sousa Sá O.M., Fontana Lopes N.N., Seixas Alves M.T., Lalla R.V., Vilela Oliva M.L. y Monteiro Caran E.M. (2013). Glycine supplementation reduces severity of chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters. *Nat. Sci.* 5 (9), 972-978.

Di Fiori E., Pizarro H., Afonso M. y Cataldo D. (2012). Impact on the invasive mussel *Limnoperma fortunei* glyphosate concentration in water. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 81, 106-113.

Dimitrov B.D., Gadeva P.G., Benova D.K. y Bineva M.V. (2006). Comparative genotoxicity of the herbicides Roundup, Stomp and Reglone in plant and mammalian test systems. *Mutagenesis* 21 (6), 375-382.

FAO (2013). Aumenta la superficie de soja sembrada en Argentina. *Food and Agricultural Organization [en línea]*. [http://www.fao.org/agronoticias/agro-noticias/detalle/es/?dyna_fef\[uid\]=16173030/5/2013](http://www.fao.org/agronoticias/agro-noticias/detalle/es/?dyna_fef[uid]=16173030/5/2013).

Freshney R.I. (2000). *Culture of animal cells: A manual of basic technique*. J. Wiley, 4ª edición. Nueva York, EUA, 577 pp.

GEA (2013). Mejores rindes en zona núcleo compensan la caída del norte y permiten estimar más producción de soja. Estimación mensual nacional GEA – Guía Estratégica para el Agro. Guía Estratégica para el Agro. Año V (45)-[en línea] http://bcrc.com.ar/GEA%20Archivos%20Diarios/Informes/Informe%20especial%20045%202013_05_13.pdf 5/5/2013.

IARC (1991). Occupational exposure in insecticide application and some pesticides. *International Agency for Research on Cancer. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* Lyon. 53, 179-250.

Lioi M.B., Scarfi M.R., Santoro A., Barbieri R., Zeni O., Di Bernardino D. y Ursini, M.V. (1998). Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro. *Mutat. Res.* 403 (1-2), 13-20.

Mañas F., Peralta L., Raviolo J., García Ovando H., Weyers A., Ugnia L., González Cid M., Larripa I. y Gorla N. (2009a). Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetics tests. *Environ. Toxicol. Phar.* 28 (1) 37-41.

Mañas F., Peralta L., Raviolo J., García Ovando H., Weyers A., Ugnia L., González Cid M., Larripa I. y Gorla N. (2009b). Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests. *Ecotox. Environ. Safe.* 72 (3), 834-837.

Marc J., Mulner-Lorillon O. y Bellé R. (2004).

Glyphosatebased pesticides affect cell cycle regulation. *Biol. Cell.* 96 (3), 245-249.

Marc J., Mulner-Lorillon O., Boulben S., Hureau D., Durand G. y Bellé R. (2002). Pesticide roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/Cyclin B activation. *Chem. Res. Toxicol.* 15 (3), 326-331.

Marcinčák S., Sokol J., Turek P., Róžaňska H., Dičáková Z., Máté D., Popelka P. y Korim P. (2003). Comparative evaluation of analytical techniques to quantify malondialdehyde in broiler meat. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.* 47, 491-496.

Mladinic M., Berend S., Vrdoljak A.L., Kopjar N., Radic B. y Zeljezic D. (2009). Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes in vitro. *Environ. Mol. Mutagen.* 50 (9), 800-807.

Monroy C.M., Cortés A.C., Sicard D.M. y Groot de Restrepo H. (2005). Citotoxicidad y genotoxicidad en células humanas expuestas in vitro a glifosato. *Biomedica* 25 (3), 335-345.

PRISM (1997). GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA. Sailaja N., Chandrasekhar M., Rekhadevi P.V., Mahboob M., Rahman M.F., Vuyyuri S.B., Danadevi K., Hussain S.A. y Grover P. (2006). Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production. *Mutat. Res.* 609 (1), 74-80.

Singh N., McCoy M.T., Tice R.R. y Schneider E.L. (1988). A simple technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp. Cell Res.* 175 (1), 184-191.

Šiviková K. y Dianovský J. (2006). Cytogenetic effect of technical glyphosate on cultivated bovine peripheral lymphocytes. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 209 (1), 15-20.

INSHT (2000). Control biológico de la exposición a genotóxicos: Técnicas Citogenéticas. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, España. NTP (Nota Técnica de Prevención). Barcelona, España, 5 pp.

Vila-Aiub M.M., Vidal R.A., Balbi M.C., Gundel P.E., Trucco F. y Ghersa C.M. (2008). Glyphosate-resistant weeds of South American cropping systems: an overview. *Pest. Manag. Sci.* 64 (4), 366-371.

REFERENCIAS

Aiassa D., Mañas F., Bosch B., Gentile N., Bernardi N. y Gorla N. (2012). Biomarcadores de daño genético en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas. *Acta Biol. Colomb.* 17 (3), 485-510.

Astiz M., de Alaniz J.T. y Marra C.A. (2009). The impact of simultaneous intoxication with agrochemicals on the antioxidant defense system in rat. *Pestic. Biochem. Phys.* 94 (2-3), 93-99.

Bolognesi C. (2003). Genotoxicity of pesticides: a



MONTEBIO

TEST RÁPIDOS

INFECCIOSAS

RESPIRATORIAS

MONTEBIO RSV **NEW!**
MONTEBIO TUBERCULOSIS **NEW!**
MONTEBIO STREP A
MONTEBIO INFLUENZA A/B
MONTEBIO LEGIONELLA

TRACTO DIGESTIVO

GASTROINTESTINALES

MONTEBIO C.DIFFICILE A/B
MONTEBIO C.DIFFICILE GDH
MONTEBIO NOROVIRUS
MONTEBIO E.COLI O157
MONTEBIO CAMPYLOBACTER
MONTEBIO ROTAVIRUS
MONTEBIO ADENOVIRUS
MONTEBIO COMBO ROTA/ADENO
MONTEBIO SALMONELLA
MONTEBIO SHIGELLA

GÁSTRICAS

MONTEBIO H.PYLORI Ag

HEPÁTICAS

MONTEBIO HCV **NEW!**
MONTEBIO HEPATITIS B HBsAg **NEW!**

ETS (Enfermedades de Transmisión Sexual)

MONTEBIO HIV TRILINE 1/2/O **NEW!**
MONTEBIO CHLAMYDIA

OTRAS INFECCIOSAS

MONTEBIO DENGUE IgG/IgM **NEW!**
MONTEBIO DENGUE NSI Ag **NEW!**
MONTEBIO COMBO DENGUE **NEW!**
(IgG/IgM + NSI Ag)
MONTEBIO STREP B

DROGAS Y ALCOHOL

MONTEBIO ALCOHOL EN ORINA **NEW!**
MONTEBIO ALCOHOL EN ALIENTO **NEW!**
MONTEBIO DROGAS EN SALIVA
MONTEBIO DROGAS EN ORINA
MONTEBIO DROGAS EN SANGRE

TUMORALES

MONTEBIO SANGRE OCULTA
MONTEBIO Hb/Hp.
(HEMOGLOBINA/HAPTOGLOBINA)

ALERGIA

MONTEBIO IGE TOTAL

URIANÁLISIS

TIRAS DE ORINA (10 ANALITOS)

CARDÍACOS

MONTEBIO TROPONINA I
MONTEBIO DIMERO-D
MONTEBIO COMBO CARDÍACO
(TROPONINA I / CK-MB /
MIOGLOBINA)

FERTILIDAD

MONTEBIO EMBARAZO

Factores pronósticos de mortalidad en la cirrosis hepática tras un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. Estudio multicéntrico.

 26 min.



La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección espontánea del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática o fallo hepático fulminante y ascitis. La translocación bacteriana es el mecanismo patogénico clave para el desarrollo de la PBE, en ella las bacterias de la flora intestinal, sobre todo gérmenes gram negativos, difunden a los ganglios mesentéricos y de aquí al líquido ascítico o a la circulación sistémica. A continuación les presentamos un estudio multicéntrico retrospectivo donde analizan la supervivencia a corto y largo plazo después de un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea y los factores pronósticos asociados.



Luigi Melcarne¹, Julia Sopeña³, Francisco José Martínez-Cerezo⁴, Mercedes Vergara^{1,2}, Mireia Miquel^{1,2}, Jordi Sánchez-Delgado^{1,2}, Blai Dalmau^{1,2}, Salvador Machlab¹, Dustin Portilla³, Yonaisy González-Padrón³, Mónica Real Álvarez⁴, Chantal Carpintero⁴ y Meritxell Casas¹

¹Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Parc Taulí. Universidad Autónoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona.

²CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

³Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. Tarragona.

⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital University de Sant Joan de Reus. Reus, Tarragona

REV ESP ENFERM DIG 2018;110(2):94-101

Correspondencia: Luigi Melcarne. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Parc Taulí. Universidad Autónoma de Barcelona. Parc del Taulí, 1. 08208 Sabadell, Barcelona. e-mail: lmelcarne@outlook.com

Recibido: 02/07/2017 · Aceptado: 29/08/2017



RESUMEN

Introducción: la peritonitis bacteriana espontánea es una complicación infecciosa con impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes con cirrosis.

Objetivo: analizar la supervivencia a corto y largo plazo después de un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea y los factores pronósticos asociados.

Material y métodos: estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a los pacientes ingresados por peritonitis bacteriana espontánea entre 2008 y 2013. Las variables independientes relacionadas con la mortalidad se analizaron mediante regresión logística. Se analizó el poder pronóstico de los índices Child Pugh, MELD y Charlson mediante curva de ROC.

Resultados: fueron incluidos 159 pacientes. El 72% fueron hombres con una edad media de 63,5 años y con una puntuación MELD de 19 (DE ± 9,5). La mortalidad a los 30 días, 90 días, al año y a los dos años fue del 21%, 31%, 55% y 69%, respectivamente. La encefalopatía hepática (p=0,008; OR 3,5; IC 95% 1,4-8,8) y la función renal (p = 0,026; OR 2,7; IC 95% 1,13-16,7) fueron factores independientes de mortalidad a corto y largo plazo. El MELD fue un buen indicador de supervivencia a corto y largo plazo (área bajo la curva [AUC] 0,7; IC 95% 1,02-1,4). El índice de Charlson se relacionó con la mortalidad a largo plazo (AUC 0,68; IC 95% 0,6-0,77).

Conclusiones: en la peritonitis bacteriana espontánea la mortalidad a corto y largo plazo sigue siendo elevada. Los principales factores pronósticos de mortalidad son el deterioro de la función hepática y renal. El MELD y el índice

de Charlson son unos buenos indicadores de supervivencia.

Palabras clave: Peritonitis bacteriana espontánea. Cirrosis hepática. Mortalidad. Insuficiencia renal aguda. Encefalopatía hepática. Inhibidores de la bomba de protones. Profilaxis antibiótica.

INTRODUCCIÓN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE), descrita por Conn en 1964 (1), es una infección espontánea del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática o fallo hepático fulminante y ascitis (2).

La translocación bacteriana es el mecanismo patogénico clave para el desarrollo de la PBE (3): las bacterias de la flora bacteriana intestinal, sobre todo gérmenes gram negativos, difunden a los ganglios mesentéricos y de aquí al líquido ascítico o a la circulación sistémica.

La PBE tiene un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes con cirrosis (4). Diversos factores pronósticos se han asociado con la mortalidad en estos pacientes, entre ellos el fracaso renal agudo, la insuficiencia hepatocelular, la bacteriemia, el *shock*, las infecciones nosocomiales (5) y el retraso en el diagnóstico (6).

La PBE presenta una mortalidad intrahospitalaria de en torno al 20-30% (7,8) y, a pesar de los progresos en el manejo de estos pacientes como las medidas preventivas, el diagnóstico precoz y la adecuada terapéutica, la mortalidad al año sigue siendo alta, hasta llegar al 50% en algunas series publicadas

(9,10).

El objetivo principal de nuestro trabajo fue evaluar de forma multicéntrica la supervivencia a corto y largo plazo de los pacientes con cirrosis tras un primer episodio de PBE y los factores pronósticos asociados. Asimismo, se estudió el poder pronóstico de los índices habitualmente utilizados en la práctica clínica como la escala de Child Pugh (CPT), el Model for End-Stage Liver Disease (MELD) y el índice de comorbilidad de Charlson (CCI).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que analiza las altas hospitalarias de los pacientes con cirrosis hepática y diagnóstico principal o secundario de PBE, en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Se ha realizado el seguimiento de los pacientes hasta dos años después del diagnóstico. Se

incluyeron todos los casos consecutivos registrados en tres hospitales de Cataluña: Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona y Hospital Universitari Sant Joan de Reus, con una población total de referencia de aproximadamente 1.200.000 habitantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigación clínica del Hospital Universitari Parc Taulí (CEIC2013/587).

Selección de pacientes

Fueron incluidos en el estudio los pacientes ingresados de forma consecutiva con diagnóstico de cirrosis hepática por criterios clínicos, analíticos o radiológicos o por biopsia hepática y con estudio bioquímico del líquido ascítico (LA) compatible con PBE (presencia de más de 250 polimorfonucleares [PMN] en LA y cultivo microbiológico positivo) o con ascitis neutrocítica con cultivo negativo (más de 250 PMN y cultivo negativo). Dado que en la práctica clínica no es habitual diferenciar entre PBE y ascitis neutrocítica con cultivo negativo, a lo largo del texto nos

referiremos de forma genérica a PBE, diferenciando las dos condiciones solo donde sea necesario.

Los criterios de exclusión fueron: a) paciente con sospecha de peritonitis bacteriana secundaria por la presencia de uno de los siguientes resultados: cultivo positivo polimicrobiano, niveles de glucosa < 50 mg/dl o signos radiológicos sugestivos; b) pacientes con bacterioascitis (cultivo del LA patológico pero recuento PMN menor de 250/cc); y c) pacientes con un episodio previo de PBE.

Variables del estudio

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad, sexo); clínicas (unidad de hospitalización, etiología de la cirrosis, CPT, comorbilidades asociadas, CCI, tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico, tensión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca, complicaciones asociadas como encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta, lesión renal aguda); analíticas (leucocitos en plasma, creatinina,

Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



Enzimoimmunoensayo **sensible, robusto, adaptable** a sistemas automatizados y manuales

No requiere preparación externa de la muestra ni utiliza solventes orgánicos.

Ventajas del Ensayo

- Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL
- Linealidad: 90% - 111%
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3



LABORATORIOS BACON S.A.I.C

Tel. +54(11) 4709-0171 / fax +54(11) 4709-2636

www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar

urea, sodio, albumina, bilirrubina, tiempo de protrombina); microbiológicas (cultivos de LA y hemocultivos, perfil de resistencia de los gérmenes aislados, infecciones comunitarias/intrahospitalarias); terapéuticas (antibiótico administrado, duración del tratamiento, dosis de albumina administrada, modificaciones terapéuticas).

Se consideraron como intrahospitalarias las infecciones de pacientes ingresados desde dos semanas antes hasta las 48 horas previas al episodio de PBE. Se definió la lesión renal aguda (*acute kidney injury*, AKI) según los criterios del Acute Kidney Injury Network (AKIN) (11).

El cálculo de CPT, MELD y CCI se realizó en el momento del diagnóstico de PBE. El CPT indica el grado de insuficiencia hepática según una escala que va de 5 a 15 de acuerdo con variables analíticas y clínicas (12). El índice MELD es un modelo matemático de predicción de supervivencia de pacientes con enfermedad hepática (13). Finalmente, el CCI es un índice pronóstico de mortalidad que considera la edad del paciente, el número y la severidad de sus comorbilidades, incluyendo patologías como cáncer, diabetes, cirrosis y cardiopatía isquémica por un total de 19 ítems (14).

En el análisis del impacto del tratamiento sobre la mortalidad, se ha considerado como fracaso del tratamiento antibiótico la presencia de resistencias bacterianas o la disminución inferior al 25% del recuento de PMN a las 48 horas.

De acuerdo con las principales guías clínicas (15), se han considerado candidatas a tratamiento con seroalbumina (SA) los pacientes con hiperbilirrubinemia (bilirrubina conjugada > 4 mg/dl) o con alteración de la función renal (creatinina sérica > 1 mg/dl).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como media \pm desviación estándar (DE) y se compararon según el test t de Student. En caso de variables continuas con un riesgo asociado no lineal, se categorizaron las mismas por grupos de riesgo. Las variables categóricas se procesaron como porcentaje y se analizaron

usando el test de Chi-cuadrado.

Se estudió la mortalidad intrahospitalaria a corto plazo (30 y 90 días), así como a largo plazo (un año y dos años). La supervivencia global se analizó mediante la curva de Kaplan Meier, la variable dependiente fue la muerte o el trasplante hepático y el tiempo de seguimiento, hasta la aparición del evento o a los dos años del diagnóstico de PBE. En el mismo periodo de seguimiento se registró la tasa de recidiva de la PBE.

Por cada intervalo de tiempo (30 días, 90 días, un año y dos años) se realizó un análisis univariado según regresión logística. Se consideraron estadísticamente significativas las variables con una $p < 0,05$. Posteriormente, las variables con $p < 0,2$ en el estudio univariado se compararon según el test de rangos logarítmicos en un estudio multivariado. Se buscaron los factores pronósticos independientes a corto (30 y 90 días) y largo plazo (un año y dos años), que se consideraron estadísticamente significativos para $p < 0,05$. Posteriormente se procedió a estudio según el test de regresión logística y por curva de Kaplan Meier.

Se analizó el poder pronóstico a corto y largo plazo del CPT, del MELD y del CCI. En el caso del CPT, se mantuvo la división en Child A, B y C. MELD y CCI se categorizaron en grupos homogéneos y comparables por número de pacientes. Para el MELD se crearon los grupos MELD < 15, MELD 15-21 y MELD ≥ 22 . Para el CCI se identificaron los grupos CCI 1-4, CCI 5-7 y CCI ≥ 8 . Se realizó una curva ROC con los puntos de corte de sensibilidad y especificidad con mejor discriminación de supervivencia para los tres índices. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales

En total, fueron incluidos 159 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión del estudio. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. La mayoría de pacientes fueron hombres (71,7%) con una

edad media de 63,5 años (DE \pm 13,3).



Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes incluidos

Variabes	Media (\pm DE) o n (%)
Variabes demográficas	
Sexo	
Hombres	114 (71,7)
Mujeres	45 (28,3)
Edad (años)	63,53 (\pm 13,288)
Etiología cirrosis	
Alcohol	76 (47,8)
Hepatitis crónica C	41 (25,8)
VHC + OH	16 (10,1)
Hepatitis crónica B	5 (3,1)
VHB + OH	3 (1,9)
Otras	18 (11,3)
Comorbilidades asociadas	
Diabetes mellitus	41 (25,8)
Insuficiencia renal crónica	33 (20,8)
Hepatocarcinoma	29 (18,2)
VIH	5 (3,1)
Tratamiento en el momento del ingreso	
Diuréticos	92 (57,9)
Inhibidores de la bomba de protones	83 (52,2)
Beta-bloqueantes	63 (39,5)
Rifaximina	22 (13,8)
Norfloxacino	12 (7,5)
Unidad de hospitalización	
Hepatología/otras	132/27 (83/27)
Lugar de adquisición infección	
Intrahospitalarias/comunitarias	40/119 (25,2/74,8)
Scores	
Child-Pugh (A/B/C)	23/68/68 (14,5/42,8/42,8)
MELD	19,37 (\pm 9,4)
CCI	6,12 (\pm 2,54)

(Continúa en la columna siguiente)

Al ingreso, el 21% de los pacientes recibía profilaxis primaria de PBE con norfloxacino (7,5%) o tomaba rifaximina por episodios previos de encefalopatía hepática (13,5%).



Tabla 1 (Cont.). Características clínicas y analíticas de los pacientes incluidos

Resumen resultados estudio descriptivo de variables demográficas, clínicas, analíticas y microbiológicas. OH: alcohol; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia renal

crónica; CHC: carcinoma hepatocelular; VIH: virus inmunodeficiencia humana; IBP: inhibidores bomba de protones; EH: encefalopatía hepática; HDA: hemorragia digestiva alta; AKI: *acute kidney injury*; TAM: tensión arterial media.

Variables	Media (± DE) o n (%)
Complicaciones al ingreso	
EH	50 (31,4)
HDA	16 (10)
AKI	50 (31,4)
Tensión arterial media	80 (± 22,47)
Temperatura > 37,5 °C	33 (20,8)
Laboratorio	
Leucocitos en sangre (mm ³)	9.649,31 (± 6.912,74)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,45 (± 1,19)
Urea sérica (mg/dl)	73,09 (± 52,01)
Na+ (mEq/l)	133,46 (± 5,4)
TP (ratio)	9,64 (± 23,14)
Albumina sérica (g/dl)	6,22 (± 9,14)
Bilirrubina total (mg/dl)	4,46 (± 6,34)
Cultivos LA positivos (n/%)	
E. coli	18 (11,3)
Enterococcus spp	6 (3,8)
K. pneumoniae	4 (2,5)

S. aureus	3 (1,9)
P. aeruginosa	2 (1,2)
BLEAs	2 (1,25)
Otros	24 (15,1)
Hemocultivos positivos (n/%)	
E. coli	8 (5)
Enterococcus spp	2 (1,3)
P. aeruginosa	1 (0,6)
S. aureus	1 (0,6)
Otros	7 (4,4)
Antibiótico pautado (n/%)	
Cefalosporina	127 (79,9)
Carbapenem	15 (9,4)
Piperacilina-tazobactam	4 (2,5)
Amoxicilina-ácido clavulánico	2 (1,3)
Otros	11 (6,9)
Resistencias (n)	
Amoxicilina-ácido clavulánico	6
Ciprofloxacino	1
Ceftriaxona	3
Otras	7
Múltiples	17

En todos los casos de PBE comunitaria, la paracentesis fue realizada en las

primeras 24h de la consulta a Urgencias o a Hospital de Día. El diseño del estudio no permitió valorar el retraso en el diagnóstico en los pacientes ingresados.

En el momento del diagnóstico, el 56% de los pacientes presentaba alguna complicación, siendo la más habitual la encefalopatía hepática seguida por una AKI. Según la clasificación AKIN: el 54,5% presentó AKIN 1; el 30,9%, AKIN 2, y el 14,5%, AKIN 3.

El 86,8% (138) de los pacientes recibió reexpansión con SA. De estos, 102 tenían al momento del diagnóstico una creatinina igual o superior a 1 mg/dl y/o bilirrubina mayor de 4 mg/dl. A 21 pacientes no se les administró SA. En 12 de estos casos se trató de pacientes con indicación para reexpansión.

El estudio microbiológico del LA fue positivo en 59 casos (37%); en los restantes casos se trató de ascitis neutrocítica con cultivo negativo. En 18 casos (11%) se detectó bacteriemia (Tabla 1).



AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

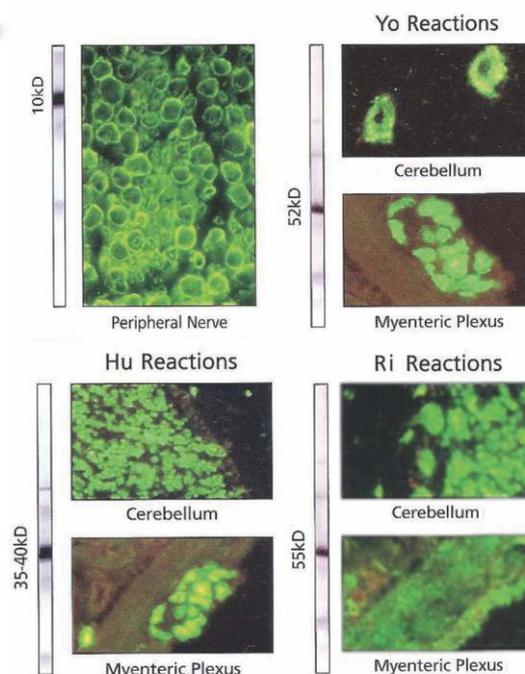
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización



El antibiótico se empezó en las primeras 24 horas del diagnóstico en 156 (98%) pacientes. Se administró el tratamiento en media durante 8,3 días (DE \pm 4,2). La tasa de fracaso del tratamiento antibiótico fue del 35%, en 32 pacientes por falta de mejoría bioquímica significativa a las 48 horas. En 23 casos se ajustó la cobertura a antibiograma.

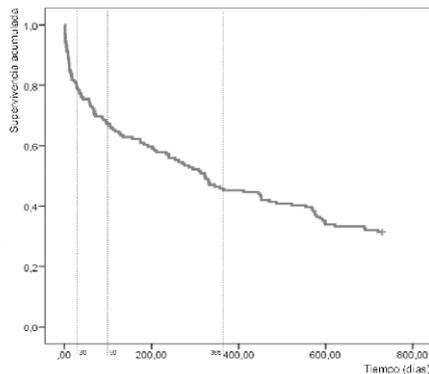
Análisis de mortalidad

La mortalidad intrahospitalaria fue del 23%. La mortalidad a los 30 días, 90 días, un año y dos años fue, respectivamente, del 21%, 31%, 55% y 68,8%. La supervivencia media a los dos años de seguimiento fue de 368 días (DE \pm 23,8) (Fig. 1). Cuatro pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento.

A pesar de que todos los pacientes fueron dados de alta con profilaxis antibiótica, la tasa de recidiva fue del 22%.



Fig. 1. Supervivencia global acumulada de la cohorte de pacientes a los dos años de seguimiento.



Análisis de la mortalidad a corto plazo (30 y 90 días)

Los factores pronósticos en el estudio univariado se resumen en la tabla 2. La insuficiencia renal crónica, la unidad de hospitalización y el desarrollo de encefalopatía hepática o de AKI fueron factores pronósticos de la mortalidad a corto plazo. La bacteriemia aumentó la mortalidad a los 30 días ($p = 0,007$) pero no a los 90.

De los parámetros analíticos

examinados, la concentración de leucocitos en plasma se relacionó significativamente con la mortalidad a los 30 días ($p = 0,012$) pero sin seguir una distribución lineal. Se categorizó la variable continua en tres grupos: a) leucocitos en el intervalo de normalidad; b) leucopenia (leucocitos $< 4.500/\text{mm}^3$); y c) leucocitosis ($> 11.000/\text{mm}^3$). A los 30 días, la leucopenia y la leucocitosis disminuían la supervivencia (leucocitosis OR 4,78, IC 95% 1,8-12,24, $p = 0,002$; leucopenia OR 3,44, IC 95% 1,8-12,6, $p = 0,026$), sin que hubiera diferencias en la mortalidad entre pacientes con leucocitosis o con leucopenia ($p = 0,57$).

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a corto plazo entre los pacientes que recibieron o no reexpansión con SA (a los 30 días $p = 0,43$ y a los 90 días $p = 0,84$).

En el subanálisis de la mortalidad en función de la indicación del tratamiento con SA, el grupo de pacientes que recibieron reexpansión sin tener indicación presentaron una mortalidad significativamente inferior respecto a los casos en los cuales se administró SA según indicación clínica o que no recibieron SA (a los 30 días OR 0,08, IC 95% 0,01-0,63, $p = 0,003$; a los 90 días OR 0,15, IC 95% 0,04-0,51, $p = 0,001$). La supervivencia media a los 90 días fue de 65,2 días (DE 3,1) contra 86,6 (DE 2,5 $p = 0,001$).

La mortalidad a corto plazo fue superior en los casos de fracaso del tratamiento antibiótico (a los 30 días OR 3,4, IC 95% 1,54-7,48, $p = 0,002$; a los 90 días OR 4,4, IC 95% 2,15-9, $p = 0,001$), independientemente de la causa del cambio de antibiótico.

El fracaso del tratamiento antibiótico se relacionó significativamente con el riesgo de bacteriemia (OR 3,4, IC 95% 1,23-9,71, $p = 0,01$).

En el análisis multivariado (Tabla 3), resultaron factores independientes de mortalidad a los 30 días la presencia de leucopenia o leucocitosis, la encefalopatía hepática, la urea sérica elevada y la unidad de hospitalización. A los 90 días, la urea y la unidad de hospitalización siguen siendo factores independientes, junto con la edad, la temperatura $> 37,5^\circ\text{C}$, la creatinina y la

bilirrubina sérica.

Análisis de la mortalidad a largo plazo (1 y 2 años)

En el estudio univariado de la mortalidad a largo plazo (Tabla 2) destaca una mayor mortalidad en los pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ($p = 0,02$). Si consideramos los casos en tratamiento con antibióticos crónico (norfloxacino o rifaximina) como un único grupo, la descontaminación intestinal produjo un efecto protector: al año, OR 0,32 (IC 95% 0,13-0,78, $p = 0,012$); y a los dos años, OR 0,25 (IC 95% 0,083-0,76, $p = 0,015$).

A los dos años de seguimiento, no se encontró un aumento significativo de mortalidad en los pacientes que presentan recidiva de PBE (OR 0,5, IC 95% 0,23-1,10, $p = 0,89$). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo entre los pacientes que recibieron o no reexpansión con SA (al año $p = 0,7$ y a los dos años $p = 0,8$).

La supervivencia al año fue de 209,8 días (DE 14,3) en los pacientes que recibieron reexpansión con SA sin tener indicación, frente a 291,1 días (DE 18,8) en los casos en los cuales se administró SA según indicación clínica o que no recibieron ($p = 0,009$; OR 0,37, IC 95% 0,17-0,82, $p = 0,01$). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes a los que no se les administró SA o bien que recibieron reexpansión según indicación ($p = 0,5$).

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo de los pacientes que presentaron fracaso del tratamiento antibiótico ($p = 0,79$ al año; $p = 0,94$ a los dos años).

La edad y la encefalopatía hepática en el momento del diagnóstico fueron los factores independientes predictivos de mortalidad al año y a los dos años (Tabla 3).

Valoración de índices pronósticos

A los 30 días, ni el CPT ($p = 0,25$) ni el CCI ($p = 0,93$) se relacionaron significativamente con la mortalidad, si bien hubo una ten-

Nuestro UNIVERSO

TDR-X60
mindray



evidence
INVESTIGATOR
RANDEX



VirClia
vircell
MICROBIOLOGISTS



Alegria
ORGENEC



ba bioars

Idylla
BIOCARTIS



Theia-i
Magnis



SARA
DIA-PRO



Omlipo
GOL SITE



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





Tabla 2. Estudio univariado de factores pronósticos de mortalidad

Resumen resultados de estudio univariado de factores pronósticos de mortalidad a corto y largo plazo de las variables demográficas, clínicas, analíticas y microbiológicas. Ns: no significativo; DM: diabetes mellitus; VIH: virus inmunodeficiencia humana; IRC: insuficiencia renal crónica; CHC: carcinoma hepatocelular; IBP: inhibidores bomba de protones; EH: encefalopatía hepática; HDA: hemorragia digestiva alta; AKI: acute kidney injury; LA: líquido ascítico; TP: tiempo protrombina.

Variables	30 días		90 días		1 año		2 años	
	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)
Variabes demográficas								
Sexo (hombres/mujeres)	0,67	Ns	0,54	Ns	0,014	2,43 (1,19-4,94)	0,14	Ns
Edad (años)	0,22	Ns	0,001	1,05 (1,02-1,08)	0,001	1,05 (1,02-1,08)	0,003	1,04 (1,01-1,07)
Etiología cirrosis	0,1	Ns	0,75	Ns	0,53	Ns	0,34	Ns
Comorbilidades asociadas								
DM	0,124	Ns	0,26	Ns	0,6	Ns	0,66	Ns
VIH	0,96	Ns	0,58	Ns	0,8	Ns	0,58	Ns
IRC	0,004	3,44 (1,47-8,02)	0,001	4,15 (1,86-9,26)	0,022	2,66 (1,15-6,18)	0,07	Ns
CHC	0,62	Ns	0,09	Ns	0,002	5,1 (1,83-14,2)	0,07	Ns
Tratamiento al ingreso								
Beta-bloqueantes	0,44	Ns	0,14	Ns	0,25	Ns	0,18	Ns
IBP	0,48	Ns	0,51	Ns	0,016	2,18 (1,15-4,12)	0,016	2,32 (1,16-4,61)
Norfloxacino	0,25	Ns	0,88	Ns	0,15	Ns	0,7	Ns
Rifaximina	0,8	Ns	0,96	Ns	0,07	Ns	0,027	0,18 (0,042-0,82)
Diuréticos	0,97	Ns	0,98	Ns	0,23	Ns	0,5	Ns
Unidad de hospitalización								
Hepatología/otras	0,001	5,2 (2,13-12,69)	0,001	4,19 (1,77-9,91)	0,17	Ns	0,49	Ns
Lugar de adquisición infección								
Intrahospitalarias/comunitarias	0,22	Ns	0,18	Ns	0,74	Ns	0,82	Ns
Complicaciones al ingreso								
EH	0,001	4,34 (1,94-12,02)	0,04	2,09 (1,03-4,24)	0,003	3,14 (1,48-6,05)	0,02	2,56 (1,12-5,89)
HDA	0,28	Ns	0,58	Ns	0,89	Ns	0,56	Ns
AKI	0,002	3,52 (1,59-7,79)	0,001	5,78 (2,77-12,08)	0,014	2,49 (1,2-5,19)	0,05	2,24 (1-5,03)
Cultivos LA positivos	0,89	Ns	0,85	Ns	0,07	Ns	0,02	2,27 (1,12-4,56)
Hemocultivos positivos	0,007	4,32 (1,49-12,54)	0,07	Ns	0,32	Ns	0,36	Ns
TAM	0,77	Ns	0,57	Ns	0,59	Ns	0,81	Ns
Temperatura (> 37,5 °C)	0,37	Ns	0,029	3,11 (1,12-8,61)	0,11	Ns	0,36	Ns
Laboratorio								
Leucocitos en sangre (mm ³)	0,012	Ns	0,1	Ns	0,9	Ns	0,43	Ns
Creatinina sérica (mg/dl)	0,001	1,76 (1,26-2,48)	0,001	1,92 (1,33-2,79)	0,03	1,46 (1,03-2,08)	0,27	Ns
Urea sérica (mg/dl)	0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,001	1,02 (1,01-1,02)	0,003	1,01 (1,00-1,02)	0,04	1,01 (1,01-1,02)
Na ⁺ (mEq/l)	0,9	Ns	0,8	Ns	0,36	Ns	0,16	Ns
TP (ratio)	0,24	Ns	0,12	Ns	0,008	0,97 (1,01-1,02)	0,61	Ns
Albumina sérica (g/dl)	0,95	Ns	0,75	Ns	0,69	Ns	0,36	Ns
Bilirrubina total (mg/dl)	0,03	1,05 (1-1,11)	0,06	Ns	0,86	Ns	0,63	Ns

dencia a una mayor supervivencia en los pacientes con Child A. Sin embargo, el MELD resultó ser buen predictor de mortalidad a corto plazo (OR 1,067, IC 95% 1,023-1,4, $p = 0,002$). La supervivencia con un MELD ≥ 15 fue de 24,4 días (DE 0,95) respecto de los pacientes con un MELD < 15 , en los cuales fue de 28,5 días (DE 0,8) ($p < 0,005$). En el análisis mediante curva de ROC, el área bajo la curva para la mortalidad a corto término fue de 0,71 (IC 95% 0,63-0,79, $p = 0,001$), siendo el punto de corte óptimo un MELD de 16,5.

A los dos años, los tres índices resultaron predictores de mortalidad: CPT ($p = 0,03$), CCI ($p = 0,001$) y MELD ($p = 0,021$) según

el análisis por curvas de Kaplan Meier.

El análisis de supervivencia (Fig. 2) evidenció que el MELD seguía siendo un factor predictor de mayor mortalidad en los pacientes con puntuación ≥ 15 , AUC 0,63 (IC 95% 0,53-0,72, $p = 0,008$).

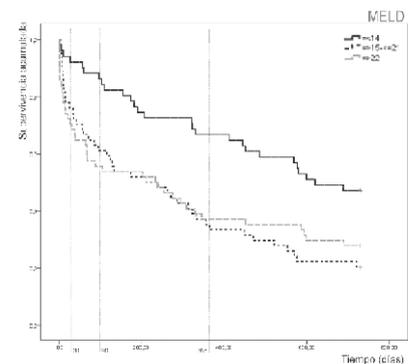
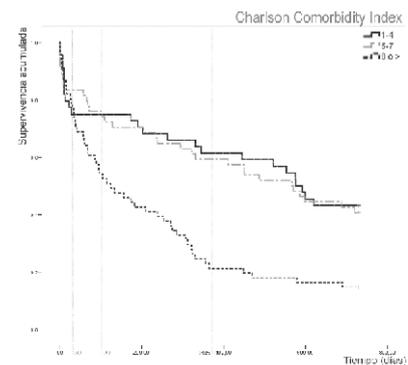
La supervivencia por CCI fue peor en los casos con CCI ≥ 8 ($p = 0,001$), sin diferencias entre los pacientes con un CCI inferior ($p = 0,79$). La supervivencia media a los dos años de seguimiento fue de 447 días (DE 30,3) para los pacientes con CCI < 8 y de 240 días (DE 32,3) para aquellos con CCI ≥ 8 ($p = 0,001$). La curva de análisis ROC presentó un

AUC de 0,68 (IC 95% 0,6-0,77, $p = 0,001$), siendo un CCI de 7,5 el punto de corte óptimo según el índice de Youden.

Finalmente, el análisis del CPT como factor pronóstico de supervivencia a largo plazo mostró que los pacientes Child C tienen una mortalidad superior a los Child A ($p = 0,011$). Los pacientes Child B tienen un comportamiento dual: en los primeros meses tienen una mortalidad muy similar a la de los pacientes Child C; posteriormente, la curva de supervivencia se hace menos pendiente, por lo que, a pesar de una clara tendencia, la supervivencia de los pacientes Child B no resultó estadísticamente superior a la de los pacientes Child A ($p = 0,2$). El análisis ROC del CPT, considerado como variable continua, no presenta significación estadística (AUC 0,58, $p = 0,08$).



Fig. 2. Supervivencia acumulada a los dos años de seguimiento categorizada según MELD, el índice de comorbilidad Charlson y la escala Child Pugh.



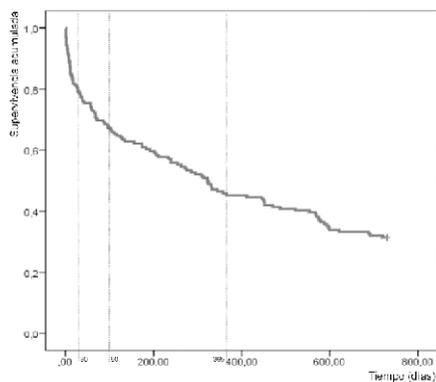


Tabla 3. Estudio multivariado mortalidad a corto y largo plazo

CHC: carcinoma hepatocelular; IBP: inhibidores bomba protónica; AKI: acute kidney injury; EH: encefalopatía hepática; TP: tiempo protrombina.

	Sig.	OR	IC 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
30 días				
Leucocitosis/leucopenia	0,004	5,016	1,685	14,929
EH	0,002	4,942	1,835	13,307
Urea	0,002	1,014	1,005	1,024
Unidad hospitalización	0,004	4,692	1,646	13,373
90 días				
Edad	0	1,088	1,042	1,135
Unidad hospitalización	0	9,261	2,709	31,661
T > 37,5 °C	0,026	4,914	1,211	19,948
Creatinina	0,029	0,513	0,282	0,932
Urea	0	1,03	1,014	1,046
1 año				
Edad	0,025	1,04	1,005	1,077
Sexo masculino	0,002	4,65	1,797	12,031
CHC	0,004	6,652	1,859	23,797
IBP	0,004	3,574	1,52	8,405
AKI	0,026	2,798	1,13	6,932
EH	0	6,38	2,437	16,706

2 años				
Edad	0,003	1,045	1,015	1,076
Rifaximina	0,034	0,174	0,034	0,874
EH	0,008	3,496	1,387	8,809

DISCUSIÓN

Un primer episodio de PBE modifica el curso natural de la cirrosis. Las infecciones del LA en los pacientes cirróticos se asocian a cambios sistémicos que se mantienen tras la resolución del cuadro agudo (4). A pesar de los progresos en el tratamiento, nuestro estudio confirma que la mortalidad por PBE sigue siendo elevada, sobre todo si el episodio se asocia a un empeoramiento de la función hepática y renal.

Distintas publicaciones muestran que la función hepática es una variable determinante en la mortalidad de los pacientes con PBE (16-18). En nuestro estudio, el desarrollo de encefalopatía hepática, que traduce clínicamente un



Test rápido, sin dieta previa y de un solo paso, para detección de Sangre Oculta en Materia Fecal

Prueba inmunocromatográfica Actim® Fecal Blood Test para detectar sangre oculta en materia fecal. Método rápido, de fácil uso e higiénico. Específico para hemoglobina humana, no requiere dieta previa. El kit incluye todo el material requerido para el ensayo.

actim®
FECALBLOOD



Actim® Fecal Blood

Allende 3274 (C1417BMV)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar



deterioro de la función hepática, se confirma como un factor de riesgo independiente que aumenta la mortalidad a corto y largo plazo.

Tandon y cols. (7) demostraron que el empeoramiento de la función renal era el factor que con mayor consistencia determinaba un peor pronóstico en la PBE (5). Múltiples publicaciones han confirmado que la reexpansión con SA disminuye la incidencia de fracaso renal y la mortalidad (15,19-21). En nuestro estudio, donde la mayoría de los casos recibieron reexpansión con SA, los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica o que presentaron un AKI en el momento del diagnóstico de PBE tuvieron peor supervivencia. Según nuestros resultados, no solo el desarrollo de un AKI es un predictor de mortalidad a largo plazo, sino que una elevación de la urea sérica es un factor independiente de mortalidad a corto plazo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en los pacientes con distintos grados de AKI.

Actualmente, se consideran candidatos a reexpansión con SA los pacientes diagnosticados de PBE con alteración de la función renal (creatinina sérica mayor o igual a 1 mg/dl) o hiperbilirrubinemia (bilirrubina sérica superior a 4 mg/dl) (15). En nuestra serie, el 87% de los pacientes recibieron reexpansión con SA, en la gran mayoría de los casos de acuerdo con las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) (15), sin que se encontraran diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron SA y los que no. Nuestro estudio demuestra que los pacientes que recibieron reexpansión sin tener clara indicación presentaron mayor supervivencia respecto a los pacientes en los que no se administró SA o bien, que presentaron indicación para reexpansión. Estos resultados podrían indicar un beneficio de la SA en todos los pacientes con PBE, independientemente de la función renal o de la hiperbilirrubinemia.

El fracaso del tratamiento antibiótico influencia únicamente la supervivencia a los 30 días, probablemente porque aumenta el riesgo de bacteriemia.

La profilaxis primaria con norfloxacinó disminuye la incidencia de PBE (22) y mejora el pronóstico (23). Según los resultados de

nuestro estudio, la descontaminación intestinal primaria podría tener unos efectos beneficiosos sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con PBE. En el estudio multivariado, tomar rifaximina es un factor protector independiente a los dos años. Probablemente, tal y como se describe en un estudio experimental (24), la rifaximina, dado que modifica la flora bacteriana intestinal, conlleva una menor endotoxemia y por ello, una mejor funcionalidad hepática.

A pesar de ser un tema debatido, estudios recientes relacionan el uso de IBP con un aumento de la incidencia de infecciones del líquido ascítico (25-28). En este trabajo se evidencia un incremento significativo de la mortalidad al año en aquellos pacientes en tratamiento con IBP, probablemente debido a que la disminución de la acidez gástrica podría facilitar el crecimiento bacteriano (29). A pesar de esto, falta evidencia suficiente para desaconsejar el uso de IBP en los pacientes con cirrosis (30).

Solo el 11% de los pacientes de nuestro estudio presentaron bacteriemia en el momento del diagnóstico, respecto al 30-50% descrito en la literatura (31). Sin embargo, nuestros resultados confirman los obtenidos por Cho y cols. (32), que describieron la bacteriemia como una variable independiente de mortalidad intrahospitalaria, siendo en nuestro caso un factor pronóstico de mortalidad a corto plazo.

Otro factor de riesgo independiente de mortalidad es la unidad de hospitalización. Este dato es esperable si consideramos que casi todos los pacientes que no ingresaron en un servicio de aparato digestivo fueron atendidos por unidades de cuidados intensivos, lo que indica inestabilidad hemodinámica o fallo orgánico que precisó soporte específico.

Las recidivas de PBE en pacientes que no realizan profilaxis secundaria se acercan al 70%, mientras que el tratamiento con norfloxacinó puede bajar esta tasa hasta el 20% (33). En nuestro estudio, todos los pacientes fueron dados de alta con tratamiento profiláctico y la tasa de recidiva de PBE fue del 22% en acuerdo con la literatura.

Un dato novedoso de nuestro estudio es el hecho de incluir el CCI entre los factores pronósticos de los pacientes con PBE. La supervivencia no depende únicamente de la función hepática (MELD y CPT), sino también del contexto clínico del paciente y de sus comorbilidades. Estos resultados ofrecen una nueva interpretación de los índices habitualmente utilizados en la práctica clínica. Así, el MELD es un buen predictor de supervivencia a corto y a largo plazo en los pacientes con PBE. El CCI es útil como escala pronóstica a largo plazo. Mientras que el CPT carece de la suficiente precisión estadística para que sea posible utilizarlo como índice pronóstico en los episodios de PBE. Sería deseable un nuevo índice pronóstico específicamente diseñado para los pacientes con PBE que incluya estas distintas variables.

Las limitaciones de nuestro estudio proceden del diseño del mismo. No obstante, la revisión exhaustiva de los casos, su carácter multicéntrico y el tamaño de la muestra compensarían esta limitación. Otra limitación del estudio deriva de la ausencia de un protocolo terapéutico común entre los tres centros.

Por otro lado, no ha sido posible valorar la existencia de retraso en el diagnóstico en los pacientes ingresados.

En conclusión, nuestro estudio muestra que, a pesar de las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento, la PBE presenta una mortalidad alta a corto y largo plazo, siendo el deterioro de la función hepática y renal los principales factores pronósticos de mortalidad.

La reexpansión con SA podría suponer un beneficio para todos los pacientes con PBE, independientemente de la función renal y hepática. El MELD y el CCI pueden ser utilizados como índices pronósticos de mortalidad en los pacientes con PBE.



BIBLIOGRAFÍA

Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis by enteric organism. A



Alere™ i

Resultados moleculares en
menos de 15 minutos.

Alere™ i Influenza A & B

Alere™ i RSV

Alere™ i Strep A*

ALERE ES AHORA ABBOTT

Para más información visite www.alere.com o
contactese con su Representante.

- relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568-80.
- Dever JB, Sheikh MY. Review article: Spontaneous bacterial peritonitis: bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1116-31.
- Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41(3):422-33.
- Ra G, Tsien C, Renner EL, et al. The negative prognostic impact of a first ever episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis and ascites. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(10):858-65.
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(3):260-5.
- Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1436-42.
- Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1232-6.
- Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: A new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(12):1176-81.
- Khan J, Pikkariainen P, Karvonen AL, et al. Ascites: Aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(8):970-4.
- Merino Rodríguez B, Núñez Martínez O, Díaz Sánchez A, et al. Prognostic value of a spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(9):560-5.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11(2):1.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
- Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797-805. DOI: 10.1002/hep.21563
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
- Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015;35(9):2121-8.
- Tandon P, Kumar D, Seo YS, et al. The 22/11 risk prediction model: A validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1473-9.
- Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(2):131-9.
- Jalan R, Fernández J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.
- Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):302-11.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
- Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):Cd004791.
- Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(3):818-24.
- Odena G, Miquel M, Serafin A, et al. Rifaximin, but not growth factor 1, reduces brain edema in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2084-91.
- Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver Int* 2009;29(8):1189-93.
- Min YW, Lim KS, Min BH, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: A propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(6):695-704.
- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(2):235-42.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146(7):1680-90.e1.
- Van Vlerken LG, Huisman EJ, Van Hoek B, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Role of proton pump inhibitors and intestinal permeability. *Eur J Clin Invest* 2012;42(7):760-7.
- De la Coba Ortiz C, Arguelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: A review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(4):207-24.
- Pelletier G, Salmon D, Ink O, et al. Culture-negative neutrocytic ascites: A less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1990;10(3):327-31.
- Cho JH, Park KH, Kim SH, et al. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2007;39(8):697-702.
- Barreales M, Fernández I. Spontaneous bacterial peritonitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(5):255-63.

Reactividad cruzada de una prueba de tamizaje para Enfermedad Celíaca con otros autoanticuerpos*



16 min.



La enfermedad celíaca es un desorden autoinmune inducido por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Es una enteropatía que afecta principalmente al intestino delgado proximal y se produce por intolerancia a la gliadina, una proteína presente en cereales, principalmente en el trigo. En el siguiente trabajo les

presentamos un estudio sobre la presencia de reactividad cruzada de la prueba de tamizaje htTG/DGP para enfermedad celíaca con otros autoanticuerpos presentes en altos títulos en diferentes enfermedades autoinmunes.



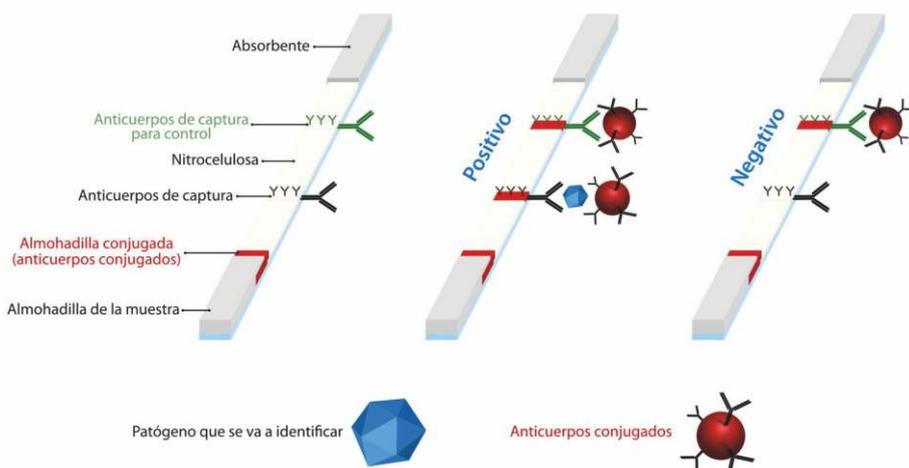
Ana María Aristimuño¹, Amelia Noemí de la Colina², Patricia Rosana Lagoa³, Fernando Daniel Ventimiglia⁴, María Virginia Minervini², María Soledad Martínez Methol², Jorge José Bruno⁵, Liliana Elena D'Agostino⁶

¹ Bioquímica Especialista en Endocrinología.

² Bioquímica.

³ Técnica de laboratorio.

DetECCIÓN DE BACTERIAS, VIRUS Y PARÁSITOS Inmunocromatografía en 10-15 minutos



Clostridium Difficile
Helicobacter Pylori
Legionella Pneumophila
Streptococcus Grupo A

Adenovirus
Adenovirus 40/41
Rotavirus
Syncytial Respiratorio
Influenza A&B

Cryptosporidium Parvum
Giardia Lamblia
Crypto/Giardia
Tripanosoma Brucei

4 Doctor en Bioquímica.
 5 Licenciado en Bioquímica.
 6 Licenciada en Bioquímica. Especialista en Inmunología.
 * Laboratorio D'Agostino-Bruno. Calle 14 N° 280, 1900 La Plata, Argentina.
 CORRESPONDENCIA
 Bioq. ANA MARÍA ARISTIMUÑO
 E-mail: aaristimuno@dagostino-bruno.com.ar



Resumen

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la presencia de reactividad cruzada de la prueba de tamizaje htTG/DGP para enfermedad celíaca (EC) con otros autoanticuerpos presentes en altos títulos en diferentes enfermedades autoinmunes (EA). Se realizó un estudio de corte transversal donde se seleccionaron 100 pacientes no celíacos, de ambos sexos (15 hombres, 85 mujeres) con edades entre 4 y 86 años que presentaban diversas EA. Para estudiar presencia de EC se realizaron por ELISA los ensayos QUANTALite® (INOVA Diagnostics, EE.UU.): htTG/DGPscreen, htTG IgA e IgG, Gliadina IgAII e IgGII. Los autoanticuerpos de otras EA se determinaron por inmunofluorescencia indirecta y por electroquimioluminiscencia. La reactividad cruzada encontrada con autoanticuerpos no específicos de EC fue de 2,0%. Las dos muestras positivas con la prueba de tamizaje (23,0 U y 24,9 U) presentaron anticuerpos anti-centrómero y anti-nucleares, con títulos 1/1280 y 1/640 respectivamente. Las mismas fueron analizadas para los marcadores de celiaquía y sólo una resultó positiva débil (21,8 U) para anti-Gliadina IgAII. La baja reactividad cruzada hallada con el ensayo de tamizaje htTG/DGP en presencia de otros autoanticuerpos permite concluir que dicha prueba constituye una herramienta de gran utilidad para la pesquisa de EC en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes. Palabras clave: Autoanticuerpos; Enfermedad celíaca; Prueba de tamizaje.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden autoinmune inducido por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Es una enteropatía que afecta principalmente al intestino delgado proximal y se produce por intolerancia a la gliadina, una proteína presente en cereales, principalmente en el trigo. La aparición de los síntomas es generalmente gradual y

caracterizada por un tiempo de latencia de meses o años luego de la introducción del gluten, siendo los más clásicos: diarrea, pérdida de peso y malnutrición. La severidad de los síntomas gastrointestinales y de los signos clínicos, generalmente son un reflejo del grado de malabsorción intestinal (1)(2). Es uno de los desórdenes más comunes en países poblados predominantemente por personas de origen europeo (Europa, Norte y Sur de América y Australia) afectando aproximadamente al 1% de la población general (2).

La EC comparte muchas características con otros desórdenes autoinmunes como el modo poligénico de herencia, una fuerte asociación con antígenos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, la producción de una respuesta inflamatoria local (infiltración linfocitaria y producción de citoquinas), la presencia de autoanticuerpos en circulación, la prevalencia en el sexo femenino, la deficiencia de IgA y una asociación con otras enfermedades autoinmunes (1)(2).

La incidencia de EC en varios desórdenes autoinmunes aumenta 10 a 30 veces en comparación con la población general, si bien en muchos casos es clínicamente asintomática o silente (1).

Los anticuerpos anti-péptidos deamidados de gliadina (DGP), anti-transglutaminasa tisular humana (htTG) y anti-endomisio (EMA) son marcadores fuertemente asociados a enfermedad celíaca (EC) (3-11), cuya positividad es criterio de indicación de biopsia de intestino delgado, el gold standard para su diagnóstico (12-14). La prueba de tamizaje htTG/DGP es un enzoinmunoensayo que permite la detección simultánea de anticuerpos IgA e IgG contra dichos marcadores y puede ser considerado como un ensayo inicial de primera línea en el algoritmo de estudio para EC. Numerosos artículos han demostrado su buen desempeño sólo o en combinación con otras pruebas, en cuanto a sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (2)(9-11)(15-19). La utilización de un conjugado dual permite detectar EC en inmunodeficientes de IgA (prevalencia 1/400) (13)(20), además es particularmente útil en población pediátrica, donde se conoce que la sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-EMA y anti-htTG está reducida en niños pequeños (11). Muchos de esos niños con

enfermedad celíaca presentan anticuerpos anti-gliadina. A medida que progresa la enfermedad se producen anticuerpos contra ambos antígenos, gliadina y htTG. La expresión completa de anticuerpos anti-EMA y anti-htTG generalmente ocurre después de los 2 ó 3 años de edad. Por esta razón, se ha recomendado combinar anti-gliadina con anti-EMA o anti-htTG a fin de incrementar la sensibilidad diagnóstica de las pruebas serológicas en edades tempranas (11)(19). El método de tamizaje posee una especificidad de 97,0% y una sensibilidad de 98,6%, según el fabricante (21). En un trabajo publicado por Sugai et al. (12), el ensayo de tamizaje para EC presentó una sensibilidad de 100% tomando en cuenta el valor de corte del fabricante (20,0 U) y 98,4% considerando el valor correspondiente al 100% de Valor Predictivo Positivo, en la detección de EC en pacientes con alto riesgo para la enfermedad (alta probabilidad pretest).

Se define la reactividad cruzada como la reacción de un anticuerpo con un antígeno diferente del que le dio origen, debido a la presencia de determinantes antigénicos compartidos, similares o idénticos (22). Se debe a reacciones no específicas que generan resultados falsos positivos. La reactividad cruzada es el tipo de interferencia más común en inmunoensayos y ocurre cuando sustancias estructuralmente similares al analito o aquellas que poseen epitopes equivalentes al mismo, están presentes en suero y forman complejos que producen señales medibles (23)(24).

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la presencia de reactividad cruzada de la prueba de tamizaje htTG/DGP para enfermedad celíaca con otros autoanticuerpos presentes en altos títulos en diferentes enfermedades autoinmunes.

Materiales y Métodos

POBLACIÓN ESTUDIADA

Se realizó un estudio de corte transversal para el cual se seleccionaron 100 pacientes de ambos sexos (15 hombres y 85 mujeres) pertenecientes a la ciudad de La Plata y zona de influencia, con altos títulos de autoanticuerpos. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 4 y 86 años (Mediana: 45,5) y presentaban diferentes patologías autoinmunes: Poliartritis,

Síndrome de Sjögren (SS), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerodermia, Artritis Reumatoidea (AR), Síndrome Anti-Fosfolipídico (SAF), Colitis Ulcerosa, Granulomatosis de Wegener, Polimiositis, Cirrosis biliar primaria, Espondilitis anquilosante, Neuropatía autoinmune no especificada, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves, Diabetes Tipo I (DBT I). Ninguno de los pacientes fue referido con el diagnóstico de EC.

MUESTRAS

Las muestras de sangre fueron obtenidas entre las 7,00 y las 10,00 h, luego de 8 h de ayuno en tubos con gel acelerador de la coagulación. Se dejaron coagular durante 30 minutos a temperatura ambiente y fueron posteriormente centrifugadas durante 15 minutos a 3600 rpm. Los sueros así obtenidos fueron procesados junto con las muestras diarias de rutina y/o guardados a -20 °C hasta su procesamiento semanal, según las determinaciones requeridas en cada caso.

MÉTODOS

Se utilizaron los siguientes ensayos de ELISA, QUANTALite® (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, EE.UU.): htTG/DGPScreen, Gliadin IgGII e IgAII, htTG IgA e IgG, CCP3 IgG (anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos) y Centromere (anticuerpos anti-centrómero, ACA). El procesamiento fue realizado con un analizador de microplacas automatizado EVOLISTM Twin Plus (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette-Francia). El valor de corte para indicar positividad, según el fabricante fue 20,0 U, para los ensayos mencionados.

Los estudios por Inmunofluorescencia Indirecta se realizaron con improntas de ANCA (ethanol fixed human neutrophil) y ANCA (formalin fixed human neutrophil) para la detección de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, ANCA C y P, respectivamente (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, EE.UU.) y KallestadTMHep-2 Cell Line Substrate (Bio-Rad Laboratories Inc., EE.UU.), para anticuerpos antinucleares (ANA). En la

detección de anticuerpos anti-mitocondria (AMA) se utilizaron improntas Mouse Kidney & Stomach Slide (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, EE.UU.). Se observaron con Microscopio de fluorescencia Nikon- Eclipse E 400 (Tokio, Japón) con lámpara TK-LED.

Todas las técnicas analíticas se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante y cumplieron los requisitos de calidad establecidos por el laboratorio.

Se estableció como positivo un título de 1/20 para anticuerpos AMA y ANCA, para anticuerpos antinucleares el título de corte fue 1/80 en pacientes adultos y 1/40 en población pediátrica. Los sueros que presentaron positividad se diluyeron hasta la última dilución que presentó máxima fluorescencia.

Los anticuerpos anti-Tiroperoxidasa (aTPO), anti-Tiroglobulina (aTG) y anti-Receptor de TSH (aRTSH), fueron medidos por Electroquimioluminiscencia con un instrumento COBAS e601 ROCHE (Hitachi

 **Biocientífica**
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

GeneProof
Diagnóstico molecular para tu rutina

Nueva línea!

Productos destacados para PCR Real Time:



Chlamydia pneumoniae PCR RT Kit
Mycobacterium tuberculosis PCR RT Kit



BK/JC Virus (BKJC) PCR RT Kit
JC Virus (JCV) PCR RT Kit



PathogenFree DNA Isolation Kit



PathogenFree RNA Isolation Kit



Factor II Prothrombin PCR RT Kit
Factor V Leiden PCR RT Kit

Consultá por otros productos:
www.geneproof.com | www.biocientifica.com.ar

High- Technologies Corporation, Tokio, Japón).

Los valores de corte para los anticuerpos aTPO fueron ≥ 34 UI/L, para los anticuerpos aTG ≥ 115 UI/L y para los anticuerpos aRTSH $\geq 1,75$ UI/L.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

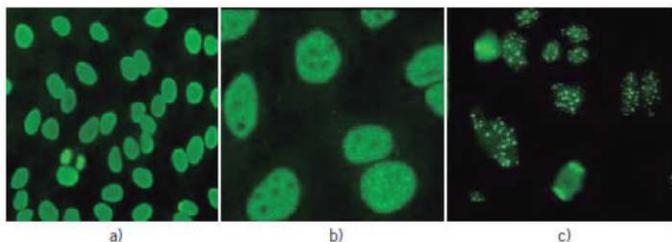
Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa IBM® SPSS® Statistics 21, EE.UU. Se consideró nivel de significancia estadística $p < 0,05$.

Resultados

Las especificidades de los autoanticuerpos encontradas en este grupo de pacientes fueron: 7 ACA; 6 anti- CCP3; 52 ANA con títulos $\geq 1/160$ (presentando distintos patrones de fluorescencia); 3 AMA; 1 ANCA C y 1 ANCA P; 16 aTPO y/o aTG, 5 aRTSH. Once pacientes eran diabéticos tipo I (dos de los cuales además fueron hipoti-roideos) con diferentes especificidades de autoanticuerpos relacionados con DBT I. En la Figura 1 pueden observarse distintos patrones de fluorescencia.



Figura 1. Imágenes de diferentes patrones de inmunofluorescencia en pacientes con enfermedades autoinmunes. Homogéneo. b) Moteado. c) Anti-centrómero.



En la Tabla I pueden observarse los valores medios obtenidos con la prueba de tamizaje htTG/DGP para cada especificidad de autoanticuerpos seleccionada.



Tabla I. Frecuencia de autoanticuerpos y media obtenida con la prueba de tamizaje para celiacía.

	ANA	aCCP	ANCA	ACA	AMA	aTPO/aTG	aRTSH	DBTI
n	52	6	2	7	3	16	5	11
X(U)	9,1	8,1	6,5	9,4	8,5	7,3	5,9	6,6

n: número de muestras

x: valor medio de la prueba de tamizaje para EC.

La reactividad cruzada encontrada con otros autoanticuerpos fue de 2,0%, es decir, de las 100 muestras procesadas con la prueba de tamizaje, dos presentaron anticuerpos con valores por encima del valor de corte establecido (23,0 U y 24,9 U). Esas muestras fueron analizadas para los cuatro marcadores de celiacía, anti-htTG IgA, anti-htTG IgG, anti-Gliadina IgAII y anti-Gliadina IgGII. Sólo una muestra demostró un resultado positivo débil (21,8 U) para anti-Gliadina IgAII, como se indica en la Tabla II. Las dos muestras, extensivamente evaluadas, habían sido

caracterizadas como positivas para ACA 1/1280 y ANA 1/640 respectivamente.



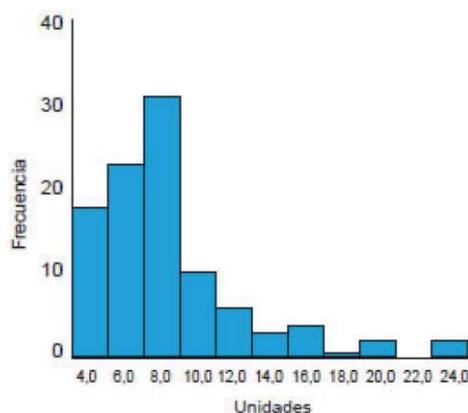
Tabla II. Resultados de los marcadores de celiacía en las 2 muestras positivas para la prueba de tamizaje.

Prueba de tamizaje	anti-Gliadina IgAN	anti-Gliadina IgAN	anti-htTgIgG	anti-htTgIgA	Otros autoanticuerpos
23,0 U	5,7 U	21,8 U	12,4 U	14,5 U	ACA 1/1 280
24,09 U	5,0 U	7,6 U	12,4 U	10,4 U	ANA 1/640 Moteado Fino

Se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos con las 100 muestras de suero, los cuales arrojaron un valor medio de 8,3 U y un desvío estándar de 4,1. El 95% de los datos se encontró entre 3,3 U y 21,2 U (Figura 2).



Figura 2. Gráfico de frecuencia de los resultados obtenidos con la prueba de tamizaje.



Discusión y Conclusiones

La EC es una enfermedad autoinmune frecuentemente subdiagnosticada, en particular en sus formas atípicas. Mientras que la biopsia de intestino delgado continúa siendo el gold standard para su diagnóstico, en este grupo de pacientes pauci o asintomáticos, las pruebas serológicas son importantes para determinar aquellos pacientes que deberán ser referidos a biopsia (25). En un trabajo realizado en Argentina, en el área de la ciudad de La Plata se encontró una prevalencia de EC de 1/167 individuos, teniendo en cuenta la población general (26). Este escenario fue el motivo para realizar este estudio, dado que, como se mencionó previamente, la incidencia de EC es mayor en las enfermedades autoinmunes que en la población general. Para ello, se seleccionó un grupo de pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes que poseían autoanticuerpos con diferentes especificidades y que, por lo tanto, presentaban mayor riesgo de padecer EC, por lo que los resultados no deben ser interpretados de igual modo en la población general.

En el presente trabajo la reactividad cruzada fue de 2,0%, debido a que dos muestras presentaron resultados de la prueba de

tamizaje por encima del valor de corte de 20,0 U. De esos dos sueros sólo uno presentó anticuerpos anti-Gliadina IgA II positivos débiles, ya que los valores comprendidos entre 20,0 y 30,0 U deben ser reportados de este modo.

Los resultados de la población estudiada presentaron un valor medio para la prueba de tamizaje de 8,3 U (IC: 3,2-24,9), el cual se apartó 3 desvíos del valor de corte declarado por el fabricante de 20,0 U, el 75% de los valores del ensayo de tamizaje reportados estuvieron por debajo de 9,5 U.

En numerosas publicaciones se ha estudiado la mayor prevalencia de EC en diferentes patologías autoinmunes respecto de la población general (25)(27-29). Estudios realizados, tanto en niños como en adultos, han demostrado que la EC se presenta en pacientes con DBT I con una prevalencia que varía desde el 4,4 al 11,1%. En una gran proporción de pacientes la EC es asintomática o caracterizada por síntomas modestos/ atípicos. El tamizaje periódico

para autoanticuerpos de EC en pacientes con DBT I es mandatorio (27).

Se ha encontrado una prevalencia de EC en pacientes con Enfermedades Tiroideas Autoinmunes (Enfermedad de Graves y Tiroiditis de Hashimoto) entre 2,0 a 7,0%. La coexistencia de EC y Enfermedades Tiroideas Autoinmunes se ha explicado por varios mecanismos entre los cuales se encuentran la predisposición genética y la asociación de ambas enfermedades con el gen que codifica CTLA-4, un gen que confiere susceptibilidad para autoinmunidad tiroidea (28).

En un estudio realizado en Argentina por Rodríguez G et al., el 5,37% de los pacientes con diversas Enfermedades del Tejido Conectivo presentó serología positiva para EC. Se hallaron anticuerpos positivos en pacientes con diagnóstico de SS, AR, Artritis Psoriásica (APs), PM y LES (25).

Iltanen et al. hallaron una frecuencia de 14,7% de EC en 34 pacientes con SS primario, donde se reconocieron como

factores de susceptibilidad genética a los haplotipos HLA- DQ2 y DQ8 compartidos por ambas patologías (29).

El desempeño de la prueba de tamizaje utilizada en el presente estudio ha sido ampliamente evaluado por diferentes autores, en diversas poblaciones de pacientes, tanto adultos como niños. Se mencionó previamente el trabajo publicado por Sugai et al. (12), en el cual los autores demostraron que el ensayo de tamizaje fue el único que detectó todos los casos de EC (Sensibilidad 100%) y Especificidad de 92,8%, razón por la cual concluyeron que debería utilizarse como prueba inicial en la investigación de EC.

Resultados similares fueron hallados por Agardh D. (11) quien, utilizando como valor de corte 20,0 U para considerar un resultado positivo, detectó el 100% de los niños con EC no tratados incluyendo menores de 3 años de edad con anticuerpos anti-htTG IgA negativo y aquellos que tenían deficiencia de IgA. La especificidad del



PKL PPC 1100H

Analizador Hematológico,
5- Part Dif con Reticulocitos

ESPECIFICACIONES:

- 27 Parámetros:** WBC,LYM%,MON%,NEU%,EOS%,BAS%,LYM#,MON#,NEU#,EOS#,BAS#,RBC, HGB, HCT,MCV, MCH, MCHC,RDW_CV,RDW_SD,PLT,MPV,PDW,PCT,P_LCR, RETIC%, RETIC_ABS, IRF
2 Histogramas para RBC y PLT
2 scategramas: 1) 5 diferencial 2) Eosinófilos y Neutrófilos
Scategramas 3-D
- Principios de operación:** 5-Diff WBC: Citometría de Flujo (FCM)+ luz de dispersión de 4 ángulos
WBC : mediciones ópticas y de impedancia volumétrica
RBC/PLT: Método de impedancia volumétrica
HGB: colorimetría libre de cianuro
RET: Citometría de Flujo (FCM)+dispersión de luz laser + Método químico de teñido
- Modos de muestra:** Auto carga 160 µL, modo manual 160 µL, modo prediluido 40 µL
- Diámetro de apertura:** WBC 100 µm RBC/PLT 80 µm
- Producción:** Auto carga hasta 110 m/h - Modo manual hasta 100 m/h
- Dispositivo de muestreo:** Rack con capacidad de 120 muestras,
- Almacenamiento de información:** Hasta 200,000 resultados
- Alarmas:** Mensajes de error
- Pantalla:** Pantalla de PC con sistema Linux, Pantalla color TFT de 14 pulgadas1
- Medida:** 760x684mx676,5 mm



AADEE S.A.

"Una empresa que habla su mismo idioma"

REPRESENTANTE EXCLUSIVO



ensayo encontrada por este autor fue 89% para pacientes con otros desórdenes como intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, alergia a alimentos, deficiencia de IgA, deficiencia de lipasa, gastritis por *Helicobacter pylori*, diabetes mellitus insulino dependiente, falla de crecimiento o corta estatura o síntomas gastrointestinales momentáneos, todos con biopsia intestinal negativa (controles enfermos); y 97% para los controles sanos.

Según la bibliografía consultada no existe un estudio sistemático que haya evaluado la reactividad cruzada del método de tamizaje para EC con otros autoanticuerpos. El inserto del reactivo htTG/DGPsScreen presenta un estudio realizado con 83 muestras controles positivos procedentes de diferentes reactivos de pruebas de autoanticuerpos de INOVA, resultando una reactividad cruzada nula (21). Las muestras control utilizadas en dicho estudio son acusas, no poseen la misma matriz biológica que las muestras de suero y, por lo tanto, no son conmutables, razón por la cual, el resultado obtenido en el presente estudio refleja lo que ocurre en sueros de pacientes.

La baja reactividad cruzada hallada con la prueba de tamizaje htTG/DGP en presencia de otros autoanticuerpos permite concluir que dicho ensayo constituye una herramienta de gran utilidad para la pesquisa de EC en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, en quienes existe amplia evidencia científica que poseen mayor probabilidad de desarrollar EC.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección del Laboratorio D'Agostino-Bruno por proporcionar la tecnología y los reactivos para llevar a cabo el estudio, al personal técnico, especialmente a Amalia Soibelzon, quien se desempeña como técnica en el laboratorio.



Referencias bibliográficas

- Vijay K, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac Disease-Associated Autoimmune Endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(4): 678-85.
- Sapone A, Bai J, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10: 13.
- Vermeersch P. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 931-5.
- Basso D, Guariso G, Fogar P, Navaglia F, Zambon C-F, Plebani M. Insights in the laboratory diagnosis of celiac disease. *Lupus* 2006; 15: 462-5.
- Hill PG, McMillan SA. Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of celiac disease. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 105-17.
- Reeves GEM, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 493-501.
- Hooper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, et al. Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729-33.
- Basso D, Guariso G, Fasolo M, Pittoni M, Schiavon S, Fogar P, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 613-8.
- Sugai E, Vazquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1112-7.
- Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, Argonz J, Smecuol E, et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem* 2007; 53: 2186-92.
- Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1276-81.
- Sugai E, Moreno M, Hwang H, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: Is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16(25): 3144-52.
- Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-77.
- Hooper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 314-20.]
- Prince HE. Evaluation of the Inova diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(1): 150-1.
- Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 293-300.
- Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. *Clin Chem* 2010; 56(4): 661-5.
- Villanacci V, Corazza GR. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58: 573-4.
- Basso D, Guariso G, Fogar P, Meneghel A, Zambon C-F,

- Navaglia F, et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. *Clin Chem* 2009; 55(1): 150-7.
- Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Gut* 1998; 42: 362-5.
- Inova Diagnostics QUANTA Lite TM h-tTG/DGP Screen. Inova Diagnostics, Inc. San Diego 2007.
- CLSI. I /LA 18-A2. Specifications for Immunological Testing for Infectious Diseases; Approved Guideline - Second Edition. CLSI, Wayne 2001.
- Miller JJ, Valdes RJr. Approaches to minimizing interference by cross-reacting molecules in immunoassays. *Clin Chem* 1991; 37: 144-53.
- Datta P, Ejilemele A, Petersen J. Quick Guide to Immunoassay Interference. AACC, 2013. AACC Press 1850K Street, NW, Suite 625 Washington DC 20006.
- Rodríguez G, Zazzetti F, Da Representação S, Lencina M, Barreira J, Alvarez K. Frecuencia de anticuerpos para diagnóstico de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y artropatías inflamatorias. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1510-6.
- Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-4.
- Camarca M, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian J Pediatrics* 2012; 38:10.
- Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int* 2013. Disponible en <http://dx>.
- Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, et al. Coeliac disease and markers of coeliac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1042-6.

SIEMENS Healthineers

Una solución innovadora para los laboratorios de análisis clínicos llega a la Argentina

- **Analizadores de inmunoensayo y química clínica que proporcionan control, simplicidad y mejores resultados**
- **Transporte de tubos 10 veces más rápido que los sistemas de transporte convencionales, permite resultados más ágiles para médicos y pacientes**
- **La nueva solución permite hasta 440 pruebas de inmunoensayo por hora⁽¹⁾, siendo la mayor productividad del mercado**

(1). Dependiendo de la configuración

Siemens Healthineers celebra el lanzamiento en Argentina de su nueva solución tecnológica para laboratorios de análisis clínicos. *Atellica® Solution* es un revolucionario conjunto de analizadores de inmunoensayo y química clínica automatizados de última generación, que permite un incremento en la velocidad de diagnóstico con tiempos de respuesta rápidos, una mayor precisión, así como estabilidad, control y un alto rendimiento.

“Nuestro orgullo más grande es ofrecer soluciones que impacten de manera positiva en la rutina de los profesionales de la salud y en la vida de la población, reduciendo los tiempos de diagnóstico, incrementando la calidad de los resultados, de tal modo que podemos mejorar la experiencia de los pacientes”, aseguró Daniel Nasuti, Director

General de Siemens Healthineers para Argentina.

Atellica® Solution es una plataforma desarrollada en su totalidad por Siemens Healthineers, con base en una amplia investigación realizada con más de 500 laboratorios e instituciones en todo el mundo para detectar sus principales desafíos y necesidades. “Como resultado, creamos un sistema que ofrece mayor control, flujos de trabajo simplificados y mejores resultados para los laboratorios, preparándolos para los retos del futuro”, añadió Nasuti.

La nueva plataforma cuenta con hasta 10 módulos que pueden combinarse en más de 300 configuraciones personalizadas para adaptarse a cualquier tipo de laboratorio. El analizador de inmunoensayo ejecuta hasta 440 pruebas por hora, siendo la mayor productividad del mercado.

Atellica® Magline es una tecnología única capaz de transportar los tubos de muestra a una velocidad 10 veces mayor que los transportadores convencionales. Gabriela Feldhaus, Gerente de Marketing para el área de Laboratorio Diagnóstico afirma que el enfoque de esta solución consiste en que el paciente y los médicos puedan obtener un diagnóstico efectivo, de calidad, en tiempo y forma, sin retrasos y con mayor precisión. “*Atellica® Solution* ofrece tiempos de respuesta en sólo 10 minutos para pruebas claves, como cardíacas, reproductivas y tiroideas”, afirma.

Un sistema multi-cámaras independiente dotado de un software inteligente detecta automáticamente la prioridad a ser analizada en casos de emergencia, permi-

tiendo un control individualizado de cada muestra, beneficiando a los profesionales de la salud y pacientes con resultados ágiles y confiables.

Gabriela destaca que “la solución es capaz de operar más de 30 tipos diferentes de contenedores de muestra, incluyendo adaptadores para muestras pediátricas. Además, es posible realizar hasta 15 pruebas con apenas 50 micro-litros de sangre, ofreciendo mayor confort a los pacientes”.

Durante sus más de 120 años de historia, Siemens Healthineers ha desempeñado un papel fundamental en el campo de la innovación tecnológica. *Atellica® Solution* llega para cambiar el juego en la rutina de los laboratorios, ayudando a los profesionales de la salud con respuestas inmediatas y confiables para una toma de decisión más ágil, fundamentada y asertiva.



Diagnóstico en la era digital: Mejorando la atención del paciente

- **Evento para clientes en el Alvear Art Hotel el 12 de septiembre**
- **Presencia de importantes expositores donde se mencionaron casos de éxito y se dieron a conocer las soluciones Point of Care a los proveedores de la salud.**
- **Gran presencia de importantes laboratorios y centros de salud de Argentina.**

El 12 de septiembre el área de Centros de atención (Point of Care) de Siemens Healthineers llevó a cabo su evento del año en el Alvear Art Hotel denominado: “Diagnóstico en la era digital: Mejorando la atención del paciente”. El mismo contó con una gran presencia de importantes laboratorios y centros de salud del país interesados en mejorar la gestión de sus pacientes y tener resultados clínicos optimizados.

El tiempo es preciado y en la era de la inmediatez facilitar un diagnóstico en cuestión de minutos es transformar la forma de brindar el cuidado de la salud y facilitar una mejor experiencia en la relación médico-paciente. Por tal motivo el evento tuvo como objetivo presentar las soluciones digitales y equipos de diagnóstico de la compañía en su mayoría portátiles e inalámbricos que proporcionan resultados diagnósticos inmediatos, convenientes y fáciles de usar, los cuales se ubican en el punto de atención del paciente como guardias, urgencias, consultorios externos, quirófanos, terapias intensivas, entre otros.

Para estos casos las soluciones les permiten tomar decisiones inmediatas, sobre el manejo de los pacientes, lo que resulta en mejor seguridad para paciente, mejores

resultados clínicos y mejor satisfacción de los pacientes. Un ejemplo de ello fue el foco puesto en uno de los grandes lanzamientos del año, el analizador de gases en sangre epoc, una solución inalámbrica de mano que permite realizar pruebas de análisis de sangre integrales al lado del paciente en una tarjeta que se almacena a temperatura ambiente y con resultados en menos de un minuto. “Con este equipo en menos de un minuto puedes tener un estudio de gases en sangre (PH, PO2, PCO2), permitiendo tomar una decisión médica inmediata en un paciente crítico”, mencionó Soledad Moran, Especialista de producto de Siemens Healthineers.

Por otra parte según las palabras de Daniel Nasuti, Director General de Siemens Healthineers Argentina, este tipo de eventos además “acercan nuestras cuatro promesas de valor de la mano de nuestra línea de productos de Point of Care a nuestros clientes. Adicionalmente permite a expositores internacionales compartir experiencias y mejores prácticas en el ámbito de nuestros productos POC y junto a la digitalización enriquecer a nuestra comunidad local para facilitar un mejor acceso a la salud, lograr mejorar resultados a menores costos”.

Entre las experiencias y prácticas compartidas, el programa contó con la participación de clientes de Colombia y Argentina quienes relataron en primera persona sus experiencias con las soluciones implementadas en sus centros; casos de éxito no sólo por los grandes beneficios de implementar equipamiento sino por el uso de las soluciones informáticas que facilitaron el control total desde el Laboratorio Central. Como fue el caso del Dr. Sigifredo Ospina, Jefe de Epidemiología Hospitalaria en Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia, quien detalló la experiencia exitosa de la implementación de un programa de POC en dicho Hospital haciendo énfasis en aquellos retos más significativos que uno debe superar cuando quiere implementar este tipo de programas.

“Yo creo que estamos avanzando un poco más a que las personas del laboratorio clínico sean más conscientes de que POC es parte del laboratorio clínico. Que los exámenes al lado del paciente hay que vigilarlos, hay que controlarlos, y finalmente garantizar la calidad, pero el responsable último de esta actividad siempre será el laboratorio clínico”, expresó el doctor.

Los destacados expositores de importantes instituciones que participaron del encuentro fueron:

- El Dr. Sigifredo Ospina, Jefe de Epidemiología Hospitalaria en Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.
- El Ing. Roman Rosenkranz, Vice President POC Informatics en Siemens Healthineers, Berlín, Alemania.
- La Lic. Sandra Carrillo, Marketing POC Siemens Healthineers, Bogotá, Colombia.
- La Dra. Alejandra Brethauer, Bioquímica del Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner Cañuelas y UPA 1 Lomas de Zamora, Buenos Aires, Argentina.
- La Dra. Silvia Andrea Holod, Bioquímica Especialista en Química Clínica, Jefa división laboratorio Hospital T. Álvarez, Buenos Aires, Argentina.

SIEMENS
Healthineers

Contacto de prensa
Yesica Lucia Vazquez
Teléfono: +54 11 5432 6816
Email:
yesica.vazquez@siemens-healthineers.com



Siemens Healthineers es el negocio de la salud independiente de Siemens AG que permite a los proveedores de servicios de salud de todo el mundo obtener mejores resultados a menor costos, contribuyendo en su camino hacia la expansión de la medicina de precisión, la transformación de los servicios de salud, la mejora de la experiencia del paciente y la digitalización de los servicios de la salud. Como líder en tecnología médica, Siemens Healthineers innova continuamente con su portafolio de productos y servicios en las áreas centrales de diagnóstico y tratamientos por imágenes, así como también diagnósticos de laboratorio y medicina molecular. Siemens Healthineers también desarrolla activamente sus servicios de salud digital y servicios de consultoría.

En el año fiscal 2017, que finalizó el 30 de septiembre de 2017, Siemens Healthineers generó ingresos de € 13.8 mil millones y ganancias de € 2.5 mil millones y cuenta con aproximadamente 48,000 empleados en todo el mundo.

Por mayor información:
www.siemens.com/healthineers



DIAGNOS MED S.R.L. 



www.diasource-diagnostics.com

17 (OH) PROGESTERONA NUEVA!

Adaptable para sistemas abiertos Elisa

Controles incluidos

Opcional: Extracción de muestra para neonatos

CALPROTECTINA ELISA

Opcional: Set de recolectores de muestra

CROMOGRANINA ELISA Y RIA

RSR

Diagnostics for Autoimmunity

www.rsrltd.com

3 Screen Islet Cell (ELISA)

IA2 (ELISA Y RIA)

VGKC Ab (RIA)

VGCC Ab (RIA)

Para ampliar información comunicarse al
 (011) 45522929

info@diagnosmed.com | promocion2@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com



agenda

Formación de Posgrado



Oferta Académica con
modalidad a distancia

Curso de Actualizaciones en antimicrobianos de uso Ambulatorio y Hospitalario

Organiza: COFyBCF
E-mail: elearning.cofybcf@gmail.com
Web:
www.cofybcf.org.ar/cursos_adistancia.asp

Curso de Hematología gratuito FUPAU- ORION

Módulo 1: Educar para un desarrollo humano sustentable.
Desafíos actuales en la enseñanza de las ciencias y la formación profesional.
Módulo 2: Elaboración de proyectos educativos con responsabilidad social.
Organiza: UNR (Universidad Nacional Rosario)
Tel-Fax: 54-11-4394-4337
E-mail: presidencia@fupau.org.ar;
cursos@fbyoyf.unr.edu.ar

Curso de Actualización en Psicofarmacología

Fecha de inicio: consultar (cada módulo prevé una dedicación de 120 horas distribuidas en 3 meses)
Organiza: COFyBCF (Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal)
E-mail: bioquimicos@cofybcf.org.ar

educacioncontinua@cofybcf.org.ar
Web: www.cofybcf.org.ar

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
E-mail:
formacioncontinua@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.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@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
Lugar: Santa Fe, Argentina
E-mail:
formacioncontinua@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.unl.edu.ar/app/cursos

Líquidos de Punción: Laboratorio Bioquímico Clínico

Inicio: Consultar
Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
Tel: 54-11-4381-2907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Diagnóstico de las Hemoglobinopatías. Casos Clínicos

Fecha: Consultar
Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
Tel: 54-11-4381-2907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
E-mail:
formacioncontinua@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.unl.edu.ar/app/cursos

Micología Médica

Inscripciones Abiertas
Organiza: Fundación Química Argentina
E-mail: Info@fundacionquimica.org.ar

Curso Estadística Básica

Disponibilidad Continua
Organiza: GMigliarino Consultores
E-mail: info@migliarino.com
Web: www.gmigliarino.com/Cursos/130

Errores Congénitos del metabolismo: Rol del Laboratorio de urgencias y especializado

Fecha: Consultar
Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
Tel: 54-11-4381-2907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar



ENCUESTA NACIONAL

EL LABORATORIO EN LAS GAMMAPATIAS MONOCLONALES. BUSCANDO CONSENSOS.

Desde el Foro de Proteínas se invita a todos los Profesionales Bioquímicos de la Argentina, tanto del ámbito público como privado, a participar de una encuesta voluntaria y anónima con el objetivo de confeccionar la primer Guía de Prácticas de Laboratorio Clínico en el Diagnóstico y seguimiento de Gammapatías Monoclonales.

El Foro de Proteínas, con sede en la Asociación Bioquímica Argentina, constituye desde el año 2007 un ámbito de discusión, donde los profesionales especialistas en el área de Proteínas se reúnen periódicamente para consensuar criterios que puedan ser utilizados como herramientas en la transmisión de resultados clínicamente útiles. Tenemos el honor de contar con la Dra. Raquel Osatinsky como Consultora permanente desde su inicio.

La falta de consensos a nivel mundial sobre cómo informar los estudios proteicos séricos y urinarios nos obliga a los profesionales del área a recabar información en cuanto a las técnicas utilizadas, nomenclatura y diseño del informe de resultados en nuestro país.

Los datos obtenidos serán objeto de análisis por parte del Foro y permitirán en conjunto con las recomendaciones propuestas por especialistas de otros países, construir Guías de Trabajo que serán oportunamente publicadas y comunicadas al mail registrado de los participantes.

A los fines de interpretar correctamente los datos recolectados, solicitamos a los colegas brindar únicamente información de las determinaciones que son realizadas en el propio Laboratorio; y, que no son eventualmente derivadas a Laboratorios de mayor complejidad.

Además, solicitamos enviar una única encuesta por Laboratorio.

Agradeciendo su tiempo y colaboración, los saluda muy atentamente

La misma puede encontrarse en el link de la Asociación Bioquímica Argentina/ www.aba-online.org.ar

Anticoagulación: Estudio y Control de los Tradicionales

Fecha de inicio: Consultar
Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
Tel: 54-11-4381-2907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Citometría de Flujo

Fecha: consultar
Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
Tel: 54-11-4381-2907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Errores Congénitos del metabolismo: Rol del Laboratorio de urgencias y especializado

Inicio: Consultar
Organiza: ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
Tel: 54-11-4381-2907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Congreso Anual de la SAIB

Fecha: 5 y 8 de noviembre 2018
Lugar: Centro de Convenciones de Paraná, Entre Ríos
Organiza: SAIB
Tel: 0054 1147871
Email: www.saib.org.ar

III Jornadas Patagónicas

Fecha: 14-15 y 16 noviembre 2018
Lugar: Neuquén, Tower Hotel, con dirección en Gral. Manuel Belgrano N° 174
Organiza: La Federación Bioquímica Patagónica (FEBIPA) y el Colegio de Bioquímicos de Neuquén
Tel: 0299 442-2217
E-mail: info@colbionqn.com.ar



Oferta Académica
Presencial, Nacional

VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.

Lugar: Universidad Nacional de Córdoba (Cátedra de Ginecología)

Tel: 011-49610290
Organiza: Saegre
E-mail: saegre@saegre.org.ar

Curso sobre Infecciones de Transmisión Sexual

Fecha: 2 y 3 de noviembre
Lugar: FCQ
Organiza: UNC y AAM
Tel: 0351 4236505
E-mail: cordoba@aam.org.ar – registro@aam.org.ar

VIII Congreso de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica

Inicio: 6 a 9 de noviembre de 2018
Lugar: Buenos Aires
Organiza: AAM (Asociación Argentina de microbiología)
Tel: (54-11)4932-8948
E-mail: info@aam.org.ar

51° Congreso Argentino de Reumatología 2018

Inicio: 12 a 17 de noviembre de 2018
Organiza: SAR
Lugar: Hotel Intercontinental/Mendoza
Tel: (+5411)4371-1759
E-mail: www.reumatologia.org.ar

47° Congreso Argentino de la SAP (Sociedad Argentina de Patología 2018)

Inicio: 15 a 17 de noviembre de 2018
Organiza: SAP
Lugar: Universidad Católica Argentina/Buenos Aires
Tel: (+5411)4951-2152
E-mail: infosap@patologia.org.ar

VX Jornadas Científicas del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

Inicio: 21 a 23 de noviembre de 2018
Lugar: Buenos Aires
Organiza: Instituto de investigaciones Médicas Alfredo Lanari
Tel: (+54)011-5287-3700
E-mail: jornadascientificas@lanari.fmed.uba.ar

Jornadas Bioquímicas de Integración Provincial 2018

Fecha: 10 de noviembre de 2018
Lugar: Córdoba Capital

Organiza: Cobico (Colegio de Bioq. De la Provincia de Córdoba)
Tel: +54 0351 423196
Email: cobico@cobico.com.ar

II Jornadas Nacionales de Plantas Medicinales

Fecha: 26 al 28 de noviembre de 2018
Lugar: Facultad de Farmacia y Bioquímica UNV de Buenos Aires
Organiza: UNV de Farmacia y Bioquímica
Email: joramed2018.blogspot.com

Convocatoria a mejor Tesis Doctoral en Ciencias Químicas

Fecha: 15 al 30 de noviembre de 2018
Lugar: FCQ (Facultad de Ciencias Químicas de Córdoba)
Organiza: Facultad de Ciencias Exactas y UBA
E-mail: www.fcq.unc.edu.ar

II Congreso Científico Profesional de Bioquímica

Fecha: 12 al 15 de junio de 2019
Lugar: Córdoba, Argentina
E-mail: graduados@fcq.unc.edu.ar

73° Congreso Argentino de Bioquímica

Fecha: 20 al 23 de agosto 2019
Lugar: Hotel Panamericano Buenos Aires Argentina
Organiza: ABA
Tel: 011-43812907
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

EXPO FYBI: Exposición y Congreso Internacional de Farmacia y Bioquímica Industrial

Inicio: 10 a 13 de septiembre 2019
Lugar: Costa Salguero, Buenos Aires, Argentina
Email: www.expofybi.org

CUBRA XV

Octubre 2019
Resistencia, Chaco, Argentina
Organiza Colegio Bioquímico de Chaco
E-mail: congresocubra_chaco2019@gmail.com



Oferta Académica
Presencial, Internacional

XXXII Congreso Nacional de Bioquímica

Inicio: 4 al 9 de noviembre de 2018
Lugar: Ixtopa, Zihuatanejo, México
Organiza: Sociedad Mexicana de Bioquímica
Email: www.smb.org.mx

IN LACTIS: Simposio Internacional en Ciencia y Tecnología de Lácteos

Inicio: 6 y 7 de noviembre de 2018
Lugar: Montevideo Uruguay
Organiza: UTEC, INALE, LATU
Email: info@easyplanners.com

18° Congreso Internacional del Colegio Nacional de Bacteriología

Fecha: 9 al 12 de noviembre de 2018
Lugar: Hotel Dann Carhon (Colombia, ciudad de Barranquillas)
Organiza: Colegio Nacional de Bacteriología CNB
E-mail: www.cnbcolombia.org

Macromolecular Crystallography School

Fecha: 14 de noviembre de 2018
Organiza: Instituto de Física de Sao Carlos Brasil
Lugar: Brasil
Email: www.ifsc.usp.br/mx2018

XXIV Congreso Latinoamericano de Microbiología ALAM 2018.

Fecha: 13 al 16 de noviembre de 2018
Lugar: Parque Araucano. Santiago, Chile.
<http://alam.science/alam-2018/>

II Jornada Internacional de la Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica

Fecha: 9 al 12 de noviembre y 1 de diciembre de 2018
Lugar: Hotel Real Plaza (La paz Bolivia)
E-mail: www.sabobiocli.com
Tel: 70640815

XLIII Congreso nacional de Genética Humana

Fecha: 26 de noviembre y 1 de diciembre de 2018
Lugar: Hotel Marriot Aguas Caliente, México
Organiza: AMGH
E-mail: amgh.congreso2018@gmail.com

2° Curso de Introducción a la Microscopía

Fecha: 17 al 24 noviembre de 2018
Lugar: Boadilla de Monte, Madrid.
E-mail: www.sebbm.es

5ta Jornada "Hacia un sistema sanitario basado en la creación de valor"

Fecha: 27 de noviembre de 2018
Lugar: Auditorio Rafael del Pino, Madrid.
Organiza: Fundación Instituto Roche
Tel: +34 913248738
Email: contacto@institutoroche.es

Curso Internacional "Parasitosis Intestinales"

Fecha: 10 y 11 de diciembre de 2018
Lugar: Colegio de Bioquímica y Farmacia (La paz Bolivia)
Organiza: Sociedad Boliviana de Bioquímica
E-mail: www.sabobiocli.com

Antimicrobianos en las Infecciones más Frecuentes

Fecha: 14 y 15 de diciembre de 2018
Lugar: Auditorio Hotel Mi residencia (Santa Cruz Bolivia)
Organiza: Sociedad Boliviana de Bioquímica
E-mail: www.sabobiocli.com

XIX Congreso Panamericano de Infectología

Inicio: 29 de mayo al 1 de junio 2019
Lugar: Centro de Convenciones de la Conmebol Paraguay
Email: apinfectologia.com
Organiza: API Paraguay

23 ° Congreso Europeo de Medicina de Laboratorio IFCC-EFLM. (EUROMEDLAB 2019)

Fecha: 19 a 23 de mayo 2019

Lugar: Barcelona, España
Organiza: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC ML)
E-mail: info@euromedlab2019barcelona.org

2019 ESP-IUPB World Congress 17th International Congress on Photobiology

Fecha: 25 al 30 de agosto 2019
Lugar: Barcelona, España
Organiza: Light & Life
Tel: +34 911 420580
Email: photobiology2019@mci-group.com

XXIV Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica COLABIOCLI 2019

Fecha: 10 a 13 de Setiembre 2019
Lugar: Megapolis Convention Center, Multicentro Mall, Nivel 9, Avenida Balboa, Ciudad de Panamá
Organiza: Colabiocli
E-mail: conalacpanama10@gmail.com





Bioagenda

Empresas Auspiciantes

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

Abbott Rapid Diagnostics

14 de Julio 616/628
Ciudad de Buenos Aires
Tel: 0800.555.9200
alere.ar@alere.com
www.alere.com

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Av. Libertador 110 P.2 (1638)
Vicente Lopez, Buenos Aires
Tel: (54 11) 4718 7900 - 0800 444 55
BD (23)
crc_argentina@bd.com
www.bd.com

Bernardo Lew e hijos SRL

info@bernardolew.com.ar
www.bernardolew.com.ar

Bahía Blanca: Perú 150 - CP: 8000

Tel. (54 291) 455-1794
Fax. 54-291-451-4416
Buenos Aires: Cbtes. Malvinas 3087
CP: 1427
Tel. (54 11) 4523-9901
Fax. (54 11) 4522-4322

Mendoza: Juan B. Justo 561 - CP: 5500

Tel. (54 261) 425-2002
Fax. (54 261) 425-9966
Neuquén: Castelli 455 - CP: 8300
Tel. (54 299) 442-9888
Fax. (54 299) 447-3556

Santa Rosa: Allem 705 - CP: 6300

Tel/Fax. (54 2954) 41-0011
Trelew: Inmigrantes 557 - CP: 9100
Tel. (54 2965) 42-9790
Fax. (54 2965) 43-4277

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

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) Ciudad de Buenos Aires
Tel. (54 11) 5263 0275 rotativo
E-mail: info@nextlab.com.ar
web: www.nextlab.com.ar

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

Instrumental Bioquímico S.A.

Venezuela 3755 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel/Fax: (54 11) 4709 7700
ibsa@instrumental-b.com.ar
www.instrumental-b.com.ar

Laboratorio de Medicina

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

Laboratorios Bacon

Uruguay 136 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel: (54 11) 4709 0171
Fax: (54 11) 4709 2636
bacon@bacon.com.ar
www.bacon.com.ar

MANLAB

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

Meganalizar

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

Montebio S.R.L.

Vera 575, Ciudad Autónoma de Buenos
Aires
Tel/fax: (54 11) 4858 0636
info@montebio.com.ar
www.montebio.com.ar

ONYVA SRL

Dr. Adolfo Dickman 990/994
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (54 11) 5235-3970
ventas@onyva.com.ar
www.onyva.com.ar

Siemens Healthineers

Julián Segundo Agüero N° 2830 (1605)
Munro, Buenos Aires
Tel: +54 11 5432 6816
www.healthcare.siemens.com.ar
siemenshealthineers.ar@siemens.com

Stamboulia Laboratorio

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

Tecnolab s.a.

Estomba 964 (1427)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (54 11) 4555 0010 / 4859 5300
Fax: (54 11) 4553 3331
info@tecnolab.com.ar
www.tecnolab.com.ar

Visita nuestra *nueva web!* // www.revistabioanalisis.com

Regístrate en forma gratuita y descargá la nota que quieras en PDF
// Encuentra el tema que más te interesa en nuestro buscador

Revista
Bioanálisis





Rubros

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
Tecnolab s.a.

Biología Celular

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

Biología Molecular

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

Bromatología

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

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.
Siemens Healthcare

Cultivo Celular

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
Siemens Healthcare

Genética

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

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.

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
Siemens Healthcare
Tecnolab s.a.

Marcadores Neoplásicos

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

Micología

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



Rubros

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

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Abbott Rapid Diagnostics
 Biocientífica S.A.
 Montebio S.R.L.
 TecnoLab s.a.

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
 Siemens Healthcare
 TecnoLab s.a.

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

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.
 JS Medicina Electrónica SRL
 Montebio S.R.L.
 Siemens Healthcare

Balanzas

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

Centrífugas

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

Citómetros

Abbott Rapid Diagnostics
 Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

TecnoLab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.
 BIOARS S.A.
 Montebio S.R.L.
 ONYVA SRL

Cultivos Celulares

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

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.
 Gematec S.R.L.
 JS Medicina Electrónica SRL
 Montebio S.R.L.
 Siemens Healthcare

Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.
 Becton Dickinson Argentina S.R.L.
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 Diagnos Med S.R.L.
 ETC Internacional S.A.
 Gematec S.R.L.
 Montebio S.R.L.

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS
 Laboratorio de Medicina
 (acreditado bajo Norma ISO 15.189)
 MANLAB
 Stamboulia 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



Rubros

Fundación Bioquímica Argentina)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

MANLAB
(Laboratorio habilitado según Resolución Nº
252-253/12 del INCUCAI, para la Tipificación
de Receptores y Donantes para Trasplantes de
Órganos)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Quimioluminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

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.

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Dejamos un año, esperando que el nuevo venga, cargado de energía, impulso, salud, empleo, amor y lleno de propósitos que seguro cumpliremos.

¡Felicidades!

Revista

bianálisis



13.248.000
TEST ANUALES



1.700
PRESTACIONES DISPONIBLES



24hs
CENTRO DE PROCESAMIENTO



1.520
LABORATORIOS SOCIOS
COMPLEMENTARIOS



24.000
PACIENTES DIARIOS



18 ÁREAS
ESPECIALIZADAS



20 MÓVILES
PROPIOS



18 RECORRIDAS
VISITAS DIARIAS Y SEMANALES



ASESORAMIENTO
CALL CENTER
BIOQUÍMICO PERSONALIZADO



**SEGUIMIENTO EN
TIEMPO REAL**
EL ESTADO DE SUS
MUESTRAS EN CADA ETAPA
● Solicitado / ● En proceso / ● Finalizado



**CONVENIOS
INTERNACIONALES**
MAYO CLINIC, BAYLOR,
MYRIAD, CENTOGENE



**NUEVAS
TECNOLOGÍAS**
COBAS 6800 / MISEQ / SECUENCIADOR ABI3500
CENTAUR XPT / COBAS 502-602 / VICTOR 2D



ISO 9001:2015
ETAPA PREAMBLICA /
ANALITICA / POSTANALITICA

UN TRATAMIENTO ADECUADO
NECESITA UN
DIAGNÓSTICO PRECISO

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico