

Revista

**bioanálisis**

www.revistabioanálisis.com

Año 16 - N° 100

Abril 2020

# Al virus lo frenamos entre todos

#SomosResponsables

ACTUALIZACIÓN: ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Diagnóstico precoz y estadios  
de la enfermedad renal diabética albuminuria  
e índice de filtración glomerular estimado**

Osteoprotegerina como indicador  
diagnóstico y de progresión  
en cáncer de próstata

“Aplicación del modelo SERVQUAL  
al laboratorio Manlab en IADT para determinar  
la calidad del servicio que presta actualmente  
el laboratorio a pacientes ambulatorios”

Comparación de la con PCR múltiple,  
para detección de carbapenemasas

Revista  
**bioanálisis**

"Hubo un día en el que todos estuvimos de acuerdo para cuidar a los argentinos.

*Unidos podemos lograrlo.*

Este es el tiempo de empezar a hacerlo.

Ahora viralicemos la responsabilidad"

**100 EJEMPLARES 16 AÑOS**



*¡Gracias por acompañarnos y ser parte de esta historia que seguiremos contando!*



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

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software  
para la gestión integral  
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT



## Staff Revista Bioanálisis <<

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

## >>> Editorial

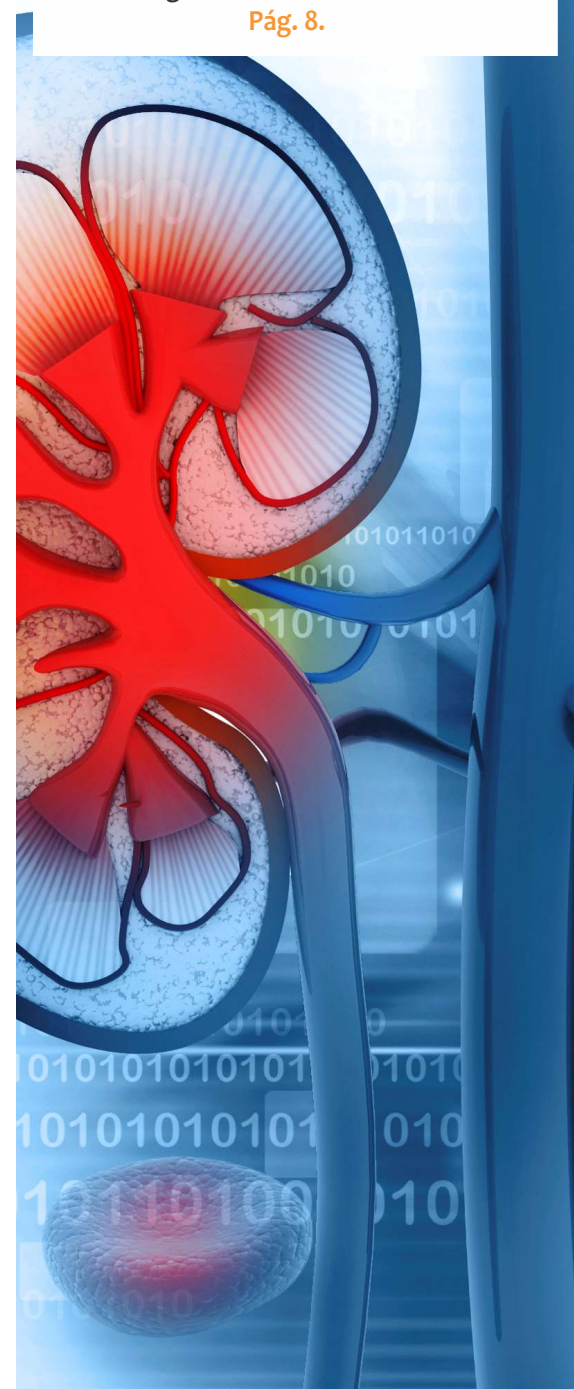
En estos momentos de tanta incertidumbre y crisis mundial los que hacemos Revista Bioanálisis queremos acercarnos no solo información muy valiosa sino también poder ser un canal de comunicación continua. Es por ello que en esta nueva edición número 100 laboratorios Biors SA nos presenta un completo menú de pruebas para detección de SARS-CoV-2 para darnos soluciones rápidas y seguras. En el área de hematología una investigación sobre la caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina. La resistencia antimicrobiana es una problemática que debe ser atendida, es por ello que aquí le traemos un trabajo sobre la comparación de la PCR múltiple, para detección de carbapenemasas. Laboratorios MANLAB en esta oportunidad aborda la importancia de la calidad en el laboratorio y atención del paciente ambulatorio, para su análisis utiliza como herramienta la aplicación del modelo SERVQUAL.

La enfermedad Renal diabética ERD, afecta casi al 40% de los pacientes diabéticos siendo elevado el porcentaje que progresan a enfermedad renal terminal ERT, es por ello que resulta vital el diagnóstico precoz para evitar estas complicaciones, siendo el índice de filtración glomerular estimado IFG y la albuminuria muy útiles, ambos parámetros son estudiados en otra interesante investigación. Como ya sabemos el cáncer de próstata PCa afecta a miles de hombres en todo el mundo aproximadamente un 70% de los pacientes con PCa avanzado llega a desarrollar metástasis óseas. En otra interesante investigación se estudia a la osteoprotegerina como indicador de diagnóstico y progresión en este tipo de afecciones

Bioq. Evelina Rosales Guardia  
 Directora de Contenidos  
[info@revistabioanalisis.com](mailto:info@revistabioanalisis.com)

**ACTUALIZACIÓN:  
 ARTÍCULO DE REVISIÓN**  
**Diagnóstico precoz y estadios  
 de la enfermedad renal diabética  
 albuminuria e índice de filtración  
 glomerular estimado**

**Pág. 8.**





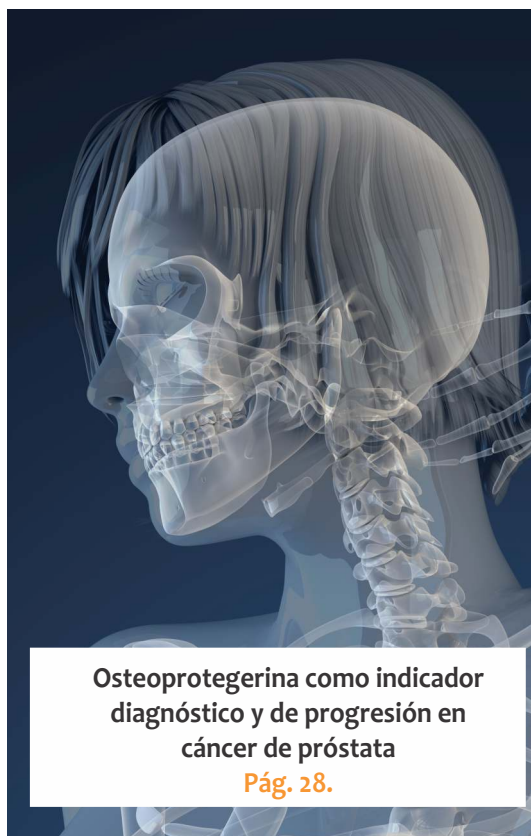
>> Pág 56. Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina. Estudio retrospectivo y descriptivo

Formación de Posgrado. Pág 61 <<  
BioAgenda // Empresas. Pág 63 <<



“Aplicación del modelo SERVQUAL al laboratorio Manlab en IADT para determinar la calidad del servicio que presta actualmente el laboratorio a pacientes ambulatorios”

Pág. 18.



Osteoprotegerina como indicador diagnóstico y de progresión en cáncer de próstata

Pág. 28.



Bioars SA introduce en Argentina un completo menú de pruebas para detección de SARS-CoV-2

Pág. 38.



Comparación de la con PCR múltiple, para detección de carbapenemasas

Pág 42.





Cierre de proyecto



Customización

Parametriz



Instalación

" El aseguramiento de la calidad y el diseño estratégico de nuestros procesos nos permite analizar más de **24.000 muestras diarias**"



Kickoff

Nuevo software integral para el sistema de gestión de Calidad **LOYAL**



Migración

Programas de evaluación externa de la Calidad en todas nuestras áreas

Acreditación bajo estándares MA3 y Certificación bajo Norma ISO 9001:2015

Profesionales exclusivamente dedicados a la mejora de procesos



Cierre de proyecto



Instalación



Customización



Kickoff



Capacitación



Migración



Parametrización



**MANLAB**<sup>®</sup>

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

**MANLAB SU SOCIO COMPLEMENTARIO**

(011) 6842 1200 | calidad@manlab.com.ar | www.manlab.com.ar |  /LaboratorioMANLAB





ACTUALIZACIÓN: ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Diagnóstico precoz y estadios de la enfermedad renal diabética albuminuria e índice de filtración glomerular estimado

**>>>** La albuminuria, relación albumina/creatininuria (RAC) índice de filtración glomerular (IFGe). Son en la actualidad de gran valor en el diagnóstico precoz en la enfermedad renal diabética (ERD). Sabiendo que el 40% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) la pueden desarrollar, toma mucho más valor el uso de estos índices para evitar el avance a una insuficiencia renal crónica (IRC) en este tipo de pacientes.

### **>>> AUTORES**

Álvarez, E. V(1); Tortorici, M.L(2); Cañizares, B. E(3)

(1)Bioquímica - Laboratorio Especialidades Bioquímicas – Salta – Argentina (2)Bioquímica - Laboratorio de Histocompatibilidad CUCAI – Salta – Argentina (3)Bioquímica - Laboratorio Virología Hospital Señor del Milagro – Salta – Argentina

### **>>> CORRESPONDENCIA:**

Elsa Victoria Álvarez.  
Laboratorio de Especialidades Bioquímicas LEB.  
Zuviría 898- Salta – Argentina.  
Tel: 0387-4315696  
E-mail: victorialvarezabs@gmail.com

### **>>> RESUMEN**

La enfermedad renal diabética (ERD) ocurre en el 25%-40% de los pacientes con diabetes mellitus (DM). Dado el riesgo significativo de progresión de ERD a enfermedad renal terminal (ERT) y mayores complicaciones cardiovasculares, invalidez y muerte prematura, se considera absolutamente necesaria su detección precoz.

Se realizó una búsqueda de publicaciones científicas disponibles de los últimos cinco años sobre el cribado de la ERD con evidencias asociadas al objetivo del presente trabajo: Definir estrategias de detección de marcadores bioquímicos precoces de la ERD en nuestro medio, las pruebas diagnósticas que conllevan, el momento de realización y su periodicidad, posibilitando la intervención preventiva que




**NextLAB<sup>®</sup>** <sup>10</sup>  
 ELEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Microbiología.  
 Conectividad con instrumentos.  
 Business intelligence.  
 Tótem de autogestión.  
 Conector H.I.S.  
 Integración con la Web.  
 Publicación de resultados.

MIC<sup>®</sup>

CON<sup>®</sup>

BIS<sup>®</sup>

TUR<sup>®</sup>

CNT<sup>®</sup>

WEB<sup>®</sup>

PUB<sup>®</sup>



beneficia al paciente diabético.

Existe unanimidad en recomendar que el cribado de la ERD involucre dos componentes: índice de filtración glomerular estimado (IFGe) mediante diversas fórmulas matemáticas, empleando la creatinina plasmática para la evaluación de la función renal; y la relación albuminuria/creatininuria (RAC) como marcador precoz del daño estructural renal en la primera orina de la mañana. En la actualidad el IFGe basado en Cistatina C es un test empleado como confirmatorio o cuando la medición de creatinina plasmática no es confiable.

**Palabras Clave:** Enfermedad renal diabética. Albuminuria. Índice de filtración glomerular estimada. Cribado.

## >>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal diabética (ERD) ocurre en el 25% al 40% de los pacientes con diabetes, un trastorno metabólico con alta morbimortalidad y dada una significativa progresión de ERD a enfermedad renal terminal (ERT), sumadas las complicaciones cardiovasculares, es importante identificar a los pacientes de riesgo e iniciar tempranamente terapias protectoras renales y cardiovasculares (1,2) para reducir las cargas individuales y socioeconómicas asociadas a esta enfermedad.

La incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus (DM) aumenta en todo el mundo principalmente debido al creciente número de personas con diabetes tipo 2 con un gran impacto en el desarrollo de la ERD, la cual es clínicamente silenciosa, pero potencialmente reversible. Existen casos, donde hay una marcada fase de hiperfiltración antes de que comience la reducción de la función renal, sin embargo, no se diagnostican debido a la pesquisa deficiente y a la baja sensibilidad de las pruebas bioquímicas que estiman la función renal (3).

Las personas con diabetes pueden tener otras causas de enfermedad renal crónica (ERC) además de la diabetes. Las tasas de incidencia de ERT atribuibles a ERD se han estabilizado, es la misma que la de hace 20 años, probablemente por

la detección temprana, una mayor prevención en la atención primaria de la salud; excepto en los subgrupos de alto riesgo (afroamericanos, nativos americanos e hispanos de mediana edad) en los que continúan incrementándose las tasas de ERT. Estas discrepancias están asociadas, en parte, a las dificultades del acceso a los sistemas de salud y por otro lado a las tasas crecientes de obesidad y diabetes tipo 2 en los jóvenes, que se dan de manera desproporcionada en estas poblaciones y desarrollan complicaciones diabéticas en etapas más tempranas de la vida (4).

Realizando un cribado sistemático y regular de la ERD para identificar a los pacientes con riesgo o con estadios presintomáticos asociado con la intervención multifactorial dirigida a controlar los valores de glucosa, lípidos y presión arterial, incluyendo el bloqueo del sistema renina-angiotensina y el estilo de vida; se mejora el pronóstico renal y cardiovascular, y se reduce la mortalidad en un 50% (5).

El objetivo del presente trabajo es definir las estrategias del cribado de la ERD en nuestro medio, las pruebas diagnósticas que conllevan, el momento de realización y su periodicidad, debido a la importancia de su detección precoz, posibilitando la intervención preventiva que beneficia al paciente diabético.

### Enfermedad renal diabética

Los términos nefropatía diabética (ND) y (ERD) a menudo se usan indistintamente. ND es el término clásico usado para la enfermedad causada por la hiperglucemia que afecta solo al glomérulo. La ERD se puede considerar como un término más genérico y amplio que incluye también la enfermedad fuera del glomérulo. Se reconoce cada vez más que las lesiones extra-glomerulares se observan en la ERD, en particular las lesiones tubulointersticiales, como la atrofia tubular, la inflamación intersticial y la fibrosis tubulointersticial. Además, en un paciente con diabetes se pueden presentar estenosis de la arteria renal, nefropatía isquémica y síndrome de émbolos por colesterol.

La definición de ERD es la presencia de la



tríada de albuminuria, hipertensión y disminución de la función renal en personas con diabetes, sin embargo, no todos los pacientes con ERD presentan albuminuria; como ocurre cuando la lesión es principalmente en el intersticio fuera del glomérulo(1).

En la ND hay una histopatología característica; el primer signo clínico es un aumento moderado de la excreción de albúmina urinaria, la cual no tratada empeorara gradualmente alcanzando albuminuria severamente aumentada o proteinuria clínica, pudiendo llegar a valores nefróticos, en un periodo de 5 a 15 años. El filtrado glomerular comienza a disminuir y, sin tratamiento, es probable que la insuficiencia renal en etapa final resulte en 5 a 7 años(6).

#### Aportes del laboratorio en la ERD

La detección y el control de la ERD se

basan en las evaluaciones de la función renal con un IFGe  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , y daño renal, con el hallazgo de albuminuria  $>30\text{mg}/\text{g}$  de creatinina. La utilización de estas simples determinaciones de laboratorio facilita el reconocimiento temprano de la ERD y proporciona la base para la estadificación clínica. Sin embargo, comprender las limitaciones de estas pruebas es fundamental para su utilización adecuada(4).

#### Albuminuria

La albuminuria es un marcador sensible de ERC y riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV); se utiliza como el primer indicador clínico de la ERD. La medición de la cantidad de albúmina en una muestra de orina de 24 horas se considera el estándar de oro, pero es un proceso algo tedioso para el paciente y difícil de obtener en la práctica habitual.

Se recomienda el uso de la relación

## Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano  
Bromatológico  
Veterinario  
Agronómico  
Bioanalítica  
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

**IACA**  
LABORATORIOS

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

albuminuria/creatininuria (RAC) en una muestra de orina aislada, que se puede realizar con más facilidad, sustituyendo la orina de 24hs.

La medición simultánea de los valores de albúmina y creatinina en una muestra de orina aislada, permite la normalización de estos valores y es útil para superar la variabilidad en las concentraciones de la misma siendo ampliamente aceptado como el marcador de elección para la detección de albuminuria (7).

Debido a su gran variabilidad intraindividual (30-40%) es que se deben acordar criterios en la preparación del paciente y recolección de las muestras (8).

Aunque el valor de excreción urinaria de albúmina considerado como normal es hasta 30 mg/g, la eliminación de albúmina en la orina es una variable continua desde valores tan bajos como 10 mg/g, y se asocian a un incremento en el riesgo renal y cardiovascular. Por ello, el término “albuminuria” debe reemplazarse por el de “excreción urinaria de albúmina” (EUA) y no debe medirse en pacientes con fiebre, infección urinaria, descompensación hiperglucémica, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo, ejercicio físico intenso, relaciones sexuales, menstruación, etc. antes de la prueba (9).

En el consenso KDIGO 2012 (KDIGO organización global que desarrolla e implementa pautas de práctica clínica basadas en evidencia en la enfermedad renal, sin fines de lucro) los niveles de albuminuria se clasifican en tres categorías: A1, A2 o A3 (Figura 1). La albuminuria normal a levemente aumentada (A1) se define como <30 mg/g de creatinina; la albuminuria moderadamente aumentada (A2) se define como 30 a 300 mg/g de creatinina y la albuminuria con aumento severo (A3) se define con valores >300 mg/g de creatinina (10).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda considerar a un paciente con albuminuria aumentada cuando al menos dos de tres mediciones de RAC son  $\geq 30$  mg/g, examinados dentro de los 6 meses (11).

En un rango normal de proteinuria, la albúmina se considera un componente minoritario en el total; pero se convierte en la proteína más importante a medida que aumenta la pérdida de proteínas por lesión glomerular. A niveles más bajos de proteinuria, la albúmina tiende a ser más variable que a niveles más altos. Por lo tanto, se sugiere que la proteinuria sin albúmina (NAP), podría ser un biomarcador importante para la detección temprana del desarrollo y la progresión de la ERD (7).

>> Figura 1: Clasificación de estadios, riesgos de progresión y frecuencia de monitoreo de la enfermedad renal crónica (ERC), según el índice de filtrado glomerular estimado (IFGe) y el cociente albuminuria/creatininuria (RAC)

IFGe ml/min RAC mg/g	G1 > 90 Normal o elevado	G2 60-89 Descenso leve	G3A 45-59 Descenso moderado	G3B 30-44 Descenso grave	G4 15-29 Grave	G5 >15 Fallo renal
A1 <30 NORMAL o Aumento Leve	SIN ERC 1 vez por año	SIN ERC 1 vez por año	RIESGO LEVE Al menos 1 vez por año	RIESGO MODERADO 2 veces por año	RIESGO ALTO 3 veces por año	RIESGO MUY ALTO 4 o + veces por año o +
A2 30-300 Aumento Moderado	RIESGO LEVE Al menos 1 vez por año	RIESGO LEVE Al menos 1 vez por año	RIESGO MODERADO 2 veces por año	RIESGO ALTO 3 veces por año	RIESGO ALTO 3 veces por año	RIESGO MUY ALTO 4 o + veces por año o +
A3 >300 Aumento Severo	RIESGO MODERADO 2 veces por año	RIESGO MODERADO 2 veces por año	RIESGO ALTO 3 veces por año	RIESGO ALTO 3 veces por año	RIESGO MUY ALTO 4 o + veces por año o +	RIESGO MUY ALTO 4 o + veces por año o +

En el consenso KDIGO 2012 los niveles de albuminuria se clasifican en tres categorías: A1, A2 o A3 expresadas como RAC mg/g y en perfiles de riesgo de ERC categorizados en cinco etapas según el IF Ge: G1; G2; G3; G4 y G5 en ml/min / 1,73 m2.

La proteína en la orina comprende albúmina (40%) y proteína no albúmina (NAP 60%). Un tercio de las NAP son proteínas de bajo peso molecular como las inmunoglobulinas de cadena ligera (20%), y dos tercios son mucoproteínas de Tamm-Horsfall producidas por los túbulos distales e importantes al evaluar la proteinuria como un biomarcador del daño tubular renal. La NAP se puede definir como una tasa de excreción de albúmina < 30 mg/24hs con una tasa de excreción de proteínas > 149 mg/24hs (12)

La NAP actualmente no está calibrada universalmente para estar disponible en la práctica





## PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

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

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

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



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



RIQAS



PLANTA DE LABORATORIO  
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

2206-6000

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

STAMBOULIAN  
SERVICIOS DE SALUD



real.

### Índice de filtración glomerular estimada (IFGe)

El índice de filtrado glomerular es la determinación bioquímica más frecuente para evaluar el correcto funcionamiento renal, pero la principal limitación es medirlo directamente porque es técnicamente engorroso y poco práctico en la rutina, motivo por el cual se emplean métodos más sencillos, aunque sean solo estimados del IFGe (13):

El IFGe se calcula utilizando ecuaciones como: la ecuación de estudio Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) o la ecuación de Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI), tales ecuaciones son fácilmente calculadas con la medición de la creatinina sérica (trazable a los métodos de referencia) y disponibles en sitios web.

Tradicionalmente, la gravedad de la ERC se ha categorizado en cinco etapas según el IFGe: G1, IFG  $\geq 90$  ml/min /  $1,73 \text{ m}^2$ ; G2, 60 a 89 ml/min /  $1,73 \text{ m}^2$ ; G3, 30 a 59 ml/min /  $1,73 \text{ m}^2$ ; G4, 15 a 29 ml/min /  $1,73 \text{ m}^2$ ; y G5  $< 15$  ml/min /  $1,73 \text{ m}^2$ . La clasificación actual reconoce además la importancia de dividir G3 en base a datos que apoyan la organización de diferentes resultados y perfiles de riesgo en las categorías de G3a (GFR, 45 a 59 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ) y G3b (GFR 30 a 44 ml / min /  $1,73 \text{ m}^2$ ). Aunque la ecuación MDRD se usa ampliamente para detectar y controlar la ERC, incluida la ERD, se sabe que subestima la función renal en algunas poblaciones, especialmente en pacientes con función renal casi normal (10):

La correcta interpretación de los resultados de estas fórmulas exige estabilidad en la función renal, ya que pequeños cambios en el valor de creatinina sérica pueden significar variaciones importantes en el filtrado glomerular. Este hecho limita su utilidad en procesos renales agudos. Por otro lado, al ser ecuaciones estimadas, entre ellas hay diferencias que dependen de las variables que se aplican en cada una y sobretodo de las poblaciones en donde se apliquen. Debería replantearse emplear las

ecuaciones de la IFGe en estudios de laboratorio en cada población, dada la imperfección de las mismas y a las dificultades en la interpretación de los resultados por el médico clínico no especialista en la materia (12).

En un intento por superar algunas de las limitaciones de la ecuación MDRD, se desarrolló la ecuación CKD-EPI, informando que reduce el sesgo en comparación con la ecuación MDRD para IFGe  $> 60$  ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$  en varios estudios. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la ecuación CKD-EPI en diabéticos, especialmente aquellos con IFGe  $> 60$  ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$  o en la etapa de hiperfiltración es un tema de controversia.

Mientras que algunos estudios demostraron un alto sesgo y baja precisión y exactitud para la ecuación actual, otros estudios argumentaron que el rendimiento diagnóstico de la ecuación es adecuado en personas con diabetes (3). A pesar de estas recomendaciones, en Argentina, la ecuación más usada para estimar IFG es la que se basa en el estudio MDRD (14).

### CISTATINAC

Se sabe que la caída en el filtrado glomerular puede ocurrir sin albuminuria y que la ERD puede manifestarse sólo con deterioro del filtrado (como ocurre en pacientes DM2). Por este motivo es necesario estimar, al menos anualmente, el IFG. Las normas de las guías KDIGO recomiendan estimar el filtrado con la ecuación CKD-EPI 2009 y utilizar la ecuación de IFG basada en cistatina C en casos de necesitar un test confirmatorio, o cuando la medición de creatinina no sea confiable.

La cistatina C, producida por la mayoría de las células nucleadas del organismo a una tasa constante, filtra libremente por los glomérulos renales y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es metabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja (0.03-0.3 mg/l). Su concentración sérica no es influenciada por la raza, ni el sexo, ni la masa

muscular. La concentración sérica de cistatina C se ve alterada en estados de disfunción tiroidea. Altas concentraciones de cistatina C en hipertiroidismo y viceversa en hipotiroidismo. Por tanto, la función tiroidea debe ser considerada en la interpretación de resultados de la medida de cistatina C. Diversos estudios demuestran que la concentración de cistatina C se puede elevar en tumores como el melanoma metastásico, mieloma múltiple y el cáncer colon rectal. Aunque inicialmente se consideró que los estados de inflamación no afectaban a la concentración sérica de cistatina C, en los últimos años diversos estudios muestran una relación entre la inflamación y la concentración de cistatina C. Se han descrito alteraciones en la concentración de cistatina C con el uso de corticosteroides y ciclosporina A en pacientes que han recibido un trasplante(13)

Desde el punto de vista analítico, este metabolito presenta algunas ventajas: alta estabilidad en suero, métodos de medida inmunológicos fácilmente automatizables (inmunoensayos) y un índice de variabilidad biológica bajo, que permite tener valores de referencia poblacionales útiles. Su costo es alto y esto dificulta su implementación en la práctica clínica(14).

### Otros marcadores emergentes de daño renal

Los marcadores de riesgo emergentes de pérdida progresiva de la función renal incluyen marcadores de oxidación e inflamación, citoquinas profibróticas, ácido úrico, productos finales de glicación avanzada, marcadores funcionales y estructurales de disfunción vascular, cambios estructurales renales y biomarcadores tubulares; siendo los más prometedores los niveles séricos de ácido úrico y receptor soluble de factor de necrosis tumoral (TNFR) tipo I y II, especialmente en relación con los cambios en el IFG. Ambos pueden considerarse como marcadores de riesgo pues sólo identifican a un individuo con un mayor riesgo de ERC progresiva y no necesariamente relacionados con la vía causal que promueve el daño renal. En el futuro, estas técnicas pueden allanar el camino para un tratamiento personalizado, lo que ocurre en una etapa muy tardía, aún no se implementan en la atención

clínica de rutina(2,6).

En pacientes con DB tipo2, estudios sugieren que las tasas elevadas de excreción de transferrina urinaria predicen el desarrollo de albuminuria moderada. Los marcadores de daño tubular, incluida la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinarios (N- GAL), la molécula 1 de lesión renal (KIM-1), la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP) y la glicoproteína del melanoma B no metastásico, predicen una disminución del IFG en diabéticos, pero no tienen un valor predictivo mayor por sobre otros factores de riesgo establecidos para la progresión de la ERD, como la excreción urinaria de albumina. Otro estudio en pacientes DM1 sugirió que los bajos niveles urinarios de KIM-1 y de N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) se asocian independientemente con la regresión de albuminuria moderada a normoalbuminuria motivo por el cual el análisis del proteoma urinario parece ser una nueva herramienta prometedora para el diagnóstico precoz de la ERD ya que detecta una variedad de proteína urinaria sin albúmina que predicen de forma independiente la progresión de albuminuria moderada o severa y/o disminución del IFG. Sin embargo, el alto costo y la disponibilidad limitada de este método son barreras importantes para su implementación más amplias(15)

En nuestro país son pocos los estudios sobre las estrategias para el diagnóstico precoz de la ERD. Cabe aclarar sobre la búsqueda bibliográfica realizada, no se han incluido aquellos estudios cuyo objetivo era analizar aspectos relacionados con la progresión ni el tratamiento de la ERD.

La mayoría de las recomendaciones encontradas en la bibliografía son adoptadas del consenso KDIGO 2012; y algunas referencias de diversas sociedades científicas ADA, la Sociedad Española de Nefrología, KDOQI US, directrices clínicas de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) que continúan vigentes en la actualidad. Las recomendaciones de KDIGO 2012 son en gran parte evidencia débil lo que refleja la opinión de expertos, son pocas las recomendaciones fuertes y respaldadas por

evidencia alto nivel, por lo cual se pone de manifiesto la necesidad imperiosa de destinar esfuerzos a la realización de estudios para desarrollar evaluaciones específicas de los diferentes métodos de cribado y su impacto en la evolución clínica de los pacientes diabéticos que reforzarán las recomendaciones realizadas, ya que la detección temprana del compromiso renal para iniciar un esquema de protección y tratamiento colaboraría a disminuir las complicaciones micro y macrovasculares propias de la DM, logrando evitar el progreso de la ERC o demorar considerablemente en el tiempo, el ingreso a diálisis o trasplante de estos pacientes. La prevención en atención primaria es el método más seguro y económico para mejorar la calidad de vida de estos pacientes:

### >>> CONCLUSIONES

Se establecen que un programa de cribado de ERD debe incluir:

- La determinación de la excreción urinaria de albumina, con la relación albuminuria/creatininuria (RAC) para identificar el daño renal.
- El cálculo del IFGe a partir de la creatininemia estandarizada que indica el estadio acorde a la pérdida de la función renal.

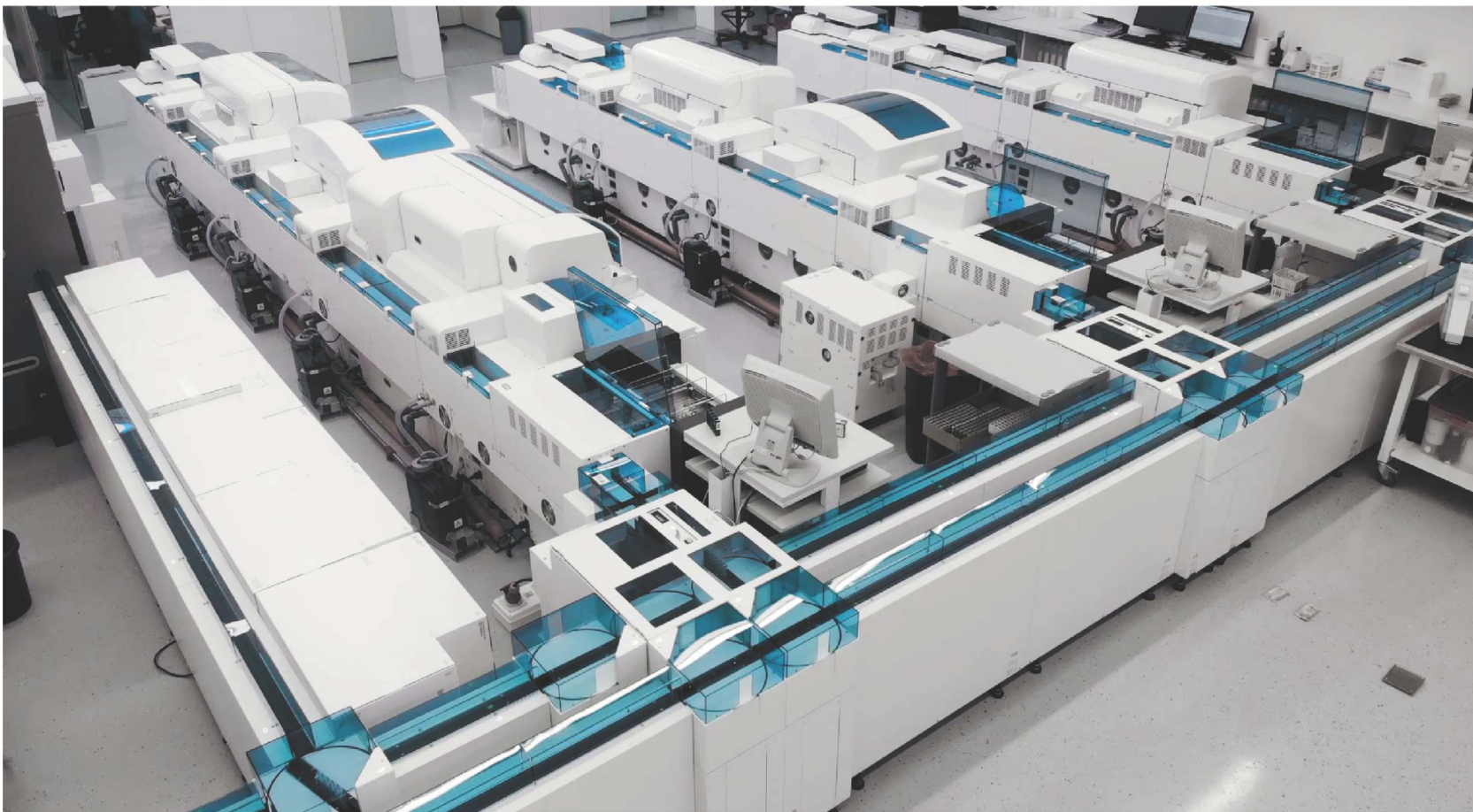
Además, se considera como la mejor alternativa para pacientes diabéticos la utilización de la Formula CKD-EPI 2009 aún con sus numerosas limitaciones. Los resultados expuestos ponen de manifiesto en que el inicio del cribado se realice a partir de los 5 años del diagnóstico en pacientes con DM 1 y desde el momento del diagnóstico en los DM 2, con una periodicidad anual como mínimo. ■

### >>> BIBLIOGRAFIA

- 1- Sagen Zac-Varghese, Peter Winocour, *Managing diabetic kidney disease, British Medical Bulletin, Volume 125, Issue 1, March 2018, Pages 55-66, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx047>.*
- 2- Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. Richard J. Macisaac, Elif I. Ekinci, George Jerums *Am J Kidney Dis.* 2014 Feb; 63(2 Suppl 2): S39-S62. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.048.
- 3- Zafari N, Churilov L, MacIsaac RJ, et al. Diagnostic performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation at estimating glomerular filtration rate in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis protocol [published correction appears in *BMJ Open.* 2019 Sep 30;9(9):e031558corr1]. *BMJ Open.* 2019;9(8):e031558. Published 2019 Aug 30. doi:10.1136/bmjopen-2019-031558.
- 4- Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Katherine R. Tuttle, George L. Bakris, Rudolf W. Bilous, Jane L. Chiang, Ian H. de Boer, Jordi Goldstein-Fuchs, Irl B. Hirsch, Kamyar Kalantar-Zadeh, Andrew S. Narva, Sankar D. Navaneethan, et al. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct; 64(4): 510-533. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.08.001
- 5- Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. Peter Rossing, Frederik Persson, Marie Fridmodt-Moller *Nephrol Ther.* 2018 Apr; 14 (Suppl 1): S31-S37. Doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.007
- 6- Persson, F., & Rossing, P. (2018). Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney international supplements*, 8(1), 2-7. Doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.003.
- 7- Current Challenges in Diabetic Nephropathy: Early Diagnosis and Ways to Improve Outcomes Sang Soo Kim, Jong Ho Kim, In Joo Kim *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016 Jun; 31(2): 245-253. Published online 2016 May 27. doi: .3803/EnM.2016.31.2.245. PMID: PMC4923408.
- 8- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346:1080-1084
- 9- Teruel, J. L. G., Navarro-González, J. F., Mora-Fernández, C., & Martínez- Castela, A. (2012). Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. *Nefrología*, 3, 0.
- 10- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013 <http://www.kidney-international.org>.
- 11- Standards of Medical Care in Diabetes. Clinical Practice Recommendations. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1):S11-63.
- 12- Kim, S. S., Kim, J. H., Lee, S. M., Kim, I. Y., & Song, S. H. (2018). NewTubulocentric Insights for Diabetic Nephropathy: From Pathophysiology to Treatment. *Advances in Nephropathy*. Doi: 10.5772/intechopen.79332
- 13- Paula Contreras Alarcón, Trabajo fin de Grado, TÍTULO: La Cistatina C como nuevo marcador del fallo renal.
- 14- Vilche Juárez, A. M., Fares Taie, S., Bollati, M., & Correa, V. Evaluación de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes diabéticos utilizando ecuaciones basadas en creatinina y en cistatina C. 2017 Google Academico
- Tziomalos, K., & Athyros, V. G. (2015). Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. The review of diabetic studies: *RDS*, 12(1-2), 110-118. Doi: 10.1900/RDS.2015.12.110



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



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

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

**Labmedicina**  
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189\*

Alcances de acreditación en: [www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)

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



Diagnóstico Bioquímico y Geriátrico

## “Aplicación del modelo SERVQUAL al laboratorio Manlab en IADT para determinar la calidad del servicio que presta actualmente el laboratorio a pacientes ambulatorios”

>>> En la actualidad la calidad y satisfacción del cliente son un aspecto indispensable, es por ello que laboratorios MANLAB nos presenta un investigación que aborda este tema utilizando como herramienta, SERVQUAL, un modelo para evaluar la calidad de servicio con cinco dimensiones que son resultado de las diferencias entre las expectativas formadas a partir de la comunicación y las necesidades de los clientes.

### >>> AUTORES

Yamil Adrian Guarin  
[www.manlab.com.ar](http://www.manlab.com.ar)  
 Laboratorio IADT - QUIMICA CLINICA

### >>> RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el nivel de calidad del servicio que presta actualmente el laboratorio Manlab en IADT a pacientes ambulatorios, a través de la aplicación del modelo SERVQUAL durante el mes de septiembre 2019.

**Desarrollo:** La calidad y la satisfacción del cliente se convirtieron en un aspecto indispensable en las empresas, especialmente en las empresas de servicio, siendo una prioridad también en la gestión de los servicios de la salud. SERVQUAL (ServiceQuality), es un modelo para evaluar la calidad de servicio, flexible, que puede adaptarse al tipo de servicio que se presta. Enfatiza que la calidad de servicio viene dada por la diferencia

entre expectativas y percepciones.

**Metodología:** Se aplicó una adaptación del modelo de encuesta SERVQUAL, que en su forma original contiene 22 pares de ítems, mientras que en el modelo adaptado se encuentran 20 pares de ítems.

**Resultados:** Participaron en la encuesta 609 pacientes. Los resultados demuestran que los usuarios se sienten satisfechos, ya que otorgan una puntuación de calidad general del servicio de 9.4 sobre 10. Con esto se deduce que Manlab en IADT está cumpliendo las expectativas de sus usuarios y puede ser demostrado, ya que los niveles de satisfacción van desde 93 a casi el 97% de los pacientes encuestados. Se obtuvieron las brechas por dimensión: Tangibilidad (-0,01), Fiabilidad (0,06), Capacidad de Respuesta (0,07), Seguridad (0,02) y Empatía (-0,02), lo que indica que en las brechas con valores positivos se superó la expectativa de los pacientes, mientras que las brechas con valores negativos se deben mejorar, ya que la percepción de los usuarios en estas dimensiones no fue la esperada.



**Conclusión:** Manlab en IADT está cumpliendo las expectativas de sus usuarios Ambulatorios, ya que los niveles de satisfacción van desde 93 a casi el 97% de los pacientes encuestados. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes del 3 al 7% en los cuales no se logró cumplir sus expectativas y son estos donde el laboratorio debe centrar sus procesos de mejora continua para minimizar estos valores obtenidos de insatisfacción y así lograr los objetivos institucionales.

**Palabras Claves:** SERVQUAL, Laboratorio, MANLAB, Calidad, Brechas, Servicio, Calidad de servicio.

## >>> INTRODUCCIÓN

En la actualidad las organizaciones del sector público y privado se encuentran inmersas en un mundo completamente globalizado que exige altos niveles de competitividad por lo que la calidad y la satisfacción del cliente se convirtieron en un aspecto indispensable en las empresas, especialmente en las empresas de servicio (Llorens

& Fuentes, 2005). Para poder ocupar un lugar en el mercado y tener una ventaja competitiva, es necesario que las empresas ofrezcan productos y servicios de calidad. Hoy en día los consumidores son más exigentes en este aspecto, y para poder cubrir sus expectativas es muy importante saber qué es lo que desean y cuál es el nivel de calidad que se les ofrece. Por este motivo es necesaria la búsqueda de herramientas que permitan conocer el nivel de calidad del servicio y así poder aplicar cambios y mejoras en las direcciones correctas (De la Hoz, 2014).

La evaluación de la calidad de atención en los servicios de salud se puede hacer a través de uso de múltiples herramientas, donde se incluye los monitoreos, modelos, instrumentos y propuestas metodológicas, (Sánchez 2016). SERVQUAL es un modelo para evaluar la calidad de servicio y refiere cinco dimensiones: fiabilidad, capacidad de respuesta, empatía, elementos tangibles y seguridad, las que son resultado de las diferencias entre las expectativas formadas a

## VIRION SERION

# Línea SERION ELISA Classic

**Kits de ELISA cualitativos y cuantitativos, con 96 determinaciones, para determinar anticuerpos IgG o IgM, con reactivo precipitante de Factor Reumatoideo IgM.**

- Bordetella pertussis IgG e IgM y Bordetella pertussis Toxin IgG para el diagnóstico de coqueluche y control de vacunación
- Brucella IgM
- Echinococcus granulosus IgG para el diagnóstico de hidatidosis
- Epstein Barr Virus – VCA IgG e IgM
- Herpes Simplex Virus – 1 IgG
- Herpes Simplex Virus – 2 IgG
- Herpes Simplex Virus 1 y 2 IgG e IgM
- Leptospira IgG e IgM para el diagnóstico de leptospirosis
- Mycoplasma pneumoniae IgG e IgM para el diagnóstico de neumonías atípicas
- Parvovirus B19 IgG e IgM
- Tetanus - IgG anti toxoide tetánico para control de vacunación
- Varicella Zoster Virus IgG e IgM

LÍDERES EUROPEOS EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

**Biocientífica** virion\serion  
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

(54-11) 4857.5005 @ VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR  
WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR ¡SEGUINOS EN LAS REDES!

partir de la comunicación, las necesidades de los clientes, sus experiencias previas en la atención recibida y las comunicaciones que se hacen de la institución que brinda el servicio contrastadas con las percepciones de las mismas una vez recibido el servicio (Parasuraman et al. 1993). En el contexto de los prestadores de la atención en salud, los laboratorios clínicos, deben desarrollar indicadores específicos del proceso del laboratorio en sus etapas pre-analítica, analítica y post-analítica de atención que les permita identificar de forma exhaustiva aquellos aspectos en el proceso de atención del laboratorio que necesitan ser mejorados hacia el logro de los objetivos institucionales. Se aconseja que los laboratorios obtengan información de los usuarios de sus servicios, tanto negativa como positiva, preferentemente en forma sistemática, por ejemplo, por encuestas (OMS, 2016). Un modelo que permite esto se denomina: Modelo SERVQUAL.

## SERVQUAL

Es una técnica de investigación comercial, que se publicó por primera vez en el año 1988, que permite realizar la medición de la calidad del servicio, conocer las expectativas de los clientes, y cómo ellos aprecian el servicio. Esta herramienta permite la medición de la calidad del servicio y sugiere que la comparación entre las expectativas generales de los clientes y sus percepciones respecto al servicio que presta una organización, puede constituir una medida de calidad del servicio, y la brecha existente entre ambas, lo que permite que sea un indicador para mejorar (Matsumoto, 2014).

Para la aplicación de SERVQUAL, se consideran esenciales las cinco dimensiones utilizadas para la medición de la calidad de los servicios, ya que en estas 5 dimensiones se logran abordar los principales condicionantes en la formación de las expectativas de los clientes. Las 5 dimensiones son descritas como prosigue a continuación:

**Tangibilidad:** Este factor se refiere a las instalaciones físicas, equipos y la apariencia del personal. Se ha señalado como uno de los factores más importantes en la industria de servicios (De la

Hoz, 2014).

**Fiabilidad:** Se refiere a la capacidad de realizar el servicio de forma fiable y precisa. (De la Hoz, 2014).

**Capacidad de respuesta:** Se refiere a la voluntad del proveedor de servicios para ayudar a los clientes y proporcionar servicios rápidos (De la Hoz, 2014).

**Seguridad:** Se refiere al conocimiento de los empleados, la cortesía y la capacidad de transmitir confianza y seguridad. (De la Hoz, 2014).

**Empatía:** Se refiere al cuidado y atención personalizada que se le brinda a los clientes (De la Hoz, 2014).

Los creadores del modelo SERVQUAL afirman que, aunque la industria de servicios tiene sus particularidades dependiendo del servicio que se preste, las cinco dimensiones de tangibilidad, fiabilidad, capacidad de respuesta, seguridad y empatía que se desarrollaron en el trabajo de Parasuraman, Zeithaml y Berry en 1994, son aplicables a las organizaciones proveedoras de servicios en general. Por lo tanto, el cuestionario original puede ser adaptado o complementado (Parasuraman & Zeithaml, 1994)

## >>> METODOLOGÍA

**Tipo de investigación:** Es un estudio de alcance descriptivo y diseño transversal.

**Población:** Todos los pacientes que acuden al laboratorio de forma ambulatoria, la cual tiene un promedio de 4679/mes en lo que va de año 2019.

**Muestra.** 609 pacientes que respondieron la encuesta durante el mes de septiembre de 2019.

### Metodología

Se aplica adaptación del modelo de encuesta SERVQUAL para evaluación de calidad del servicio en el laboratorio clínico Manlab en IADT. El modelo en su forma original contiene 22 pares de ítems, que son usados para cuantificar la brecha del servicio usando las dimensiones del SERVQUAL. En el modelo adaptado se encuentran 20 pares de ítems. Tal como en la forma original, la mitad de



# ELITE InGenius

## PCR Real Time

### Totalmente Automatizado

**COVID-19**  
**CORONAVIRUS**  
**-DISPONIBLE-**

#### 📍 Patógenos de trasplante

- CMV
- EBV
- BKV
- VZV
- HSV1
- HSV2
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Enterovirus
- JCV
- HHV6
- HHV7
- HHV8
- Toxoplasma gondii
- Hepatitis E (RUO)
- WNV
- Aspergillus

#### 🏠 Infecciones Resistencia a Antibióticos

- MRSA/SA
  - S. aureus
  - mecA/mecC
- C. difficile
  - Toxin A
  - Toxin B
- CRE 21
  - KPC
  - IMP, VIM, NDM
  - OXA
- ESBL
  - CTX-M-1,15
  - CTX-M-9,14
- Colistin Resistance
  - mcr1
  - mcr2

#### 🗨 Meningitis

- Viral panel 1
  - HSV1
  - HSV2
  - VZV
- Viral panel 2
  - Enterovirus
  - Parechovirus
  - Adenovirus
- Bacterial panel
  - N. meningitidis
  - S. pneumoniae
  - H. influenzae

#### 👃 Infecciones Respiratorias

- Viral panel
  - Flu A
  - Flu B
  - RSV
- Bacterial panel
  - C. pneumoniae
  - M. pneumoniae
  - Legionella pn.
- MTB + Resistance
  - MTB complex
  - Rifampicin resistance
  - Isoniazid resistance
- COVID-19

#### 💧 Onco-Hematológicas

- Coagulation factors panel
  - Factor V
  - Factor II
  - MTHFR

#### 👤 Enfermedades de transmisión sexual

- MG + Resistance
  - M. genitalium
  - Macrolide resistance
- STI PLUS Panel
  - C. trachomatis
  - N. gonorrhoeae
  - M. genitalium
  - T. vaginalis
- C. trachomatis

#### 👤 Gastro-Intestinal Infection

- Norovirus
  - Genotypes I & II
- Viral Panel
  - Rotavirus
  - Adenovirus
  - Astrovirus
- Bacterial panel
  - Campylobacter spp.
  - Salmonella spp.
  - Y. enterocolitica
- Parasitic panel
  - G. lamblia
  - C. parvum
  - E. histolytica


**BIODIAGNOSTICO**

+54 11 4300 9090 | [info@biodiagnostico.com.ar](mailto:info@biodiagnostico.com.ar) | [www.biodiagnostico.com.ar](http://www.biodiagnostico.com.ar)



esos ítems intentan medir el nivel de servicio esperado por los consumidores (expectativas). La otra mitad pretende medir las percepciones de los consumidores sobre el nivel de servicio entregado (percepciones), pero en esta adaptación la respuesta de expectativas y percepciones pueden ser respondidas en un mismo cuestionario y no en dos separados como plantea el modelo original (De la Hoz, 2014), lo que permite mayor facilidad para contestar y mayor fiabilidad al poder responder ambas de un mismo enunciado.

## >>> RESULTADOS

### Validez de la herramienta (alfa de cronbach)

La validez de un instrumento se refiere al grado en el que el instrumento mide aquello que pretende medir, la fiabilidad de la consistencia interna del instrumento se puede estimar con el alfa de Cronbach (Alvarado, 2017). Cuanto más cerca se encuentre el valor de alfa a 1 mayor es la consistencia interna de los ítems analizados (welch & Comer, 1988). Para el cálculo del alfa de Cronbach se emplearon las siguientes variables.

#### Fórmula para el Alfa de Cronbach

$$\alpha = \frac{n}{n-1} * \left[ 1 - \frac{\sum_{i=1}^n S_i^2}{S_x^2} \right]$$

•N es el número de ítems,  
•S<sup>2</sup><sub>i</sub> es la varianza del ítem  
•S<sup>2</sup><sub>x</sub> es la varianza total.

Como criterio general, George y Mallery (2003) sugieren las siguientes recomendaciones para evaluar los coeficientes de alfa de Cronbach: > 0,9 es excelente, > 0,8 es bueno, > 0,7 es aceptable, > 0,6 es cuestionable, > 0,5 es pobre y < 0,5 es inaceptable.

Al aplicar dicha fórmula a los datos obtenidos, se encuentra que el Valor de alfa de cronbach para esta encuesta es de:  $\alpha$ : 0,980. Por tanto, se determina entonces que el cuestionario del modelo SERVQUAL modificado que evalúa las expectativas y percepciones de los pacientes es confiable y de la misma forma la información recolectada.

### Significancia de la Muestra

Se seleccionó una muestra de acuerdo con el criterio para un muestreo probabilístico

(Hurtado, 2000), que arrojó un tamaño de muestra de 583 personas, con un coeficiente de confianza del 99% y un error de estimación del 5%, tal y como se muestra:

POBLACION: 4679/mes. NIVEL DE CONFIANZA: 99%. Z DE ALPHA: 2.575. ERROR MUESTRAL: d = 5%. Y P = Q = 0.5.

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

El número de encuestas obtenidas en la aplicación del modelo SERVQUAL en el Laboratorio Manlab en IADT fue de 609, por tanto, se cumple con el tamaño de muestra necesario y la misma es representativa de la población.

### Servqual

SERVQUAL está basado en el modelo clásico de evaluación al cliente, que considera que todo cliente que desea o necesita un servicio genera unas expectativas previas del servicio que va a recibir a través de distintos canales y una vez ese servicio es prestado hay una serie de dimensiones que le permiten tener una percepción del servicio que ha recibido. La diferencia entre ambas actitudes son las brechas del servicio o el índice de satisfacción del cliente (Alvarado, 2017). Puede resumirse el grado de satisfacción del cliente mediante la siguiente ecuación:

Índice de calidad del servicio o brecha = Percepción - Expectativa

Se determinaron las brechas o índices de calidad del servicio por dimensión y por cada una de las preguntas en la encuesta como puede visualizarse en las tablas correspondientes.

>>> Tabla 1. Brechas por dimensión modelo SERVQUAL

DIMENSION	PROMEDIO ESPERADO	PROMEDIO PERCIBIDO	DIFERENCIA
Tangibilidad	6,73	6,72	-0,01
Fiabilidad	6,72	6,78	0,06
Capacidad de Respuesta	6,66	6,73	0,07
Seguridad	6,77	6,79	0,02
Empatía	6,72	6,70	-0,02



&gt;&gt; Tabla 2. Brechas por pregunta modelo SERVQUAL

NUMERO	DIMENSION Y PREGUNTA	PROMEDIO ESPERADO	PROMEDIO PERCIBIDO	DIFERENCIA
<b>Tangibilidad</b>				
1	Presentación de las instalaciones (Adecuadas para el servicio)	6,71	6,71	0,00
2	Presentación de las instalaciones (Modernas y Atractivas)	6,64	6,62	-0,02
3	Presentación del personal (Prolijidad y pulcritud)	6,76	6,78	0,02
4	Presentación del área (Limpieza y prolijidad)	6,80	6,79	-0,01
<b>Fiabilidad</b>				
1	Personal comprensivo y resolutivo ante las dificultades	6,72	6,69	-0,03
2	Cumplimiento del plazo prometido de entrega de resultados	6,69	6,88	0,19
3	Resultados del laboratorio útiles	6,83	6,84	0,01
4	Histórico de sus resultados disponibles	6,66	6,70	0,04
<b>Capacidad de respuesta</b>				
1	Disposición a Ayudar	6,69	6,72	0,02
2	Respuesta rápida y precisa ante una dificultad	6,68	6,69	0,01
3	Tiempo de atención adecuado	6,61	6,65	0,04
4	Tiempo de entrega de resultados adecuados	6,66	6,85	0,20
<b>Seguridad</b>				
1	Confirmación de su identidad	6,79	6,80	0,01
2	Personal capacitado para responder ante sus inquietudes	6,72	6,73	0,01

**GEMATEC**  
equipamiento para medicina



Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro  
Buenos Aires, Rep. Argentina  
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666

✉ [ventas@gematec.com.ar](mailto:ventas@gematec.com.ar)  
🌐 [www.gematec.com.ar](http://www.gematec.com.ar)  
📘 @Gematecarg

3	Personal que transmite confianza	6,72	6,74	0,02
4	Aplicación de normas de Bioseguridad en su atención (Uso de guantes y material descartable)	6,86	6,87	0,01
Empatía				
1	Atención individualizada y enfocada en usted	6,70	6,67	-0,03
2	Atención comprensiva ante necesidades e intereses del cliente	6,69	6,68	-0,01
3	Personal educado y amable	6,74	6,72	-0,01
4	Horarios de atención convenientes	6,74	6,74	0,00

Estos resultados pueden clasificarse como (Alvarado, 2017):

Brecha o Índice de calidad positivo, donde el usuario se encuentra satisfecho, debido a que la percepción es mayor a la calificación de la expectativa, el usuario o cliente ha percibido un excelente o extraordinario servicio; mucho mejor de lo que esperaba.

Brecha o Índice de calidad neutro o de valor cero, en el cual el paciente percibe un servicio de tal forma que cumple con sus expectativas, por lo que son usuarios satisfechos con el servicio recibido.

Índice de calidad negativo o brecha con valores inferiores a cero, el usuario se siente insatisfecho, el servicio recibido no cumple con sus requisitos.

Se puede observar que al calcular estas brechas se obtiene en fiabilidad, capacidad de respuesta y seguridad valores positivos, indicando que en promedio en dichas dimensiones se superó las expectativas de los clientes, lo cual puede corroborarse al ver las brechas obtenidas en cada pregunta para cada dimensión, donde se puede observar que igualmente los valores son positivos. Por el contrario, en tangibilidad y empatía se encontraron valores negativos en las brechas, que indica que la percepción de los usuarios en estas dimensiones no fue la esperada, esto puede verse también al evaluar cada pregunta de ambas dimensiones.

En el caso de Tangibilidad se observan valores negativos en la pregunta de instalaciones modernas y atractivas y limpieza y prolijidad del área de trabajo. Mientras que, en la dimensión de empatía, se encuentran valores negativos en las preguntas de atención individualizada y enfocada en el cliente, atención comprensiva y personal educado y amable. Por tanto, en la dimensión de

tangibilidad existen oportunidades de mejora que aprovechar, ya que se puede consultar que área de la prestación del servicio debe según la percepción de los pacientes mejorar y así poder aplicar acciones. Igualmente, la limpieza y prolijidad es un tema para mejorar tanto con el personal de limpieza como con las personas que trabajan en las áreas de atención, las cuales no solo deben mantener el orden, sino que pueden solicitar la limpieza del área cuando así lo crean necesario.

Por su parte la dimensión de empatía indica que hay que trabajar para mejorar la atención al cliente, tanto al prestar atención individualizada y comprensible como en la amabilidad y disposición del personal de atención, por lo que se buscara mantener en constante capacitación en atención al cliente. Sin embargo, los valores de las dos dimensiones que poseen valores negativos están muy cercanos a cero, lo que significa que son pocos los casos en los cuales no se logró cumplir las expectativas de los pacientes atendidos. Esto se puede explicar en cierta parte debido a que existen pacientes en los cuales es más propensa que ocurra insatisfacción como es el caso de pacientes de difícil extracción venosa o pacientes pediátricos, por lo que son pacientes de alta prioridad, para los cuales existe procedimientos de atención que garanticen o minimicen la posible insatisfacción.

Para poder observar en todas las dimensiones el porcentaje de satisfacción e insatisfacción se calcularon las brechas por preguntas y por paciente en cada dimensión. Se calculan los porcentajes de satisfacción como la suma de las frecuencias de las brechas con valores de cero y positivos, mientras que el porcentaje de pacientes insatisfechos sería la suma de las frecuencias de valores de brechas negativos como se muestra en los siguientes gráficos.





# Roche *Digital Diagnostics*

Transformando información en resultados significativos

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

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



**cobas® infinity**  
lab solution



**cobas® infinity**  
POC solution



**VANTAGE**  
workflow solution



**Roche Inventory**  
Solution



**VIEWICS**  
LabOPS™



**VIEWICS**  
Dx Optimization™



**Roche Remote**  
CareGiver



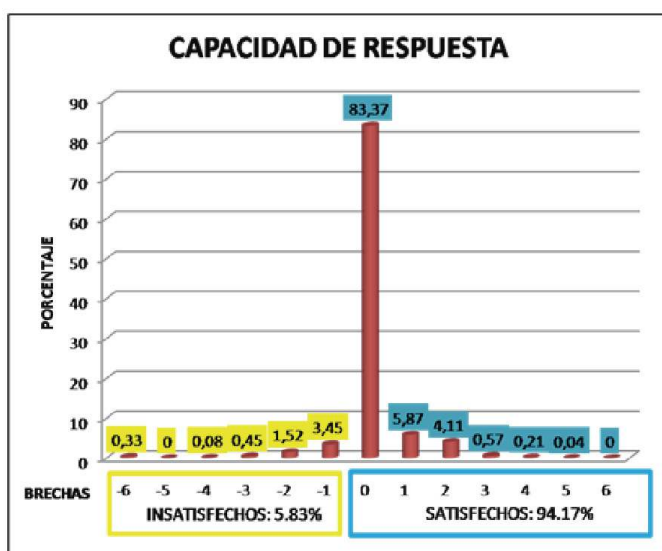
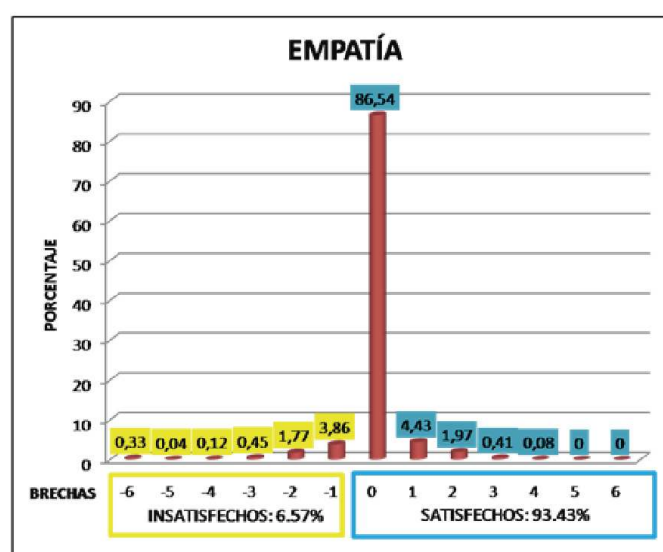
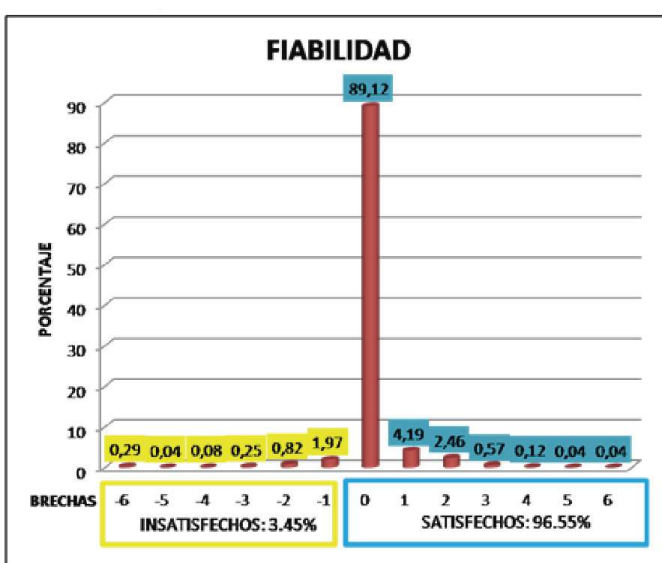
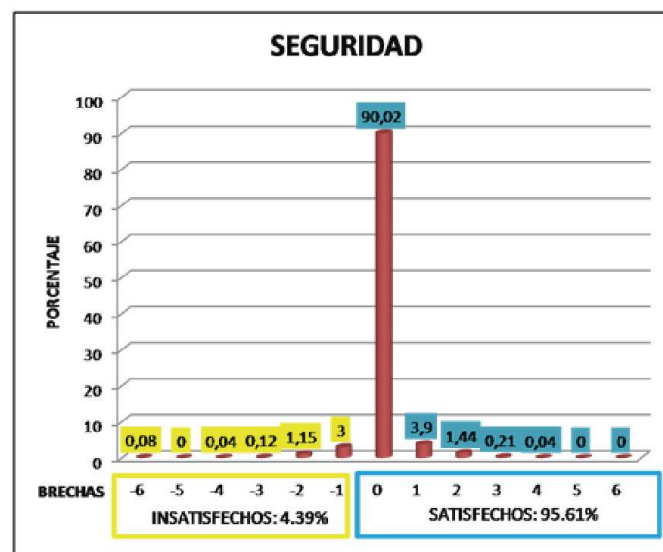
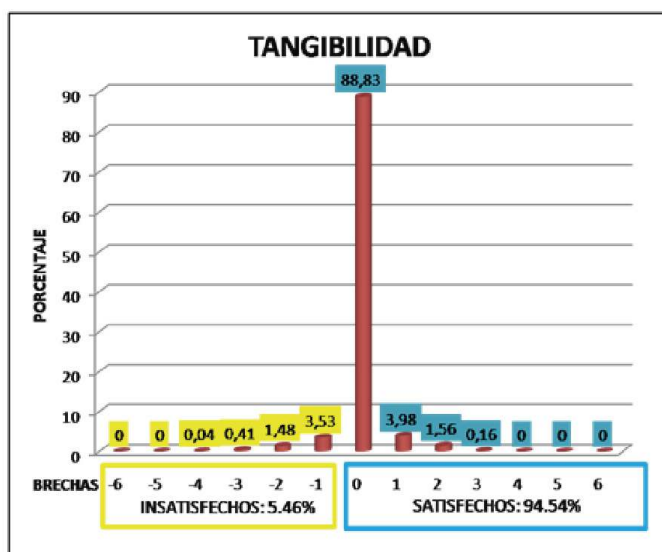
Cada solución digital que forma parte de Roche Digital Diagnostics podrá ayudar a los profesionales de la salud a transformar la información en resultados significativos. Esto les permite redefinir su rol, reforzar su valor y lograr su visión con confianza.

Datos de contacto  
Productos Roche S.A. Qe I  
Rawson 3150, Ricardo Rojas  
Tigre, Buenos Aires.

[www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)  
[argentina.diagnostics@roche.com](mailto:argentina.diagnostics@roche.com)

Seguinos en  
Linked Roche Diagnóstica Argentina

*Uso profesional exclusivo*



Como puede visualizarse en los gráficos, los valores de satisfacción superan el 90% de los pacientes atendidos en todas las dimensiones, por lo que el grado de satisfacción en general es excelente y por tanto la apreciación del laboratorio por parte de los pacientes. Estos altos valores de satisfacción se correlacionan con el puntaje

ficaría la calidad total del servicio recibido?, el cual obtuvo un valor promedio de 9.4 de 10. Lo que indica que el laboratorio es bien visto por los pacientes y perciben en su mayoría un servicio según sus expectativas o superior al mismo, lo cual es de resaltar.

La información suministrada por la aplicación del modelo SERVQUAL no solo permite ver las áreas de mejora sino también las fortalezas y a partir de todas estas buscar la mejora continua.

## >>> CONCLUSIÓN

Los usuarios se sienten en su gran mayoría satisfechos, ya que otorgan una puntuación de calidad general del servicio de 9.4 sobre 10. Con esto se deduce que Manlab en IADT está cumpliendo las expectativas de sus usuarios y puede ser demostrado, ya que los niveles de satisfacción van desde 93 a casi el 97% de los pacientes encuestados. Sin embargo, existe un



porcentaje de pacientes del 3 al 7 % a los cuales no se logró cumplir sus expectativas y son estos donde el laboratorio debe centrar sus procesos de mejora continua para minimizar estos valores obtenidos de insatisfacción. Esta información obtenida a través de la encuesta de medición se determinó que era confiable, ya que se aplicó el alfa de Cronbach a esta, el cual permite cuantificar el nivel de fiabilidad de una escala de medida, obteniéndose un índice de 0.98, con lo cual se considera el instrumento altamente homogéneo y confiable y de la misma forma la información recolectada a través del mismo.

La información que suministra la aplicación del modelo SERVQUAL permite ver las oportunidades de mejora y las fortalezas, y así buscar desde estas la mejora continua para aumentar la satisfacción del paciente y lograr cumplir los objetivos institucionales ■

## >>> REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

De La Hoz, A. (2014). Propuesta de aplicación de la escala SERVQUAL en el sector salud de Medellín. *CES Salud Pública*. vol 5: 107-116.

Fea, U. (2009). *Competitividad es Calidad Total Tercera Edición*. Buenos Aires: Editorial Alfaomega.

Fernández, C. & Mazziotta, D. (2005). *Gestión de la Calidad en el Laboratorio Clínico*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Franklin F. (2001). *Auditoría Administrativa. Primera Edición*. México: Editorial McGraw Hill Interamericana. 559.

Garzón, A. (2015). Sistemas de gestión en el laboratorio clínico en Latinoamérica. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 26(4), 221-225.

George, D. & Mallery, M. (2003). *Using SPSS for Windows step by step: a simple guide and reference*. Recuperado de <https://wps.ablongman.com/wpsmedia/objects/385/394732/george4answers.pdf>.

Hurtado, J. (2000). *Metodología de la investigación holística*. Caracas: Ecoediciones Colombia.

Organización Internacional de Normalización (ISO). (2015). *Sistemas de gestión de la calidad - Requisitos. Norma Internacional, Quinta edición*.

Llorens F & Fuentes M. *Gestión de la Calidad Empresarial, Fundamentos e Implantación*. Madrid, España: Ediciones Pirámide; 2005.

Matsumoto R. (2014). Desarrollo del Modelo Servqual para la medición de la calidad del servicio en la empresa de publicidad Ayuda Experto. *Perspectivas*, N° 33, 181-209.

Mendivil A. (2017). *Calidad de atención en el laboratorio clínico: perspectiva de los usuarios de Emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño - 2016*. Recuperado de <http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/8675/>

Molero, T., Panunzio, A., Cruz, S., Núñez, M., Zambrano, M., Parra, I. & Sánchez, J. (2010) Gestión de la calidad de atención en laboratorios clínicos de hospitales públicos en Maracaibo, Venezuela. *Revista de Salud Pública*, Vol. 12(4), 658-668.

Moreno, M., Peris, F. & González, T. (2009). *Gestión de la calidad y Diseño de Organizaciones. Tercera edición*. Madrid: Editorial Prentice Hall.

Organización Mundial para la Salud (OMS), (2016) *Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio (LQMS)*. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle>

Parasuraman, V. & Zeithaml, L. B. *Alternative Scales for Measuring Service Quality- A Comparative Assessment Based on Psychometric and Diagnostic Criteria.pdf*. Recuperado de: <http://search.proquest.com/docview/220924283?accountid>.

Zeithaml, V. Parasuraman, A. Berry, L. (1993). *Calidad Total en la Gestión de Servicios*. Recuperado de [https://www.academia.edu/29423776/CALIDAD\\_TOTAL](https://www.academia.edu/29423776/CALIDAD_TOTAL).

Sánchez, I. (2016). El diseño metodológico de las investigaciones evaluativas relacionadas con la calidad en salud. *MEDISAN*, 20(4), 546-555.

Tejedor, M. (2010). *El sistema de calidad en el Plan Andaluz de Urgencias y Emergencias*. Recuperado de <http://hospitalsoterodelrio.cl/pdf/25Dimensiones>.

Villalba, C. (2013). La calidad del servicio: un recorrido histórico conceptual, sus modelos más representativos y su aplicación en las universidades. *Punto de vista*, 7, 51-72.

DIAGNOS MED S.R.L. 

### KIT ELISA PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA CALPROTECTINA FECAL

#### Información Técnica del kit

Fabricante: Diasource Diagnostics  
 Metodología: Elisa  
 Catalogo: KAPEPKT849  
 Presentación: 96 determinaciones  
 Tipo de Muestra: Fecal

Este kit cuenta con la posibilidad de solicitar a parte los tubos recolectores de muestra.

*Este producto se encuentra registrado ante ANMAT, realizamos pedidos mensuales, consultar por cierres.*

Para mayor información comunicarse a:  
 (011)4552-2929

[diagnosmed@diagnosmed.com](mailto:diagnosmed@diagnosmed.com)  
[promocion2@diagnosmed.com](mailto:promocion2@diagnosmed.com)

[www.diasource-diagnostics.com](http://www.diasource-diagnostics.com)





## Osteoprotegerina como indicador diagnóstico y de progresión en cáncer de próstata

**>>>** La osteoprotegerina es una proteína soluble perteneciente a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF), que inhibe la diferenciación y activación de osteoclastos y disminuye la resorción ósea. Nuevos estudios con muestras clínicas mostraron que los niveles más altos de sRANKL y OPG se correlacionaron significativamente con mayor agresividad y mayor probabilidad de metástasis del Cáncer de próstata al hueso.

### **>>>** AUTORES

Galvez P., Izaguirre A., Torres M. C., Zawada I., Varsavsky M., Kozak, A.

### **>>>** CORRESPONDENCIA

Andrea Kozak

Correo: [andrea.kozak@hospitalitaliano.org.ar](mailto:andrea.kozak@hospitalitaliano.org.ar)

### **>>>** RESUMEN

El cáncer de próstata (PCa) se ha convertido en un problema de salud pública, luego de incrementar su incidencia hasta convertirse en el segundo tipo de cáncer en hombres. Las células del PCa tienen un especial osteotropismo, por lo que el hueso constituye la localización metastásica

más frecuente de este tumor.

Niveles más altos de sRANKL y OPG se correlacionaron significativamente con mayor agresividad y mayor probabilidad de metástasis del PCa al hueso. Se sugiere que la expresión de RANK, RANKL y OPG pueden ser utilizados como marcadores diagnósticos para identificar a los pacientes de alto riesgo para PCa agresivo. En particular, niveles de OPG en el suero de pacientes con PCa se asociaron positivamente con la progresión de la enfermedad. Se demostró que OPG se eleva en el suero de los pacientes con metástasis ósea y PCa avanzado en comparación con los niveles en pacientes en estadios anteriores de la enfermedad prostática por lo que puede ser un indicador de progresión temprana de la enfermedad. OPG también promueve la supervivencia de las células tumorales al afectar la





# Analizador Multiparamétrico

## Totalmente Automatizado

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



### Enfermedades Infecciosas

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

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

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

### Autoinmunidad

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

### Fijación del Complemento

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

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



**BIODIAGNOSTICO**

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

función del ligando citotóxico TRAIL.

Se concluye que la medición de la OPG sérica se puede utilizar para complementar los métodos de diagnóstico existentes para la metástasis ósea, aunque aún debe continuar el estudio de esta proteína para develar su verdadera utilidad clínica.

**Palabras Clave:** Cáncer de Próstata, metástasis ósea, Rank Rankl, osteoprotegerina

## >>> INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (PCa) se ha convertido en un problema de salud pública, luego de incrementar su incidencia hasta convertirse en el segundo tipo de cáncer en hombres, superado sólo por tumores de piel (1). Se estima que 1,1 millones de hombres en todo el mundo fueron diagnosticados con cáncer de próstata en 2012, lo que representa el 15% de los cánceres diagnosticados en hombres, y casi el 70% de los casos (759,000) ocurren en regiones más desarrolladas. La incidencia de cáncer de próstata varía más de 25 veces en todo el mundo; las tasas son más altas en Australia / Nueva Zelanda y América del Norte (ASR 111.6 y 97.2 por 100,000, respectivamente), y en Europa occidental y septentrional. Las tasas de incidencia también son relativamente altas en ciertas regiones menos desarrolladas, como el Caribe (79.8), África Meridional (61.8) y Sudamérica (60.1) (2). La supervivencia calculada ha sido de un 87% para 5 años, 67% para 10 años y 50% para 15 años (3).

Etiológicamente, el PCa es considerado una enfermedad multifactorial en la que participan factores hormonales principalmente, además de otros factores relacionados con la raza, la dieta y la historia familiar. La edad es uno de los factores de riesgos más importantes, especialmente después de los 50 años.

Existen dos tipos de adenocarcinomas prostáticos. El adenocarcinoma prostático hereditario y racial, en el cual se han identificado algunos genes que predisponen a este tipo de presentación. Implica tres familiares en primer grado de consanguinidad afectados y en tres

generaciones sucesivas o dos parientes afectados antes de los 55 años de edad. Su incidencia es de un 14%. El otro tipo es el adenocarcinoma prostático esporádico. El genoma es dañado por exposición a carcinógenos. Su incidencia es del 80-90 %. Participan factores genotípicos y epigenéticos (1).

Las células del PCa tienen un especial osteotropismo. Es por ello que el hueso constituye la localización metastásica más frecuente de este tumor, junto con el hígado y el pulmón, en la mayoría de los tumores sólidos. Este osteotropismo se debe a factores anatómicos, como el plexo paravertebral de Batson que conecta la próstata con el esqueleto axial, a factores biológicos, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y el Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Estos factores establecen un bucle de retroalimentación entre las células del PCa y el microambiente óseo, que favorece el establecimiento y el crecimiento de localizaciones metastásicas. El análisis histológico de las metástasis óseas osteolíticas indica que la destrucción ósea está mediada por los osteoclastos en lugar de directamente por las células tumorales. La interacción entre las células tumorales, los factores humorales derivados del tumor y el hueso, y el microambiente medular es crucial para la iniciación y la promoción de las neoplasias esqueléticas (4).

La localización metastásica ósea del PCa condiciona en parte la sintomatología, la calidad de vida y el pronóstico del paciente. Aunque las metástasis pueden aparecer en cualquier paciente en fase avanzada, algunos tumores presentan mayor riesgo, entre ellos los cánceres de mama, próstata, pulmón, riñón y tiroides. Aproximadamente un 70% de los pacientes con PCa avanzado llega a desarrollar metástasis óseas. Cuando el paciente con PCa desarrolla metástasis disminuye mucho la supervivencia y los tratamientos terapéuticos adoptan un objetivo paliativo (5). Una vez que aparece la metástasis, el PCa se considera incurable y el tratamiento de elección de primera línea es la terapia de deprivación androgénica (TDA), reservándose la quimioterapia antineoplásica para la segunda línea de tratamiento.

La TDA ha mostrado aportar beneficio



clínico en términos de aumento de la supervivencia, en pacientes con PCa no metastásico, en 2 ámbitos concretos como cuando se administra asociada a radioterapia en pacientes con PCa localizado con alto riesgo de recidiva y cuando se usa como tratamiento adyuvante a la prostatectomía radical en pacientes con afectación ganglionar demostrada en el espécimen de linfadenectomía pélvica. Así, las indicaciones de la TDA se han expandido y ya se usa, como tratamiento neoadyuvante o adyuvante, en algunos pacientes con tumores no metastásicos al diagnóstico. En los últimos años se ha podido apreciar que el número de pacientes tratados con TDA va en progresivo aumento, especialmente en pacientes que antes se trataban exclusivamente con radioterapia. Además, en la actualidad, muchos de estos pacientes tienen intervalos libres de enfermedad largos e incluso posibilidad de curarse definitivamente (4).

La fisiopatogenia de la metástasis, con

aumento del recambio oseo y alteración del equilibrio entre la osteogénesis y osteolisis, proporciona una justificación creciente para el uso de agentes dirigidos al hueso en su prevención y tratamiento. Entre dichos agentes el ácido zoledrónico ha demostrado su eficacia en la disminución y retraso de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) como fracturas, necesidad de radioterapia ósea, necesidad de cirugía ósea para el control del dolor y/o prevención de fracturas inminentes y compresión de la medula espinal, en pacientes con metástasis óseas.

El denosumab es un inhibidor del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ ppa- $\beta$  (RANKL) que se expresa en la membrana de los osteoblastos que ha demostrado superioridad frente al ácido zoledrónico en la prevención de ERE y tiene un posible potencial para retrasar la aparición de metástasis en pacientes con PCa (5).

El denosumab es un anticuerpo mono-



PORQUE  
PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES

**12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS**  
**SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA**  
**INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO**

**μGASES**

Analizador de pH y Gases  
en Sangre

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

**BAJO CONSUMO DE REACTIVOS**

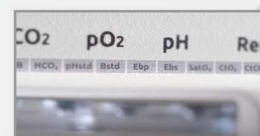
**INGRESO DE MUESTRA POR  
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,  
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.**

**ELECTRODOS Y REACTIVOS  
INDIVIDUALES**

**FÁCIL MANTENIMIENTO**

**DATOS DE ALMACENAMIENTO  
ILIMITADOS**

**DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "**



**SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO**



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

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



clonal totalmente humano que se une al RANKL; así inhibe la formación de los osteoclastos mediada por el RANKL y la resorción ósea. El denosumab es específico para el RANKL humano. En los estudios clínicos, el denosumab se asoció con reducciones de los marcadores de resorción ósea (N-telopéptido, C-telopéptido y fosfatasa ácida 5b resistente al tartrato). La mayor concentración de dichos marcadores se asocia con resorción ósea excesiva, con mayor riesgo de ERE, con progresión de la enfermedad y con menor supervivencia, en los enfermos con metástasis óseas. Sin embargo, el tratamiento con denosumab se asocia con efectos sostenidos y beneficiosos sobre los niveles de los marcadores óseos (6)

### Sistema RANK/RANKL/OPG

La salud ósea es consecuencia de los procesos de remodelado que en ellos se suceden a lo largo de toda la vida, encabezados por una controlada y permanente etapa de resorción llevada a cabo por los osteoclastos, y seguida en un perfecto equilibrio por una etapa de formación protagonizada por los osteoblastos. Cualquier desequilibrio en este balance resorción – formación conduce a una pérdida de tejido óseo. Si la resorción excede a la formación puede llevar a osteoporosis; si es la formación la que supera en gran medida a la resorción puede llevar a una osteopetrosis. El control de esta homeostasis parece estar influenciado por un gran número de citoquinas, hormonas y factores de crecimiento (7).

La remodelación ósea está a cargo de la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos en una acción secuencial y antagónica, aunque independiente, ambos estimulados y modulados por diferentes factores. Los efectores finales de todo este proceso son: RANKL, receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  (RANK) y osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF).

El RANKL es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión de RANKL a su receptor

natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK, estimula la fusión de los preosteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis. La OPG es una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis (Figura 1)(14)(8).

El principal papel fisiológico del sistema RANK/RANKL/OPG es la regulación del remodelado óseo, interviniendo en un amplio rango de enfermedades óseas en las que se produce un desequilibrio entre la formación y resorción (8).

El RANKL incluye dos tipos de ligandos que son el de la superficie de la membrana de las células y la forma soluble de RANKL (sRANKL), mientras que RANK es una proteína unida a la membrana de la superficie de las células. La OPG actúa como receptor señuelo que existe sólo como una forma soluble para prevenir la unión de RANKL a RANK. Estudios recientes revelaron que el sistema RANKL / RANK / OPG está desregulado en varios tipos de tumor como PCa, mieloma múltiple, cáncer de mama y tumores óseos malignos (9).

Los resultados de los estudios con muestras clínicas mostraron que los niveles más altos de sRANKL y OPG se correlacionaron significativamente con mayor agresividad y mayor probabilidad de metástasis del PCa al hueso. Sin embargo, queda por determinar si y cómo RANKL / RANK / OPG regula en el PCa la invasión a la médula ósea (9).

El RANK, RANKL y OPG, como ya se dijo, son reguladores claves del metabolismo óseo bajo condiciones normales y patológicas incluyendo metástasis óseas de PCa. Sin embargo, poco se sabe sobre la expresión y la función de estos reguladores en muestras de tumor de próstata tanto benigno como no benigno y PCa y su correlación con la invasión y las metástasis óseas.





# 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<sup>++</sup>

Li+



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

Comuníquese  
con nosotros:  
+ 54 11 4709 7707

**Diestro**  
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

Algunos hallazgos indican que la expresión de RANK, RANKL y OPG pueden ser utilizados como marcadores diagnósticos para identificar a los pacientes de alto riesgo para PCa agresivo y que la supresión efectiva de células de migración de PCa por OPG a través del bloqueo de la actividad RANKL representa una estrategia terapéutica potencial para interferir en la metástasis del tumor de próstata y la consecuente progresión al hueso (9).

Un desafío importante en la biología del PCa es la metástasis ósea y el desarrollo de las lesiones osteoblásticas en el hueso.

Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes de invasión del PCa y su metástasis en el esqueleto siguen siendo poco comprendidos y ha sido difícil desarrollar modalidades de tratamiento efectivas (9).

Se ha demostrado un nivel generalmente alto de RANK / RANKL / OPG en el tumor metastásico de próstata. Estos resultados sugieren que la alta concentración del sistema RANK/ RANKL / OPG puede facilitar la metástasis del PCa, una idea consistente con lo que se informó en estudios anteriores, que la señalización a través del eje RANK / RANKL / OPG está relacionado con metástasis óseas de tumores sólidos. En particular, se ha demostrado que los niveles de OPG en el suero de pacientes con PCa se asociaron positivamente con la progresión de la enfermedad. Además, los niveles de OPG en el tejido y en suero se correlacionaron positivamente con la progresión de la enfermedad ( $r: 0.62$ ,  $p < 0.01$ ), y ambos mostraron un aumento de 10 veces en PCa sobre hiperplasia benigna de próstata ( $p < 0.01$ ) con niveles más altos en PCa agresivos que los no agresivos ( $p < 0.05$ ). Estos datos sugieren que OPG puede ser producido por células del PCa, que es luego liberada al suero. De acuerdo con datos obtenidos, se demostró previamente que OPG, vinculada a RANKL, inhibe la osteoclastogénesis necesaria para que las células del PCa se asienten en el medio óseo y, por lo tanto, el desarrollo de metástasis (9).

Las células del PCa inducen producción de matriz ósea a nivel de las metástasis a través de un

proceso de aumento global, aunque desequilibrado, de remodelación ósea. Sin embargo, en su fase inicial, las células tumorales inducen aumento de la actividad osteoclástica y la consiguiente resorción ósea en un proceso que está mediado por el sistema RANKL-OPG. Se ha demostrado experimentalmente que las células del PCa pueden incrementar la síntesis de RANKL en los osteoblastos. Por todo ello, los fármacos que ejercen su acción sobre el sistema RANK cobran cada vez más importancia como armas terapéuticas en pacientes con metástasis óseas. Asimismo, la posibilidad de que las vías de transducción de señales asociadas a RANK y a RANKL puedan ser dianas terapéuticas de agentes antineoplásicos es una hipótesis de trabajo que, aunque aún se encuentra en estadio inicial, está siendo desarrollada en la actualidad (10)

#### **Osteoprotegerina como marcador de metástasis óseas**

El balance entre OPG y RANKL determinaría el grado de resorción ósea. Un aumento relativo de OPG inhibiría la resorción y se ha demostrado en varios estudios que esta glicoproteína es secretada por las células del PCa presentes en el hueso con metástasis. Una mayor concentración de OPG puede considerarse como una liberación directa de esta proteína por dichas células. Diversos estudios han evaluado la utilidad diagnóstica de la OPG como potencial marcador de metástasis óseas, en diferentes grupos de pacientes, en los que se incluyó pacientes con hiperplasia prostática benigna (HBP), cáncer de próstata clínicamente localizado, cáncer de próstata avanzado con evidencia de metástasis y recurrencia temprana de cáncer de próstata.

Se encontró que los niveles séricos de OPG variaron significativamente entre los diferentes grupos de pacientes. Específicamente, los niveles de OPG en plasma medidos con dos ensayos ELISA en sándwich de diferentes formatos, demostraron que en pacientes con PCa avanzado aumentaron significativamente en comparación con cualquiera de los otros grupos de pacientes. Excluyendo al grupo avanzado del análisis, se compararon los niveles de OPG sérico entre los controles normales, los pacientes con



HBP, PCa primaria y PCa recurrente temprana y se encontró que los niveles de OPG en pacientes con PCa primaria eran significativamente más bajos que los pacientes con HBP (ensayo 1:  $P < 0,0062$ ; ensayo 2:  $P < 0,0004$ ) o PCa recurrente temprana (ensayo 1:  $P < 0,0037$ ; ensayo 2:  $P < 0,0022$ ). Los resultados muestran que OPG se eleva en el suero de los pacientes con metástasis ósea y PCa avanzado en comparación con los niveles en paciente en estadios anteriores de la enfermedad prostática por lo que puede ser un indicador de progresión temprana de la enfermedad (11).

Los niveles de OPG circulante en pacientes que recibieron TDA pero que presentaban recidivas bioquímicas y/o clínicas fueron significativamente mayores ( $p < 0,01$ ) que los pacientes que respondieron al tratamiento. Por otro lado, la concentración de OPG sérica en los pacientes que respondieron a TDA no fue significativamente mayor de los pacientes no tratados con enfermedad no localizada y los jóvenes controles ( $p < 0,01$ )

(12). Por lo que la situación hormonal no obstaculizaría el uso de esta proteína sérica como marcador diagnóstico y pronóstico, como sí sucede con otros marcadores óseos que sí son afectados por la terapia hormonal, como por ejemplo el Procolágeno Tipo I.

A pesar de su potencial para inhibir la activación de los osteoclastos, OPG también se une al ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNFSF10 / TRAIL), actuando como un receptor, lo que podría proteger las células tumorales de la muerte celular a través de su capacidad para inhibir al ligando inductor de apoptosis TRAIL (ligando inductor de apoptosis), haciendo que las células tumorales resistan a la apoptosis. De este modo, mientras que la OPG puede bloquear eficazmente la osteoclastogénesis, también promueve la supervivencia de las células tumorales al afectar la función del ligando citotóxico TRAIL (13).



## 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](http://www.etcint.com.ar)



Esto es una actividad importante en el contexto del desarrollo y la progresión de tumores, ya que identificaría a OPG como un factor directamente en la supervivencia de tumores y potencialmente en la progresión tumoral, indicando la presencia de cáncer más agresivo, con una mayor capacidad de sobrevivir después de la supresión o ablación androgénica.

Por lo que a partir de esto podría inferirse que los niveles de OPG circulantes pueden ser una medida adicional útil en la actividad tumoral en el momento del diagnóstico y luego de la deprivación androgénica pudiendo indicar a la OPG como mejor indicador de actividad tumoral que el PSA, dado que se ha documentado niveles séricos relativamente altos de OPG en pacientes con PSA entre 1-10 ng/ml en comparación con los PSA menor a 1 ng/ml (8).

### >>> CONCLUSIÓN

El PCa es uno de los tumores malignos que tienen gran avidéz por los huesos. La OPG ha demostrado ser secretada por las células de PCa, y su vinculación con RANKL puede prevenir la osteoclastogénesis.

También se estima que la OPG in vitro puede proteger a las células tumorales de la apoptosis, a través de su capacidad para inhibir TRAIL y los mecanismos apoptóticos que este activa.

Sin embargo, aún no está claro si esta capacidad de OPG de inhibir el desarrollo de lesiones óseas podría tener implicancia clínica en el tratamiento de pacientes con enfermedad ósea relacionada con el tumor.

La OPG parecería ser un nuevo marcador que está presente en elevadas concentraciones en el suero de pacientes con cáncer de próstata avanzado y puede ser una medida directa de la capacidad de supervivencia actuando como predictor del fracaso del tratamiento en pacientes con bajos niveles de PSA en suero. Esto indicaría que la medición de la OPG sérica se puede utilizar para complementar los métodos de diagnóstico existentes para la metástasis ósea. Aún debe

continuar el estudio de esta proteína para develar su verdadera utilidad clínica.

### >>> AGRADECIMIENTOS

A la doctora Mariela Varsavsky por su dedicación y permanente apoyo, y al doctor Pablo Knoblovits por su colaboración.

### >>> BIBLIOGRAFÍA

1. Uribe Arcila JF. ¿Por qué se produce el cáncer de próstata? Cáncer de Próstata, Parte I. Sociedad Colombiana de Urología, abril 2015.
2. Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Globocan 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
3. Stanford J. Kristal A. The epidemiology of prostate cancer. Postgraduate course. AUA 93annual meeting, 1998 SEER. Suervillance.
4. J. Morote y J. Planas. Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica. Actas Urológicas Españolas 2011; 35(4): 232-239
5. F. Gomez-Veiga, J. Ponce-Reixaa, S. Martinez-Breijoa, J. Planas b y J. Morote b. Avances en la prevención y el tratamiento de las metástasis óseas en cáncer de próstata. Papel de la inhibición de RANK/RANKL. Actas Urol Esp. 2013;37(5):292-304.
6. Scott LJ, Muir VJ. Denosumab in the Prevention of Skeletal-Related Events in Patients with Bone Metastases from Solid Tumors. Drugs. 2011 May 28;71(8):1059-69.
7. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martinez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: el futuro del metabolismo óseo. AnMed Interna (Madrid) 2002; 19: 385-388.
8. Neyro Bilbao JL, Cano Sanchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo oseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. Rev Osteoporos Metab Miner 2011 3; 2:105-112.
9. Xiaoming L, Yaoming L, Bin W, Zhilong D, Yichen W, Jianzhong L, Ping S, Wenlong B and Zhiping W. Potential role of the OPG/RANK/RANKL axis in prostate cancer invasion and bone metástasis. ONCOLOGY REPORTS 2014;32: 2605-2611.
10. F. Gomez-Veiga, J. Ponce-Reixaa, S. Martinez-Breijoa, J. Planas b y J. Morote b. Avances en la prevención y el tratamiento de las metástasis óseas en cáncer de próstata. Papel de la inhibición de RANK/RANKL. Actas Urol Esp. 2013;37(5):292-304.
11. Brown JM, Vessella RL, Kosteniuk PJ, Dunstan CR, Lange PH, Corey E. Serum osteoprotegerina levels are increased in patients with advanced prostate cancer. Clin Cancer Res 2001 7:2977-2983
12. Eaton CL, Wells JM, Holen I, Croucher PI, Hamdy FC. Serum osteoprotegerin (OPG) levels are associated with disease progression and response to androgen ablation in patients with prostate cancer. Prostate 2004 59:304-310
13. Jerome T. Higgs, John S. Jarboe, Joo Hyoung Lee, Diptiman Chanda, Carnellia M. Lee, Champion Deivanayagam and Selvarangan Ponnazhagan. Variants of Osteoprotegerin Lacking TRAIL Binding for Therapeutic Bone Remodeling in Osteolytic Malignancies. Mol Cancer Res. 2015 May; 13(5): 819-827
14. Figura 1 Modificación de Salud Osteoarticular. Blog José María Fernández Valdés. [saludostearticular.blogspot.com/2011/08/el-sistema-rank-rankl-opg.html](http://saludostearticular.blogspot.com/2011/08/el-sistema-rank-rankl-opg.html). Fecha de acceso: 23 de agosto 2017.





# 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**

ONYVA SRL - Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA  
 Tel: ( 5411) 52353970 - [ventas@onyva.com.ar](mailto:ventas@onyva.com.ar) - [www.onyva.com.ar](http://www.onyva.com.ar)

**ONYVA**



## Bioars SA introduce en Argentina un completo menú de pruebas para detección de SARS-CoV-2

**>>> La nueva pandemia nos tiene a todos en alerta y es fundamental contar con herramientas para el diagnóstico rápido y certero es por eso que laboratorios Bioars SA introduce en Argentina un completo menú de pruebas para detección de SARS-CoV-2**

**>>>** El coronavirus SARS-CoV-2 supera ya los 140.000 casos de contagio en 120 países, incluida la Argentina.

Bioars ha reaccionado en forma inmediata ante esta preocupante situación, anticipándose a las necesidades de la comunidad. Se viene trabajando desde los comienzos de la epidemia con cuatro proveedores internacionales de primer nivel, para introducir en Argentina ensayos moleculares destinados a una detección rápida y certera, en concordancia con las normativas internacionales y las Recomendaciones para el Equipo de salud del Ministerio de Salud de la Nación.

La propuesta de Bioars abarca un completo menú de ensayos de biología molecular monoplex y multiplex para screening y confirmación, que cubre todas las instancias de detección

requeridas, para pacientes con sospecha de Covid-19.

Las diversas opciones disponibles se adaptan a las necesidades de cada laboratorio: algunas requieren el uso de equipamiento específico, y otras ofrecen kits adaptables a las principales plataformas abiertas de biología molecular disponibles en el mercado.

### Ensayos para detección específica de SARS-CoV-2:

#### Pruebas monoplex

- ✓ Línea VIASURE RT-PCR de CerTest - detección de gen S. RT-PCR multiplex (RUO).
- ✓ Línea RIDA-GENE de R-Biopharm - detección de gen E. RT-PCR monoplex (RUO-20°C).

#### Pruebas multiplex

- ✓ Línea Viasure RT-PCR de CerTest – detección



de CoVid-19, genes ORF1ab y N. RT-PCR multiplex (IVD en registro).

✓ Línea Vircell – detección de Covid-19, genes N y E. RT-PCR multiplex (RUO).

✓ Línea Evidence Investigator de RANDOX sistema Biochip Array multiplex (RUO). Panel para detección simultánea de 21 patógenos virales, incluyendo Pan-Cov y Covid-19, para un diagnóstico completo a partir de una única muestra.

**Ensayos para screening, de acuerdo a las recomendaciones del Ministerio de Salud:**

#### Pruebas monoplex - detección de influenza

✓ Línea VIASURE RT-PCR de CerTest – detección de Influenza A e Influenza B. RT-PCR monoplex (IVD en registro).

Pruebas multiplex – Ensayos multiplex y paneles para screening

✓ Línea Viasure RT-PCR de CerTest – Paneles I y IV para detección de múltiples patógenos virales (IVD en registro).

✓ Línea Lyra de Quidel - detección de influenza A y B RT-PCR

✓ Línea Solana de Quidel – detección de influenza A y B, RSV MPV. PCR isotérmica, sistema Solana (IVD en registro).

✓ Línea Evidence Investigator de RANDOX sistema Biochip Array multiplex (IVD). Panel para detección simultánea de para detección de múltiples patógenos virales y bacterianos para un screening completo a partir de una única muestra.

**Bioars es líder en la introducción de tecnologías innovadoras para el mercado de diagnóstico, ofreciendo productos de calidad a valores éticos.**



**GLYMS**  
Información en tiempo real

## Software para laboratorios

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

Tel.:(11) 4331-4512 email: administracion@glyms.com

*Algunos de nuestros clientes y amigos:*

Rapela Laboratorios (Caba)  
Sanatorio Finochietto (Caba)  
Fares Taie (Mar del Plata)  
Laboratorio Dra Ibañez (Salta)  
Clínica Raña (Neuquén)  
Hospital Scaravelli (Mendoza)  
Lab. Perez Navas (San Juan)  
Laboratorio LES (Bariloche)  
Clínica San Agustín (Neuquén)  
Milani Laboratorio (Junín)  
Instituto Rossi (Buenos Aires)  
LEA (Villa la Angostura)  
LAC (Neuquén)  
LER (Caba)

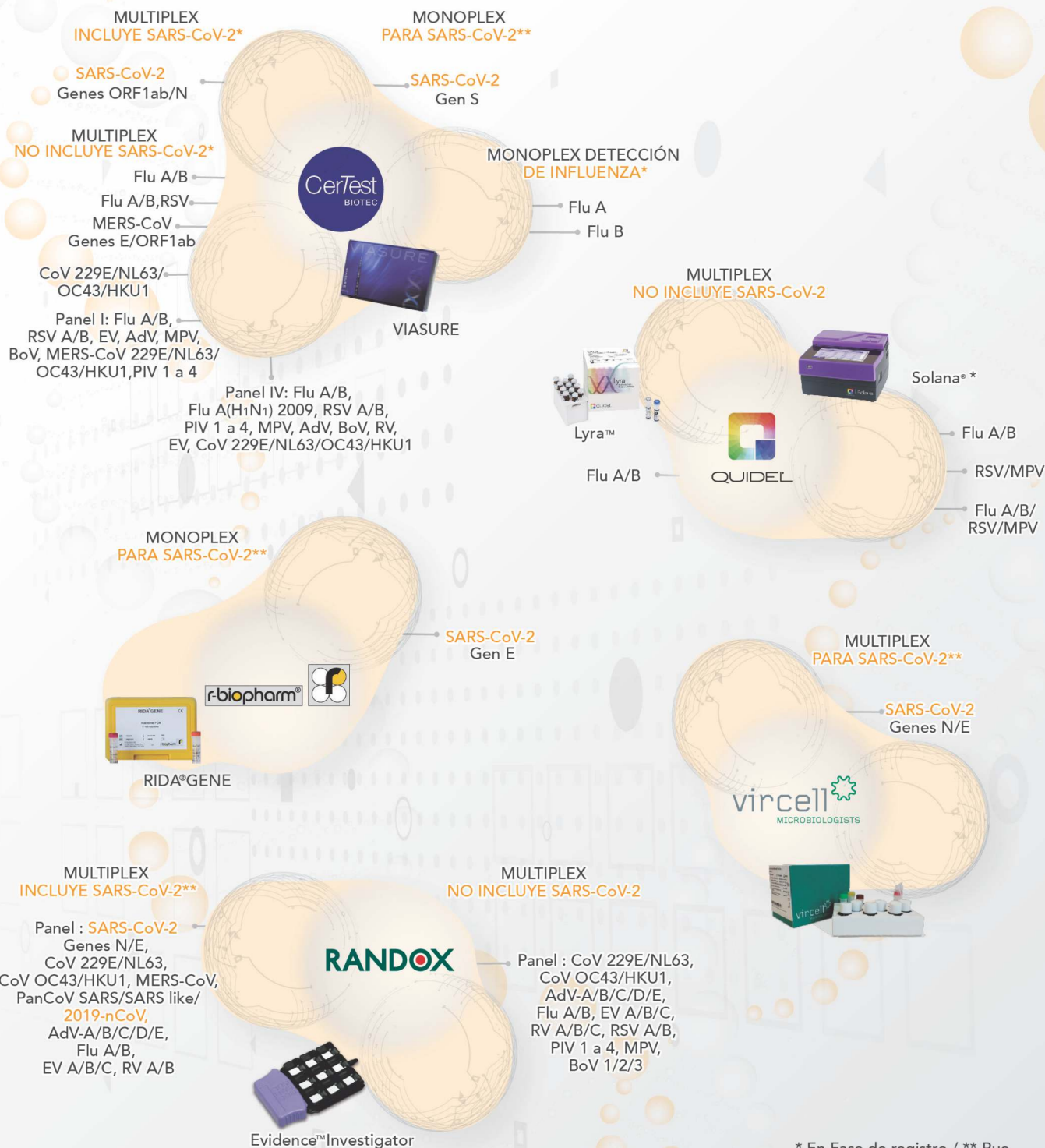
**20  
AÑOS**

*Creciendo juntos!*

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

# bioars

## BIOLOGÍA MOLECULAR PARA PATOLOGÍA RESPIRATORIA Y SARS-COV-2 SOLUCIONES EN MONOPLEX Y MULTIPLEX



\* En Fase de registro / \*\* Ruo

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





# Dengue - Zika Chikungunya

## Dengue

**BIO-RAD**

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

**MP**  
MP Biomedicals

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

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

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

## Zika

**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

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

**CHEMBIO**  
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

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


**NOVATEC**  
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

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

 **BIODIAGNOSTICO**

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





# Comparación de la con PCR múltiple, para detección de carbapenemasas

**>>> La detección de resistencia a carbapenemasas con la prueba de PCR múltiple es la prueba de referencia, pero tiene costos muy elevados, es por eso que en el siguiente trabajo se compara esta técnica con una mucho accesible la prueba tridimensional THT.**

## **>>> AUTORES**

María Isabel Múnera-Jaramillo (1)\*, Marlon Castrillón-Álvarez (2), Xiomara tiérrez-Cadavidg(3) Mónica Cecilia Cuartas-Trujillo (4), Blanca Susana Ramírez-Puerta (5)

Médica Especialista en Microbiología y Parasitología, Especialista en Gerencia de la Salud Pública, Médica microbióloga Hospital Pablo Tobón. Uribe, Calle 78B # 69- 240. Medellín, Colombia.

Microbiólogo y Bioanalista.

Microbióloga y Bioanalista.

Bacterióloga, Especialista en Microbiología, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Odontóloga, Especialista en Gerencia de la Salud Pública, Magíster en Epidemiología, Docente Titular Universidad de Antioquia,

## **>>> CORRESPONDENCIA.**

María Isabel Múnera

Correo: mmunera@hptu.org.com

## **>>> RESUMEN**

**Objetivo:** Comparar la prueba fenotípica para la detección de carbapenemasas (Prueba Tridimensional -THT), con la prueba de biología molecular, reacción de polimerasa en cadena (PCR múltiple), para la detección de genes de resistencia.

**Materiales y métodos:** De un total de 118 aislamientos de cepas de bacterias Gram negativas, del programa de vigilancia de multirresistencia en un hospital de tercer nivel, fueron evaluadas para la detección de carbapenemasas por Test de Hodge tridimensional (THT) y PCR Múltiple. Se hicieron



cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, índice de validez e índice de Youden (IY), con sus intervalos de confianza.

**Resultados:** Se observó que la prueba THT en comparación con PCR, presentó una sensibilidad de 98,41% (IC 95% 94,53 - 100), la especificidad fue de 83,64% (IC 95% 72,95 - 94,32) y los valores predictivos positivo y negativo fueron respectivamente 87,32 (IC 95% 78,88 - 95,77) y 97,87 (IC 95% 92,68 - 100). El índice de Youden fue 0,82 (IC 95% 0,72 - 0,92) y el índice de validez 91,53% (IC 95% 86,08 - 96,97)

**Conclusión:** La prueba tridimensional de Hodge (THT), para detección de resistencia a carbapenémicos, puede ser una prueba de rutina útil en el laboratorio para sugerir resistencia por carbapenemasas

**Palabras clave:** Carbapenémicos, beta-lactamasas, Reacción en Cadena de la Polimerasa, diagnóstico

## >>> INTRODUCCIÓN

En 2015 la Asamblea Mundial de la Salud aprobó el plan de acción global para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos (RAM), que tiene entre sus objetivos fortalecer los conocimientos y la base de evidencia científica a través de la vigilancia y la investigación (1). Según la Organización Mundial de Salud (OMS), la resistencia a antibióticos es un problema en aumento; y reporta que la resistencia de enterobacterias al tratamiento con carbapenémicos se ha diseminado mundialmente; lo que ha llevado a que en algunos países este grupo de antibióticos ya no sean eficaces en más de la mitad de los pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae*. (2) Por ello, las infecciones bacterianas a causa de enterobacterias resistentes a carbapenémicos, son de interés tanto desde el punto de vista clínico como en salud pública, debido a que actualmente los carbapenémicos hacen parte de los antibióticos de primera línea de tratamiento para infecciones



## SCREENING O PESQUISA NEONATAL MP

Metodología ELISA-RIA -IRMA

- TSH • FENILALANINA • TRIPSINA • GALACTOSA
- BIOTINIDASA
- 17 OH PROGESTERONA NEONATAL

TARJETA REGLAMENTARIA PARA TOMA DE MUESTRA neonatal, medicina forense, filiación.

Autorizadas por ANMAT (PM 128-3)

NUEVO

- MSUD o leucinosis o Enf. de Jarabe de Arce



25(0h) Vitamina D  
Calbiotech.

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



NUEVO

Tests Rápidos  
All Tests:

- MARCADORES CARDÍACOS
- MATERIALES PCT
- MATERIALES DE INFLAMACIÓN SSA
- URINALISIS
- MARCADORES DE INFLAMACIÓN PCR



LABORATORIOS BACON

Tel. +54(11) 47090171/70

ASESORAMIENTO CIENTÍFICO TÉCNICO

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

severas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEES). (3)

Dada la relevancia del problema para la salud pública, la vigilancia de la RAM es una prioridad a nivel mundial, puesto que permite establecer las medidas de intervención de manera oportuna, así como orientar el tratamiento de los pacientes y definir estrategias para el control de la resistencia; por lo tanto el aumento de infecciones por microorganismos multirresistentes con lleva un reto en la rápida identificación de cepas resistentes, mediante métodos costo efectivos, como las pruebas fenotípicas; que permitan tomar decisiones seguras para los pacientes (4) y que sean una alternativa frente al mayor costo que demandan las pruebas de biología molecular.

Por ello, Colombia en el Plan Decenal de Salud Pública (PDSP), propone entre sus metas la disminución de la morbilidad, mortalidad y discapacidad general por enfermedades transmisibles, y entre sus objetivos plantea la vigilancia de las mismas, así como reducir la carga de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS), y contener la resistencia a los antimicrobianos. (5)

En la Vigilancia de la RAM, el Instituto Nacional de Salud (INS) reportó que en Colombia en el primer semestre de 2016 en los servicios de hospitalización diferentes a cuidados intensivos (no UCI), hubo aumento en la resistencia a carbapenémicos para *Klebsiella pneumoniae* en comparación con 2015; mientras que para *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* la resistencia aumentó tanto en los servicios no UCI como en los UCI. Con base en estos hallazgos, el INS recomienda realizar pruebas de tamizaje como el test de Hodge Modificado (MHT por su sigla en inglés), así como las pruebas de sinergismo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido fenilborónico (PBA), para fortalecer la capacidad de los laboratorios en la detección de mecanismos de resistencia (6).

Aunque las pruebas de biología molecular son los métodos de referencia para la detección de genes de resistencia, las pruebas fenotípicas para el tamizaje como el Test de Hodge Modificado (MHT) (7) pueden ser útiles en lugares de recursos limitados, para la identificación de microorga-

nismos productores de carbapenemasas (CPM), los cuales tienen capacidad de hidrolizar dichos antibióticos y casi todos los betalactámicos de uso clínico (8). Entre las pruebas fenotípicas, se encuentra el THT, que permite la detección de bacterias Gram negativas (Enterobacterias y/o bacilos Gram negativos no fermentadores (BG-NNF) productoras de carbapenemasas, y se ha utilizado en Colombia, por su bajo costo y facilidad de implementación. (9,10)

La prueba THT, es una variante del Test de Hodge, propuesta para la confirmación de betalactamasas de tipo AmpC en enterobacterias, con 2 variantes según la forma de obtención de las enzimas: En el método directo se aplica la suspensión de bacterias mientras que en el método indirecto se hace previamente la extracción de las betalactamasas a partir de la cepa, mediante 5 a 7 ciclos de congelación-descongelación, seguido de centrifugación para obtener el sedimento. (11,12) En ambos casos se puede aplicar la preparación de las colonias o el extracto enzimático sobre la superficie del agar o en una zona de incisión a partir del disco con antibiótico (13,14,15).

Con el tiempo se han incorporado otras variaciones para la detección de CPM, tales como la utilización de un carbapenémico en lugar de Cefoxitina y utilización de otros métodos de lisis bacteriana de tipo mecánico o físico, tales como sonicación, ciclos de congelación - descongelación o el uso de buffer de lisis. Diferentes autores han utilizado la prueba THT para la detección de CPM en BGNNF, con resultados de sensibilidad en *Acinetobacter baumannii* del 99,1% (IC 95% 94,6%-100,0%) en la detección de enzimas tipo OXA-23-like. Del mismo modo, en *Pseudomonas aeruginosa* se han descrito resultados de sensibilidad del 75,0 al 100,0% y de especificidad desde 71,4% a 98,4%, además en este germen se ha reportado buena concordancia en comparación con PCR múltiple, para la detección de bla<sub>VIM</sub>. (10)

El objetivo de este trabajo fue comparar la prueba THT para detección de carbapenemasas, con la prueba PCR múltiple (prueba de referencia), en cepas de bacterias Gram negativas, del programa de vigilancia de multirresistencia en un hospital de tercer nivel, con el propósito de



# STANDARD™ F

## ANALIZADORES DE INMUNOENSAYO POR FLUORESCENCIA

Los Analizadores STANDARD F son sistemas de inmunoensayo fluorescentes cualitativos y cuantitativos diseñados para la medición fácil y fiable de diversos parámetros. La línea ofrece 3 modelos diferentes que pueden ser utilizados en función de su flujo de trabajo. Resultados rápidos, altamente precisos y fiables ayudan a reducir la incertidumbre del tratamiento y mejoran la calidad en la atención de sus pacientes.



Categoría	Código	Test	Tipo de muestra	Volumen de muestra	Tiempo de espera	Tipo	Unidades
<b>Enfermedades respiratorias</b>	10INF10D	Influenza A / B FIA	Hisopado nasal	-	1,5 - 10 min	CL	25
	10RSV10D	RSV Ag FIA	Hisopado nasofaríngeo	-	5 -15 min	CL	25
	10STR10D	Strep A Ag FIA	Hisopado de garganta	100 µl	5 min	CL	25
	10LEG10D	Legionella Ag FIA	Orina	-	5 -15 min	CL	25
	10SPN10D	S. pneumoniae Ag FIA	Orina	100 µl	5 -10 min	CL	25
	10ADE10D	Adeno Respi FIA	Hisopado nasal / Hisopado nasofaríngeo	200 µl	15 min	CL	25
<b>Enfermedades transmitidas por Vectores</b>	10DEN10D	Dengue NS1 Ag FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	100 µl	15 min	CL	25
	10DEN20D	Dengue IgM/IgG FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	10 µl	15 min	CL	25
	10CHI10D	Chikungunya IgM / IgG	Sangre entera / Suero / Plasma	10 µl	15 min	CL	25
<b>Marcadores cardíacos</b>	10CKM1013	CK-MB FIA	Sangre entera / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
	10HSC10B	hs-CRP	Sangre entera / Suero / Plasma	5 µl	3 min	CN	20
	10DDI1013	D-dimer FIA	Sangre entera / Plasma	10 µl	3 min	CN	20
	10TNI10B	TnI FIA	Sangre entera / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
	10NTP10B	NT-proBNP FIA	Sangre entera (EDTA) / Suero	100 µl	15 min	CN	20
<b>Inflamación</b>	10PCT20B	PCT FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
<b>Enfermedades crónicas</b>	10A1C10B	HbA1c	Sangre entera	5 µl	3 min	CN	20
	10UAL10B	U-Albúmina FIA	Orina	3 µl	5 min	CN	20
<b>Marcadores tumorales</b>	10IFO10B	iFOB FIA	Heces	3 gotas	5 min	CN	20
<b>Hormonales</b>	10FT410B	Free T4 FIA	Suero	50 µl	15 min	CN	20
	10T410B	T4 FIA	Suero	50 µl	15 min	CN	20
	10TSH10B	TSH FIA	Suero / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
	10LH10B	LH FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	25 µl	15 min	CN	20

\*CN: Cuantitativo / CL: Cualitativo / SE: Sangre entera / S: Suero / P: Plasma

**Disponible pronto: TUBERCULOSIS: TB-Feron FIA (IFN-gamma)**

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

aportar evidencia de la posible utilidad de este método como prueba de tamizaje, en la detección de resistencia a carbapenémicos.

## >>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo un estudio descriptivo para comparar la pruebas THT y PCR múltiple en la detección de resistencia a antibióticos carbapenémicos, en bacterias Gram negativas de la colección de cepas del programa de vigilancia de multiresistencia bacteriana de un Hospital de tercer nivel de la ciudad de Medellín, aisladas de pacientes infectados entre 2012 y 2014. El estudio fue considerado sin riesgo, con base en lo establecido en la resolución 8430/1993 del Ministerio de salud.

Las cepas de bacterias fueron previamente caracterizadas por PCR múltiple, para detección de genes de resistencia *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub> y *bla*<sub>OXA-51</sub>; según la técnica descrita por Poirel.(16) En la reacción de amplificación se utilizó un termociclador C1000Touch™ (BIO-RAD Laboratories, Inc., Francia). Los productos de PCR fueron visualizados en gel de agarosa al 1,5%, teñidos con bromuro de etidio. El patrón de Bandas fue analizado con Fotodocumentador (BIO-RAD Laboratories, Inc., Francia).

**Procedimientos:** A partir de las cepas previamente caracterizadas por PCR múltiple, para detección de genes de resistencia a carbapenémicos (método de referencia), el personal del laboratorio sin conocimiento de dichos resultados y previamente estandarizados en la prueba THT (prueba a evaluar), procesó las cepas como se describe a continuación: Se preparó una suspensión 0,5 McFarland de la cepa indicadora (*Escherichia coli* ATCC® 25922™) y se sembró en una caja de Muller-Hinton Agar™ (Becton Dickinson®), se adicionó un disco de Imipenem con concentración de 10µg (bioMérieux Clinical Diagnostics<sup>MR</sup> - Marcy L'Étoile France) en el centro de la caja. A continuación se hizo una incisión de 5mm de profundidad a partir del disco, hasta el borde del medio de cultivo. De cada cepa en estudio, se tomaron 2 porciones de la colonia con asa calibrada de 10µL y re-suspendieron en un vial

con 200 µL de buffer de lisis (B-PER™ Bacterial Protein Extraction Reagent -Thermo Scientific Rockford, IL USA), la mezcla se agitó con vortex por 1 minuto y luego se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se centrifugó a 13.000 g por cuatro minutos. A partir de la suspensión se dispensaron 15 a 20 µL en la incisión del agar y se incubó la caja a 37°C por 18 a 22 horas. Se utilizaron como controles de la prueba las siguientes cepas de referencia de la “American Type Culture Collection” (ATCC): *Klebsiella pneumoniae* ATCC® BAA-1705™ (expresa gen *bla*<sub>KPC</sub>), como control positivo, y *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* ATCC® 700603™ (expresa *bla*<sub>SHV-18</sub> no productora de carbapenemas), como control negativo.

En la identificación de los aislamientos y las pruebas de sensibilidad a carbapenémicos, se utilizó el Sistema Automatizado Vitek® Compact 2 (bioMérieux Clinical Diagnostics™ - Marcy L'Étoile France), según las recomendaciones del fabricante y acorde con estándares internacionales de control de calidad, del Instituto de estándares clínicos y de laboratorio - CLSI M100-S24.(17) En la interpretación de los resultados para el método de referencia, se consideraron positivos los aislamientos con presencia de al menos uno de los genes de resistencia evaluados; mientras que en la prueba THT, los resultados fueron positivos cuando se observó deformación del halo de inhibición en la intersección con la cepa en estudio y la observación del halo de inhibición sin deformidad fue interpretado como negativo.

En el análisis de los datos se utilizaron el programa SPSS® Statistics 19,0 para el análisis univariado, y el Programa EPI-DAT 3.1 para cálculos de sensibilidad y especificidad, el índice de Youden y los valores predictivos.

## >>> RESULTADOS

Las cepas evaluadas provenían de aislamientos de pacientes infectados o colonizados, identificados como sospechosos de resistencia a antibióticos betalactámicos del grupo de los carbapenémicos, con base en los criterios CLSI M100-S24. La mayoría de los aislamientos provenían de hombres (66,1%), y por tipo de



ubicación del paciente al momento de toma de la muestra, el 44,8% estaban en servicios de hospitalización diferentes de UCI/UCE, el 28,4% en UCI/UCE y el 26,7% en urgencias. El tipo de muestra y la edad de los pacientes se presentan en la tabla 1.

Las cepas aisladas correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* en 53 casos (44,9%); *Pseudomonas aeruginosa*, en 46 (39,0%); *Enterobacter cloacae* complex, en 12 (10,2%); *Acinetobacter baumannii*, en 5 (4,2%) y de otros aislamientos se presentaron 2 (1,7%).

>> **Tabla 1.** Distribución del grupo de estudio según procedencia de los aislamientos.

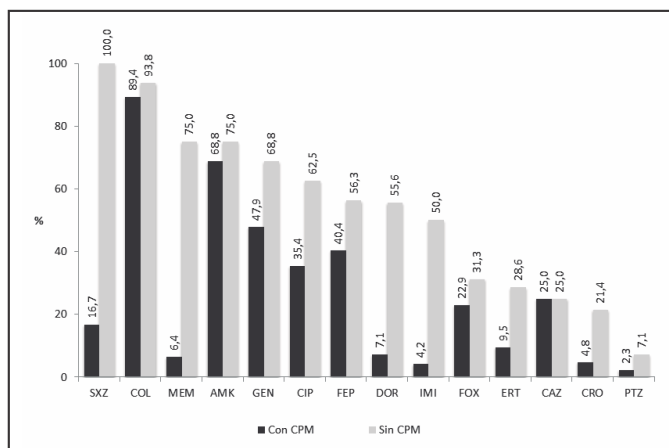
Variable	Categoría	n	%
Edad (años)	<15	17	14,4
	15 a 24	11	9,3
	25-44	23	19,5
	45-64	51	43,2
	65 y más	16	13,6
Tipo de muestra	Orina	27	22,9
	Sangre	21	17,8
	Abdominales	19	16,1
	Piel y tej blandos	19	16,1
	Tejido osteomuscular	14	11,9
	Respiratorias	10	8,5
	Frotis rectal	8	6,8
Total		118	100

En la evaluación de resultados de sensibilidad antibiótica de los aislamientos de bacterias portadoras de genes de resistencia para carbapenémicos, se observó sensibilidad reducida en

comparación con aquellas sin producción de CPM.

En general los porcentajes de sensibilidad fueron más altos en los aislamientos sin CPM, excepto en Ceftazidima (CAZ), cuyo comportamiento fue igual en aquellos con y sin CPM. La mayor diferencia en sensibilidad se observó en trimetoprim sulfametoxazol, con alta sensibilidad en enterobacterias no productoras de CPM; mientras que la menor diferencia se encontró en colistina, figura 1.

>> **Figura 1.** Distribución de la sensibilidad a los antibióticos, en los aislamientos de enterobacterias con y sin carbapenemasas (CPM) CPM: carbapenemasa, SZX: Trimetoprim Sulfametoxazol, COL: Colistina, MEM: Meropenem, AMK: Amikacina, GEN: Gentamicina, CIP: Ciprofloxacina, FEP: Cefepime, DOR: Doripenen, IMI: Imipenem, FOX: Cefoxitina, ERT: Ertapenen, CAZ: Ceftazidima, CRO: Ceftriaxona, PTZ: Piperacilina-Tazobactam



Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*

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

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

● Serología

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

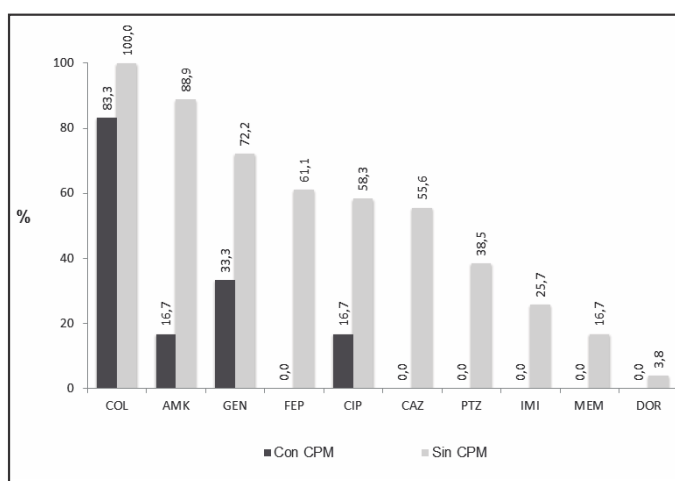
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●  
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

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



productoras de CPM no mostraron sensibilidad a ninguno de los betalactámicos evaluados, además en las otras clases de antibióticos la sensibilidad fue baja; excepto en el caso de colistina, figura 2.

>> **Figura 2.** Distribución de la sensibilidad a los antibióticos, en los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* con y sin carbapenemasas CPM: carbapenemasa, COL: Colistina, AMK: Amikacina, GEN: Gentamicina, FEP: Cefepime, CIP: Ciprofloxacina, CAZ: Ceftazidima, PTZ: Piperacilina- Tazobactam, IMI: Imipenen, MEM: Meropenem, DOR: Doripenen



En la prueba PCR múltiple, se observó que en 55 de los aislamientos (46,6%) no estaban presentes los genes de resistencia evaluados y en 63 (53,4%) si se detectaron; de estos últimos, la mayoría fue  $bla_{KPC}$  (79,4%), seguido de  $bla_{VIM}$  (11,1%) y  $bla_{OXA-23/+OXA-51}$  (7,9%). Se presentó un caso de *Pseudomonas aeruginosa* con genes tipo  $bla_{KPC}$  y  $bla_{VIM}$  simultáneamente (1,5%). No se detectaron genes de resistencia tipo  $bla_{NDM}$  ni  $bla_{OXA-48}$ .

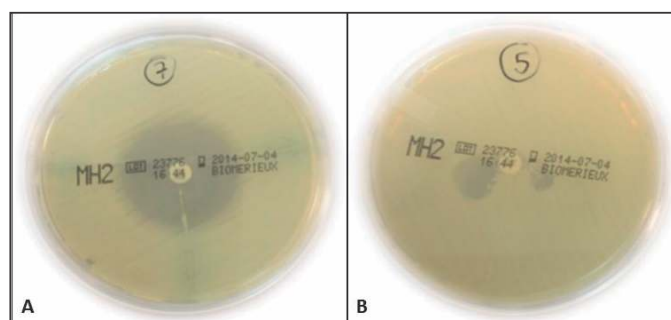
Por otro lado, los valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) más altos para imipenem y meropenem se encontraron en *Klebsiella pneumoniae* y en *Enterobacter cloacae*, en los portadores de genes  $bla_{KPC}$ ; mientras que en los negativos para carbapenemasas se observaron MICs más bajos, tabla 2. De los 118 aislamientos, 63 fueron positivos para los genes de resistencia evaluados con la prueba PCR múltiple, de los cuales 62 también fueron positivos por la prueba THT y uno resultó negativo (falso negativo), que correspondía a un aislamiento de hemocultivo identificado como *Pseudomonas aeruginosa* con

carbapenemasa tipo VIM. Además, 9 casos que fueron negativos con prueba de biología molecular, presentaron resultado positivo con la prueba THT (probables falsos positivos), todos enterobacterias (6 *Enterobacter cloacae* complex y 3 de *Klebsiella pneumoniae*), figuras 3, 4 y tabla 2.

>> **Tabla 2.** Resultados de pruebas y concentración inhibitoria mínima (MIC) para Imipenem y Meropenem, según germen

Germen	THT		PCR Tipo de resistencia	n	%	Rango MIC	
	Positiva	Negativa				Imipenem (µg/mL)	Meropenem (µg/mL)
KPN	46	7	KPC	43	36,4	≤0,25 a >8	≤0,25 a >8
			Sin CPM	10	8,5	0,5 a 2	≤0,25 a >4
ECL	10	2	KPC	5	4,2	8 a >8	>8
			Sin CPM	7	5,9	≤0,25 a 4	≤0,25 a >8
PAE	8	38	KPC y/o VIM	9	7,6	>8	>8
			Sin CPM	37	31,4	<1 a >8	1 a >8
ABA	5	0	OXA-23/OXA-51	5	4,2	8 a >8	>8
			Sin CPM	0	0,0	0	0
Otros	2	0	KPC	1	0,8	4	1
			Sin CPM	1	0,8	≤0,25	≤0,25

>> **Figura 3.** Hallazgos de la prueba Tridimensional en procedimientos de laboratorio en hospital de tercer nivel.



**A) Prueba THT con Resultado negativo:** sin producción de carbapenemasas, no se observa deformación del halo de inhibición.

**B) Prueba THT con Resultado positivo:** con producción de carbapenemasas, se observa deformación del halo de inhibición

Los hallazgos de la prueba THT, en comparación con la prueba PCR múltiple, mostraron una sensibilidad de 98,41% (IC 95% 94,53% - 100,00%), y la especificidad fue del 83,64% (IC 95%: 72,95% - 94,32%). Adicionalmente el índice de validez fue 91,53 (IC 95%: 86,08 - 96,97), el índice de Youden 0,82 (IC95%: 0,72 - 0,92) y el coeficiente de Kappa de Cohen 0,828 (IC 95%: 0,727 - 0,929),



ba bioars

## ¿QUIÉN ES EL HÉROE MÁS PODEROSO?



## HAGAMOS DIAGNÓSTICO

Anatolia  
geneworks

Bosphore® Novel Coronavirus  
(2019-nCoV) Detection Kit v2



SARS-CoV-2 Real Time PCR  
Detection Kit

SENTINEL  
DIAGNOSTICS

Stat-Nat® COVID-19 B  
Stat-Nat® COVID-19 HK

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

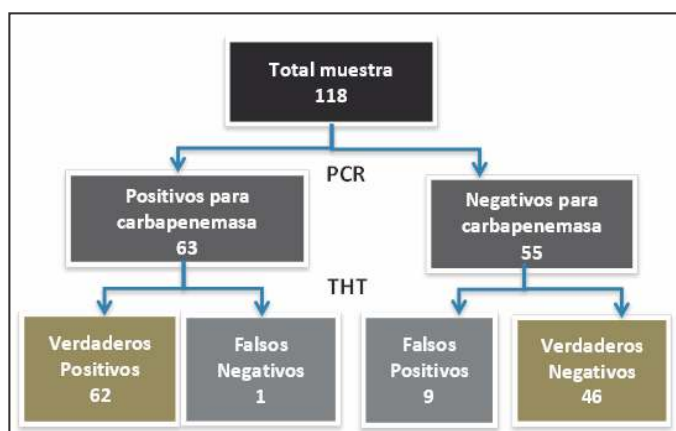


tabla 3.

>> **Tabla 3.** Resultados de la comparación entre prueba tridimensional (THT) y PCR múltiple

Parámetro	Valor (%)	Intervalo de confianza 95%
Sensibilidad	98,41	94,53 – 100,00
Especificidad	83,64	72,95 – 94,32
VPP	87,32	78,88 – 95,77
VPN	97,87	92,68 – 100,00

>> **Figura 4.** Resultados de la prueba de biología molecular (PCR múltiple) y la prueba Tridimensional (THT)



## >>> DISCUSIÓN

El mecanismo de acción de los carbapenémicos es similar al de otros betalactámicos, con algunas particularidades que les permiten un espectro más amplio y mayor estabilidad a la actividad hidrolítica en bacterias Gram negativas. En enterobacterias la resistencia se debe con más frecuencia a la producción de carbapenemasas y en menor proporción a la modificación en la afinidad de la PBPs, disminución de la permeabilidad de la membrana externa y/o la presencia de bombas de expulsión.<sup>18</sup> En *Pseudomonas aeruginosa* son más frecuentes los mecanismos intrínsecos por disminución de la permeabilidad, presencia de bombas de expulsión y sobreexpresión de enzimas modificadoras. La resistencia adquirida ocurre por carbapenemasas y/o betalactamasas de espectro extendido.<sup>(19)</sup>

En *Acinetobacter baumannii* presenta con mayor frecuencia betalactamasas de la Clase D (oxacilinasas), seguido de bombas de expulsión y modificación de porinas (20) este mecanismo en 527 de 1274 (41,4%), seguido de KPC en 276 (21,7%) y en tercer lugar la combinación de VIM+KPC en 81 (6,4%) y en un estudio de Ocampo y col encontraron  $bla_{VIM}$  en 14 aislamientos de *Pseudo-monas aeruginosa* de los cuales 9 fueron positivas por THT, con 5 resultados falsos negativos.

En este estudio, la prueba THT presentó concordancia del 0,91 (IC95% 0,78 a 1,00) frente a PCR múltiple en BGNNF al detectar 13 de 14 cepas productoras de CPM y un resultado falso negativo. En contraste en el estudio de Ocampo-Rios, realizado en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*: de 20 productoras de CPM confirmadas por PCR múltiple, la prueba THT fue positiva en 15, con resultados de concordancia moderada. En otro estudio realizado en aislamientos clínicos provenientes de 14 hospitales de Colombia, Correa A y colaboradores, de un total de 151 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* detectaron genes de resistencia  $bla_{KPC}$  o  $bla_{VIM}$  en los métodos fenotípicos para detección de resistencia son los más utilizados de rutina en los laboratorios, entre ellos el test de Hodge modificado (THM), debido a su bajo costo y fácil montaje, además posee buena concordancia en enterobacterias, aunque presenta falsos positivos en aislamientos con enzimas tipo BLEES y AmpC; sin embargo no ha sido recomendado para BGNNF.<sup>17</sup> En los últimos años la atención se ha centrado en las pruebas de hidrólisis de carbapenémicos tales como Carba NP y su versión comercial más reciente: Rapidec Carba NP<sup>TM</sup> (bioMérieux Clinical Diagnostics - Marcy L'Etoile France), cuyos resultados dependientes del cambio de color de la reacción, pueden generar dificultades en la interpretación, además se han reportado limitaciones para detección de enzimas tipo OXA y GES (21)

El mayor potencial para pruebas como THT puede estar en la detección de carbapenemasas en BGNNF. Este tipo de bacterias representan una creciente amenaza en la región, en especial *Acinetobacter baumannii* y *Pseudo-monas aeruginosa*. En el primero el INS reportó una alta proporción de aislamientos no sensibles a carba-



penémicos, de los cuales en 185 de 189 (98,4%) se detectaron genes de resistencia, identificados en su mayoría: 155 (82,8%) como productores de enzimas del grupo D de Ambler, y en alta proporción (75,5%) 28, de los cuales 26 fueron positivos con la prueba THT, con resultados de Sensibilidad del 100% (IC95% 84-100), y Especificidad del 98,4 (IC95%: 93,8 a 99,7).(9,10,22)

Aunque en la literatura se han evaluado diferentes métodos fenotípicos en comparación con la detección de genes de resistencia y técnicas de secuenciación (métodos moleculares) para BGN, tanto enterobacterias como BGNNF, con el propósito de formular recomendaciones; los resultados sugieren que no existe un método fenotípico con potencial para detectar todos los tipos de CPM documentadas hasta el momento.(24,25)

En el caso particular de las enterobacterias el reto más importante es el riesgo de presen-

cia de carbapenemasas en cepas con MICs en los rangos de sensibilidad con los puntos de corte actuales; en este estudio en 6 de 42 (9,5%) los MICs para meropenem en *Klebsiella pneumoniae* fueron menores o iguales a 2, este tipo de germen podría pasar inadvertido en los programas de vigilancia y ser la fuente de diseminación, incluso si se contara con pruebas moleculares en formato de PCR múltiple, cuya limitación es la incapacidad de detectar bacterias con nuevas mutaciones(26)

Este hallazgo también se ha observado en *Escherichia coli* productora mediada por genes tipo *bla* (22) En este estudio el de KPC y OXA-48, según lo reportado por investigadores del OXA-23+OXA-51 100% de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* presentó resistencia a carbapenémicos, mediada por carbapenemasas tipo *bla*<sub>OXA-23+OXA-51</sub>. Desde el 2000 se ha reportado la producción de oxacilinasas (enzimas del grupo D de Ambler) como principal responsable de la resistencia a los carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii*,



## AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

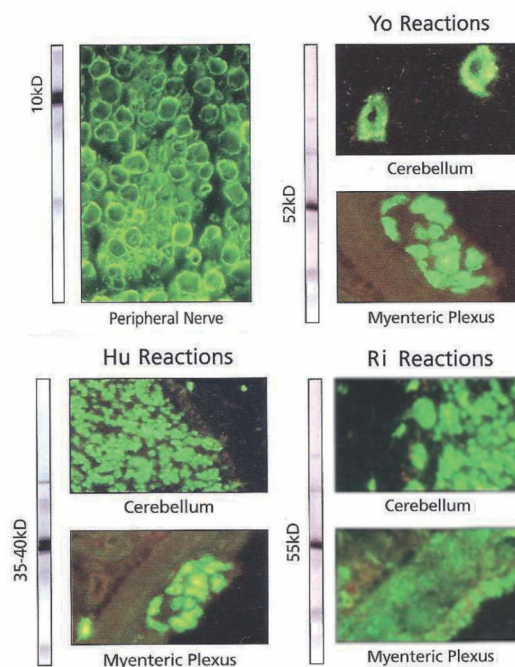
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización



desafortunadamente una limitación de diferentes métodos fenotípicos es su baja sensibilidad para la detección de enzimas de este tipo(23) lo cual aumenta el riesgo de diseminación y presentación de brotes. En el presente estudio en método THT detectó todos los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* que eran portadores de genes tipo bla<sup>OXA-23+OXA-51</sup>.

La presencia de carbapenemasas en Colombia, en *Pseudomonas aeruginosa*, según los resultados de diferentes estudios se debe en primer lugar a genes tipo bla<sub>VIM</sub>. El INS reportó Laboratorio de Salud Pública de Ontario (Canadá), entre 14 a 20% de enterobacterias productoras de carbapenemasas se observan resultados con MIC clínico en el rango sensible (27). El panorama de la detección de resistencia en los bacilos Gram negativos no fermentadores presenta dificultades aún no resueltas, en primer lugar porque la mayoría de métodos fenotípicos disponibles no han sido recomendados en forma explícita en las guías CLSI para detección de carbapenemasas, en segundo lugar porque incluso métodos comerciales más recientes, tales como Rapidec-Carba pueden presentar falsos negativos en aislamientos de *Acinetobacter baumannii* con enzimas tipo OXA-48, OXA-23 y OXA-24,<sup>28</sup> o el método Carba NP, en el que también se reportan falsos negativos en carbapenemasas tipo VIM y KPC en cepas con fenotipo hipermucoide de *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>29</sup> En este último germen se ha documentado también la amplia diversidad de mecanismos de resistencia diferentes a la producción de carbapenemasas como causa de resultados discrepantes frente a pruebas moleculares.

Lo antes expuesto, sugiere falta de acuerdo en los métodos de rutina a implementar en los laboratorios, especialmente en países como Colombia, en los que se dispone de pruebas moleculares para confirmación de carbapenemasas solo en laboratorios especializados, debido a su mayor costo y a las dificultades del sistema de salud vigente. En este contexto las pruebas fenotípicas con buen desempeño frente a los métodos moleculares, y con características como el costo menor e implementación simple, pueden ser una opción para la contención de la diseminación de resistencia.

En conclusión, dado que la prueba THT presentó buen desempeño para detección de CPM, tanto en enterobacterias como en BGNNF, en comparación con la prueba PCR múltiple; puede ser una alternativa en laboratorios de microbiología no especializados, dado su bajo costo y fácil implementación por la similitud técnica con el test de Hodge modificado utilizado de rutina por la mayoría de laboratorios, con la diferencia de la inoculación del extracto bacteriano en vez de la siembra directa de las colonias. En el presente estudio se preparó el extracto con el mismo buffer de extracción recomendado por CLSI para la prueba Carba NP, pero se pueden utilizar otros métodos, de tipo mecánico y/o físicos seguidos de centrifugación, utilizados en otras pruebas de rutina en microbiología. Los medios de cultivo, los materiales e instrumentos necesarios para esta prueba hacen parte de los elementos mínimos requeridos para implementación de Laboratorios de Microbiología en Colombia y como todo procedimiento de laboratorio, se requiere entrenamiento y estandarización de la técnica.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de sus centros de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## >>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés en el presente estudio. La financiación ha sido hecha por los propios autores

## >>> REFERENCIAS

World Health Organization (WHO). Global Action Plan on



# Coagulómetro Q Labs ElectroMeter Plus



El portátil qLabs ElectroMeter Plus con tiras desechables es un sistema de prueba rápida para controlar la coagulación de la sangre. Permite acoplarse con la eStation qLabs para facilitar la carga de datos y la impresión de códigos de barras. La avanzada tecnología de biosensores de la plataforma qLabs permite realizar pruebas de sangre rápidas, para que los profesionales de la salud y pacientes puedan acceder en tiempo real a resultados de calidad de laboratorio en cuestión de minutos.

**Pruebas disponibles para el qLabs ElectroMeter Plus:** PT / INR - APTT - Combo PT / APTT

Portátil y fácil de usar, la plataforma qLabs ofrece:

Tiras descartables de bajo costo

Equipo de mano ligero y compacto

Alta precisión con calidad de laboratorio: 5% CV

Correlación de 98% con Sysmex CA-500 para TP/INR

Sangre por punción dactilar: menos de 10 µl

Prueba rápida: 2-7 minutos

Comunicaciones inalámbricas para facilitar la carga de datos



- Antimicrobial Resistance. WHO Document Production Services. Geneva, Switzerland, 2015. Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. Consultado en mayo de 2017
- Organización Mundial de la Salud OMS. Centro de prensa. Resistencia a los antimicrobianos. Septiembre de 2016. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>. Consultado en junio de 2017.
- Delgado M, Sojo J, Pascual A, Rodríguez J. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. Ther Adv Infect Dis 2013; 1:49-69 <https://doi.org/10.1177/2049936113476284>
- República de Colombia. Ministerio de Salud. Grupo Enfermedades Transmisibles. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Equipo de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. Infecciones asociadas a dispositivos (PRO-R02.046). Instituto Nacional de Salud, 2014. Disponible en: <https://www.google.com.co/#q=PRO+Infecciones+asociadas+a+dispositivos.pdf>. Consultado en marzo de 2017.
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1841, por la cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública 2012 - 2021. Bogotá, 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1841-de-2013.pdf><https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1841-de-2013.pdf>. Consultado en marzo de 2017
- República de Colombia. Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados de la Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana primer semestre 2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/tramitesyservicios/examenesdeinter%20C3%A9sensaludpublica/Microbiologa/Informe%20resistencia%20Antimicrobiana%20Whonet%20primer%20semestre%202016.pdf>. Consultado en marzo de 2017.
- Bley VB, Rostirolla AR, Zavascki AP, Barth AL. Performance of Quantification of Modified Hodge Test: An Evaluation with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Isolates. *Biomed Res Int*. 2014;2014:139305. doi: 10.1155/2014/139305. Epub 2014 Mar 26. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/139305/> doi.org/10.1155/2014/139305
- Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 487-489. <https://doi.org/10.1093/jac/dks426>.
- Ocampo A, Giraldo L, Melo K, Obando A, Jimenez J. Variaciones al Test de Hodge modificado para detección de Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* *Medicina y Laboratorio* 2015; 21:551-561
- Correa A, Guzman A, Ospina D, Quinn J, Tafur J, Torres J, et al. Evaluation of the three-Dimensional (3D) Test as a Screening Tool for the detection of Carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) and *Acinetobacter baumannii* (Ab) D290. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/267530935\\_Evaluation\\_of\\_the\\_Three-Dimensional\\_3D\\_Test\\_as\\_a\\_Screening\\_Tool\\_for\\_the\\_Detection\\_of\\_Carbapenemases\\_in\\_Pseudomonas\\_aeruginosa\\_Pa\\_and\\_Acinetobacter\\_baumannii\\_Ab](https://www.researchgate.net/publication/267530935_Evaluation_of_the_Three-Dimensional_3D_Test_as_a_Screening_Tool_for_the_Detection_of_Carbapenemases_in_Pseudomonas_aeruginosa_Pa_and_Acinetobacter_baumannii_Ab)[accessed Jul 9, 2017].
- Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum B-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the double-disk and three-dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1877-82
- Jacoby G AmpC B-Lactamases *Clin. Microbiol Rev* Jan 2009;22:161-182 <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>
- Coudron PE, Moland ES, Thomson KS. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates at a Veterans Medical Center. *J Clin Microbiol* 2000;38:1791-6
- Manchanda V, Singh NP. Occurrence and detection of AmpC B-lactamases among Gram-negative clinical isolates using a modified three-dimensional test at Guru Tegh Bahadur Hospital, Delhi, India. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:415-18
- Shahid M, Malik A, Agrawal M and Singhal S Phenotypic detection of extended-spectrum and AmpC b-lactamases by a new spot-inoculation method and modified three-dimensional extract test: comparison with the conventional three-dimensional extract test. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 684-687 <https://doi.org/10.1093/jac/dkh389>
- Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(1):119-23. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002>
- Clinical and Laboratory Standard Institute. CLSI M100-S24. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fourth. Informational Supplement, January 2014.
- Doi Y, Chambers H F. Other  $\beta$ -Lactam Antibiotics In: Bennett JE, Dolin R. Mandell, Blaser M. Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases 8a. Ed, 2015. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. p.293-296
- D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas Species* In: Bennett JE y Dolin R. Mandell, Blaser M. Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases 8a. Ed, 2015. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. Cap 221 p 2518-2531.
- Phillips M. *Acinetobacter Species* In: Bennett JE y Dolin R. Mandell, Blaser M. Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases 8a. Ed, 2015. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. cap 224 p 2553-2557
- Hraba J, Chudackova E, Papagiannitsis C. Detection of



carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories Clin Microbiol Infect 2014; 20: 839–853

Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Vigilancia por Laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IAAS), 2015.

Sun K , Xu X, Yan J and Zhang L. Evaluation of Six Phenotypic Methods for the Detection of Carbapenemases in Gram negative Bacteria With Characterized Resistance Mechanisms Ann Lab Med 2017;37:305-312 <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.4.305>

Lutgring JD, Limbago BM. The Problem of Carbapenemase-Producing- Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae Detection. J Clin Microbiol 2016; 54:529–534. <https://doi.org/10.1128/JCM.02771-15>

Willems E, Verhaegen J, Magerman K, Nys S, Cartuyvels R. Towards a phenotypic screening strategy for emerging B-lactamases in Gram negative bacilli. Intern J Antimicrob Agents 2013; 41:99-109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.07.006>

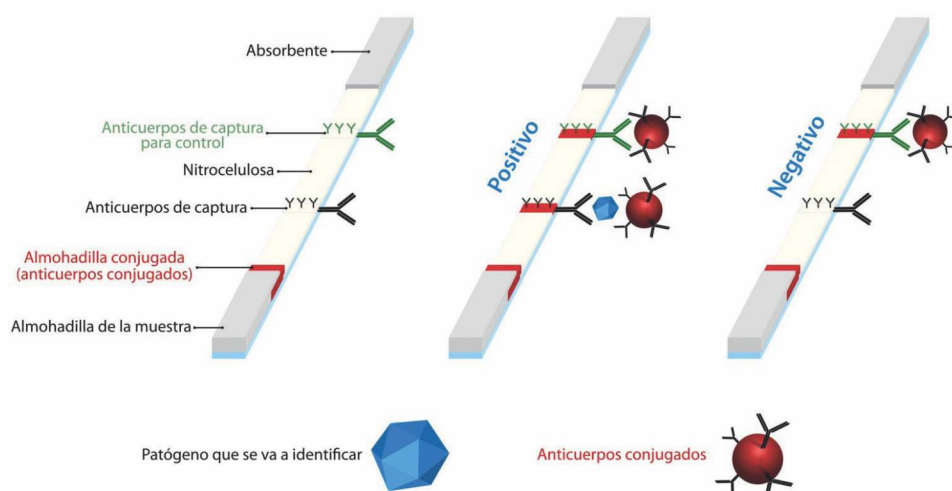
Aguirre A, Martínez L Non-molecular detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates J Infect Chemother 2017; 23:1-11 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.09.008>

Fattouh R, Tijet N, McGeer A, Poutanen SM, Melano RG, Patel SN. What is the appropriate meropenem MIC for screening of carbapenemase- producing Enterobacteriaceae in low-prevalence settings? Antimicrob Agents Chemother 2016;60:1556 –1559. <https://doi.org/10.1128/AAC.02304-15>.

Hombach M, von Gunten B, Castelberg C, Bloemberg GV. Evaluation of the Rapidec Carba NP test for detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2015;53:3828 –3833. <https://doi.org/10.1128/JCM.02327-15>.

Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:4578 - 80. <https://doi.org/10.1128/AAC.00878-13>.

## 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**

ONYVA SRL - Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA  
Tel: ( 5411) 52353970 - [ventas@onyva.com.ar](mailto:ventas@onyva.com.ar) - [www.onyva.com.ar](http://www.onyva.com.ar)

**ONYVA**

## Caracterización fenotípica y genotípica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Argentina. Estudio retrospectivo y descriptivo

>>> La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la enzimopatía eritrocitaria causada por mutaciones en el gen G6PD, cuya herencia está ligada al cromosoma X, que puede causar anemia hemolítica crónica no esferocítica; ictericia neonatal, anemia hemolítica posinfecciones, y anemia hemolítica aguda pos ingesta de habas. En el siguiente trabajo vemos un análisis de esta patología por medio de las características fenotípicas y genotípicas en la deficiencia de esta enzima.

### >>> AUTORES

Bioq. Silvia Eandi Eberle (a), Bioq. Carolina Pepe (a), Lic. Alejandro Chaves (a), Bioq. Fernando Aguirre(a), Bioq. Berenice Milanesio (a), Bioq. Diego Fernández (a), Dra. Vanesa Ávalos Gómez (a), Dra. Gabriela Sciuccati(a), Dra. Lilian A. Díaz(a), Dra. Andrea Candas(a), Dra. Carolina Cervio (a), Dra. Mariana Bonduel (a) y Dra. Aurora Feliu Torres(a)

(a).Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P.Garrahan.

### >>> CORRESPONDENCIA:

Bioq. Silvia Eandi Eberle  
Email: seandi@garrahan.gov.ar

Financiamiento: Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

### >>> RESUMEN

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la enzimopatía eritrocitaria causada por mutaciones en el gen G6PD, cuya herencia está ligada al cromosoma X. Se analizan las características clínicas y de laboratorio de 24 individuos con deficiencia de G6PD durante 25 años. La edad mediana al momento del diagnóstico fue 10,2 años (rango: 0,6-56,4). El 54,2 % de los pacientes fueron asintomáticos, mientras que el 25 % presentó anemia hemolítica crónica no esferocítica; el 12,5 %, ictericia neonatal y anemia hemolítica posinfecciones, y el 8,3 %, anemia hemolítica aguda pos ingesta de habas. Los 24



pacientes estudiados presentaron variantes descritas previamente en la literatura. Las características clínicas observadas estuvieron acordes con las variantes encontradas. Veintiuna mujeres, pertenecientes a la rama materna de los individuos afectados, pudieron ser identificadas por biología molecular como portadoras de la deficiencia, por lo que recibieron el consejo genético correspondiente.

**Palabras clave:** errores innatos del metabolismo, glucosa-fosfatodeshidrogenasa, técnicas de diagnóstico molecular.

## >>> INTRODUCCIÓN

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) cataliza la primera reacción en la vía de las pentosas fosfato, que aporta nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), principal poder reductor de todas las células. El NADPH generado es crucial para prevenir el daño oxidativo a través del mantenimiento de los niveles intraeritrocitarios de glutatión (1). La deficiencia de G6PD afecta a, aproximadamente, 500 millones de personas en el mundo y es la enzimopatía eritrocitaria más frecuente. Su área de distribución coincide con la del paludismo (2,3).

Las mutaciones en el gen *G6PD* (Xq28) determinan variantes proteicas con diferentes niveles de actividad enzimática, asociadas a una amplia gama de fenotipos clínicos y bioquímicos.

Las manifestaciones clínicas en los individuos deficientes son muy variables: pueden ser asintomáticos o presentar ictericia neonatal, anemia hemolítica aguda (AHA) desencadenada por agentes infecciosos, drogas y/o ingesta de habas, o anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE). Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las variantes que ocasionan la AHCNE son designadas como clase I, mientras que aquellas que determinan episodios hemolíticos en relación con estrés oxidativo (infecciones, drogas o ingesta de habas) se designan como clase II o III. Las variantes tipo IV presentan actividad enzimática normal. Luzzato y Poggi proponen unificar las clases II y III, dado que todas

estas variantes tienen una actividad enzimática menor del 30 % (2-4). El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y de laboratorio convencional y molecular de individuos con deficiencia de G6PD diagnosticados en el Servicio de Hematología–Oncología del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”.

## >>> PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal de 24 individuos (23 varones y 1 mujer) pertenecientes a 14 familias no relacionadas, con diagnóstico de deficiencia de G6PD, que consultaron entre marzo de 1991 y octubre de 2016. Seis individuos, de sexo masculino, fueron previamente reportados (5).

El diagnóstico se basó en el estudio de patología eritrocitaria realizado al propósito y a su grupo familiar. El estudio incluyó la evaluación clínica, hemograma completo (Sysmex XS 800i, Sysmex Corporation, Kobe, Japan), examen del frotis de sangre periférica, recuento reticulocitario, electroforesis de hemoglobina semiautomatizada en gel de agarosa a pH alcalino, electroforesis capilar (Sebia, Lisses, Évry, France), cuantificación de hemoglobina A<sub>2</sub> por cromatografía de intercambio aniónico (Helena), cuantificación de hemoglobina F por desnaturalización alcalina, prueba de resistencia osmótica eritrocitaria, metabolismo del hierro. El diagnóstico de la deficiencia de G6PD se realizó mediante la prueba de Brewer y la cuantificación de la actividad enzimática (Trinity Biotech) (4).

Para la realización del estudio molecular, se aisló ácido desoxirribonucleico (ADN) de leucocitos totales de sangre periférica por el método de precipitación salina. La presencia de mutaciones puntuales y/o pequeñas inserciones-deleciones en el gen *G6PD* fue evaluada por reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés), secuenciación en la que se utilizó un secuenciador automático ABI PRISM<sup>®</sup> 3130 y los *primers* y estrategia descritos previamente (6).

El estudio fue aprobado por el Comité

Revisor de Investigación del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”. Los pacientes y/o sus progenitores firmaron el consentimiento correspondiente en el momento de realizar el primer estudio de eritropatía.

## >>> RESULTADOS

En el período de estudio, se diagnosticaron 46 individuos deficientes (45 varones y 1 mujer). Solo en 24 individuos, con mediana de edad de 10,2 años y rango de 0,6-56,4, fue posible la caracterización genotípica. La *Tabla 1* muestra las características de la población incluida en el estudio.

>> **Tabla 1.** Características clínicas y de laboratorio

#Pt(Flia)	Sexo	Clase	AE%	Clínica	Mutación NP_001035810.1	Variante
#1 (1)		I	< 10	AHCNE	p.(Ser332Phe)	Quilmes
#2 (2)		I	< 10	AHCNE	p.(Pro409Gln)	Merlo
#3,#4 #5 (1)		I	<10	AHCNE	p.(Phe381Ile)	New York
#6 (4)	M	I	< 10	AHCNE	p.(Arg387His)	Beverly Hills
#7 (5)	M	II	< 10	ICN AHA		
#8 (6)	M	II	< 10	ICN AHA	p.(Ser188Phe)	Mediterránea
#9 (7)	M	II	<10	ICN AHA		
#10 (8)	M	III	10-30	ASINT.		
#11,#12 #13(9)	M	III	10-30	ASINT.		
#14 (10)	M	III	10-30	ASINT.		
#15 (11)	M	III	10-30	ASINT.	p.(Val68Met, Asn126Asp)	A-202
#16 (12)	M	III	10-30	ASINT.		
#17 (13)	M	III	10-30	ASINT.		
#18 (13)	M	III	10-30	AHA.		
#19,#20 (14)	M	III	10-30	ASINT.		
#21(12)	M	III	10-30	AHA.	p.(Asn126Asp, Leu323Pro)	A-968
#22,#23 (12)	M	III	10-30	ASINT.		
#24(12)	F	III	10-30	ASINT.	p.(Val68Met, Leu323Pro)	A-202 / A-968

Flia: familia; M: masculino; F: femenino; AE: actividad enzimática; ASINT: aisntomático; AHCNE: anemia hemolítica crónica no esferocítica; ICN: ictericia neonatal; AHA: anemia hemolítica aguda; NP : número de referencia de la secuencia proteica.

Seis pacientes (de #1 a #6), pertenecientes a 4 familias no relacionadas, presentaron

AHCNE con una actividad enzimática menor del 10 % y variantes moleculares descritas en la literatura como clase I. Los pacientes #7, #8 y #9 presentaron ictericia neonatal, requerimiento transfusional ante episodios infecciosos y una actividad enzimática menor del 10 % asociada a la presencia de la variante Mediterránea descrita en la literatura como variante clase II. Nueve pacientes pertenecientes a 6 familias presentaron la variante molecular A<sup>-202</sup> (clase III) y una actividad enzimática de entre el 10 % y el 30 %.

Siete pacientes de este grupo (de #10 a #16) fueron asintomáticos y la deficiencia de G6PD fue detectada en el contexto del estudio familiar de patología eritrocitaria. Los dos pacientes restantes (#17 y #18) eran hermanos y presentaron manifestaciones clínicas diferentes: uno asintomático y el otro con crisis hemolítica pos ingesta de habas. En el grupo de los 5 pacientes con la variante A<sup>-968</sup>, dos hermanos asintomáticos fueron detectados por una prueba de Brewer positiva en el marco de un estudio familiar de hemoglobinopatías. Los otros 3 pacientes (#21, #22, #23) con la variante A<sup>-968</sup> eran hermanos. El caso índice (#21) presentó una crisis hemolítica pos ingesta de habas y sus hermanos eran asintomáticos (#22, #23). La última paciente (#24), mujer asintomática, con prueba de Brewer positiva y doble heterocigota para las variantes A<sup>-968</sup>/A<sup>-202</sup>, era la madre de 4 pacientes, 3 genotipificados con la variante A<sup>-968w</sup> (#21, #22 y #23) y uno con la variante A<sup>-202</sup> (#16).

A partir de la secuenciación e identificación de la variante molecular involucrada, fue investigada en todas las mujeres de la rama materna disponibles, madres, hermanas, tías y primas. Así, sobre un total de 29 mujeres estudiadas pertenecientes a 9 familias, 21 pudieron identificarse como portadoras heterocigotas.

## >>> DISCUSIÓN

La G 6 PD es una enzima constitutiva (*housekeeping*) vital para las células y la ausencia completa de actividad enzimática sería incompatible con la vida.



La G6PD cataliza el primer paso de la vía de las pentosas. Esta vía metabólica produce NADPH, que permite mantener, en las células, un medioambiente adecuado reducido, especialmente en los eritrocitos.

La deficiencia de G6PD presenta una gran heterogeneidad clínica y molecular. Se han reportado, a nivel mundial, más de 200 variantes del gen *G6PD* asociadas a sintomatología muy leve, como ocurre con la mayoría de los pacientes con la variante A<sup>1</sup>, hasta grave, como se observa en la anemia hemolítica grave presente en los pacientes con la variante Mediterránea o AHCNE en individuos con la variante Guadalajara(2).

En nuestra serie de 24 pacientes estudiados con pruebas convencionales y moleculares, se pudo correlacionar la clínica, la actividad enzimática y el defecto molecular. En los pacientes con AHCNE y una actividad enzimática < 10 %, los estudios moleculares identificaron 4 variantes pertenecientes a la clase I de la OMS, 2 de estas (variantes Merlo y Quilmes) fueron descritas recientemente por nuestro laboratorio. (7)

Tres de las variantes encontradas (Merlo, New York y Beverly Hills) se encuentran en el exón 10 y afectan aminoácidos que participan en la dimerización; de esta manera, alteran un paso esencial para la existencia de actividad catalítica. Estas mutaciones rompen los contactos entre las dos subunidades o desorganizan la estructura en la interfase por introducción de aminoácidos con carga eléctrica diferente o de residuos con tamaños distintos(7,8).

En la variante Quilmes, la sustitución de Ser 332Phe podría generar un cambio conformacional en el *loop* de acceso al sitio activo, lo que afectaría la actividad de la enzima al modificar la unión al sustrato glucosa-6-fosfato (G6P).<sup>7</sup>

La variante Mediterránea, presente en 3 pacientes, se localiza en el exón 6. El nuevo aminoácido, que se codifica, aumenta la afinidad de la enzima por la -G6P. Esta característica podría explicar por qué, a pesar de ser pacientes gravemente deficientes, no presentan AHCNE y

son considerados clase II (2).

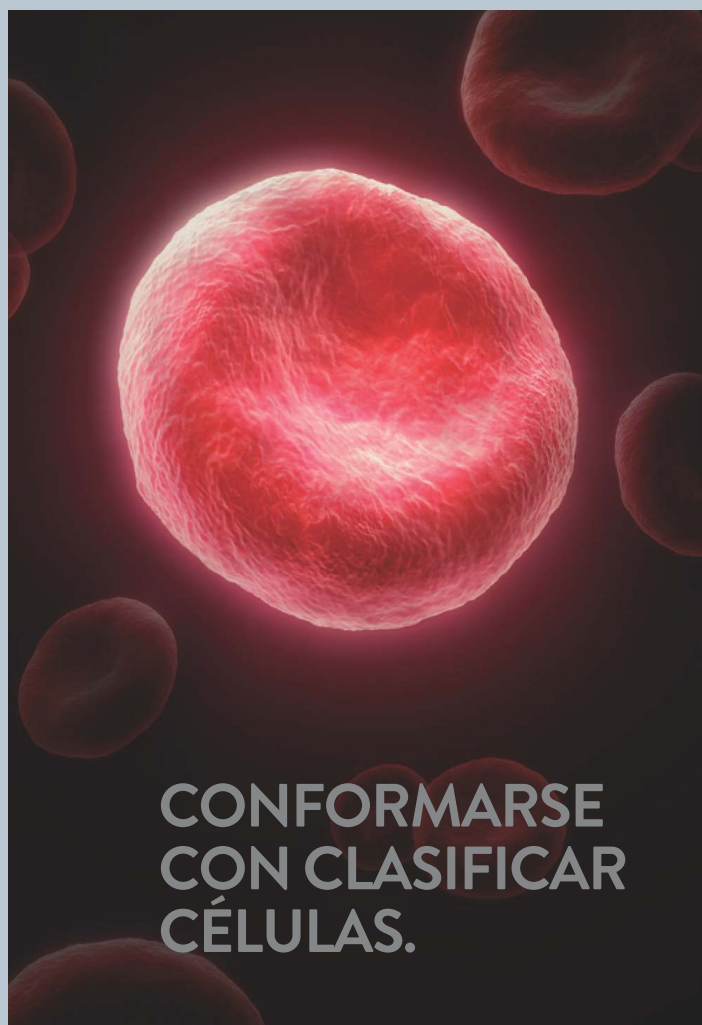
La variante A<sup>-202</sup> es consecuencia de dos cambios de tipo *missense* que afectan los exones 4 y 5. A partir del estudio tridimensional de la molécula, se observa que las posiciones de los aminoácidos afectados se aproximan de tal manera que, espacialmente, ambos residuos quedan muy cercanos entre sí. En función de esto, dichos cambios actuarían sinérgicamente y causarían la deficiencia, por disrupción de la estructura proteica, y afectarían el sitio de dominio de la coenzima.(9)

Por último, en la variante A<sup>-968</sup>, se observa un cambio múltiple tipo *missense*, que afecta los exones 5 y 9. Esta variante determina las sustituciones de aminoácidos Asn126Asp. y Leu-323Pro. de la molécula. Se postula que, como consecuencia de estos cambios moleculares, tanto la actividad como la estabilidad enzimática se encuentran comprometidas. Probablemente, el efecto más preponderante se debería a la sustitución Leu323Pro en la caracterización de la variante A<sup>-968</sup>.<sup>10</sup>

En conclusión, la confirmación de la existencia de una correlación fenotipo-genotipo permitió diseñar un algoritmo de estudio molecular del gen *G6PD* en función de las características clínicas de los pacientes estudiados. Además, la identificación de la alteración molecular presente en los varones deficientes posibilitó el consejo genético en las mujeres de las diferentes familias.

## >>> REFERENCIAS

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9606):64-74.
2. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Fisher DE, Ginsburg D, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Págs.609-29.
3. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev*. 1996; 10(1):45-52.
4. Roper D, Layton M. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). *Dacie and Lewis' Practical Haematology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. Págs.205-37. Eandi Eberle S, García Rosolen N, Urtasum C, Sciuati G, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):354-7.
5. Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J*. 1990; 271(1):157-60.
6. Chaves A, Eberle SE, Defelipe L, Pepe C, et al. Two novel DNA variants associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency found in Argentine pediatric patients. *Clin Biochem*. 2016; 49(10-11):808-10.
7. Lee J, Park J, Choi H, Kim J, et al. Genetic Profiles of Korean Patients With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Ann Lab Med*. 2017; 37(2):108-16.
8. Naylo CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, et al. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Mutations Causing Enzyme Deficiency in a Model of the Tertiary Structure of the Human Enzyme. *Blood*. 1996; 87(7):2974-82.
9. Ramírez-Nava EJ, Ortega-Cuellar D, Serrano-Posada H, González-Valdez A, et al.



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**



# FORMACIÓN DE POSGRADO

## CURSOS REPROGRAMADOS

### >>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

#### Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar

#### 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@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar

#### Monitoreo Terapéutico de drogas

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

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

#### Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

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

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

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

#### Temas de Perinatología

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

#### Laboratorio de Urgencias – Pautas de Gestión

Fecha: a definir

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

#### Bioquímica: Derechos del Paciente

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

### >>> PRESENCIALES NACIONALES

#### XXV Juegos deportivos farmacéuticos

Fecha: 2 al 4 de abril 2020

Lugar: Corrientes

Modalidad: Presencial  
Organiza: COFARCO y COFA

### XXVI Congreso Argentino de Hipertensión Arterial

Fecha: 16 y 17 de abril 2020  
Lugar: Hotel Panamericano Buenos Aires  
Modalidad: Presencial  
Organiza: Sociedad Arg. De Hipertensión Arterial  
Email: saha@saha.org.ar

### VI JORNADAS BIOQUÍMICAS CUYO 2020

Fecha: 23 a 24 de abril 2020  
Lugar: Hotel Potrero de los Funes, San Luis  
Modalidad: Presencial  
Web: [www.jornadasbioquimicascuyo.com.ar](http://www.jornadasbioquimicascuyo.com.ar)  
E-mail: [jornadasbioquimicascuyo2020@gmail.com](mailto:jornadasbioquimicascuyo2020@gmail.com)

### 2do Congreso Argentino de Trasplante Hematopoyético

Fecha: 14 y 15 de mayo 2020  
Modalidad: Presencial  
Email: [gatmo@cycme.com.ar](mailto:gatmo@cycme.com.ar)  
Tel: 5411 51999036

### 18 Congreso Internacional de medicina interna del hospital de clínica

Fecha: 4 al 7 de agosto 2020  
Lugar: Buenos Aires – Hotel Panamericano  
Modalidad: Presencial  
Email: [admin@anajuan.com](mailto:admin@anajuan.com)  
Tel: 5411 49582504

### XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del

### NOA

Fecha: 17 a 19 de setiembre 2020  
Lugar: La Rioja  
Modalidad: Presencial  
Web: [www.jornadasbioquimicasnoa.org](http://www.jornadasbioquimicasnoa.org)  
E-mail: [jornadasbioqNOA2020@gmail.com](mailto:jornadasbioqNOA2020@gmail.com)

### CALILAB 2020

Fecha: 23 al 26 de septiembre 2020  
Lugar: Mar del Plata - Bs As  
Modalidad: Presencial  
Web: [www.calilab.fba.org.ar](http://www.calilab.fba.org.ar)

### >>> INTERNACIONALES

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

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023  
Lugar: Rome, Italia

### 24° Congreso Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio

Fecha: 24 al 28 de Mayo 2020  
Lugar: Coex, Seul Corea  
Organiza: IFCC Word Lab  
Tel: +3902 66802323

### ALAPAC 2020 – XXV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Patología

Fecha: octubre 2020  
Lugar: Santiago de Chile



# BIOAGENDA // EMPRESAS

## >>> AADEE S.A.

Av. Triunvirato 4135 5° Piso (1431)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Te: 54-11-4523-4848  
Fax: 54-11-4523-2291  
www.aadee.com.ar

## >>> Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. Butty 240, piso 12 (1001)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54 11) 5776 7311 / 7315  
add\_argentina\_mkt@abbott.com  
www.abbottdiagnostics.com

## >>> 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 (8000)  
Tel. (54 291) 455-1794  
Fax. 54-291-451-4416  
Buenos Aires:  
Cbtes. Malvinas 3087 (1427)  
Tel. (54 11) 4523-9901  
Fax. (54 11) 4522-4322  
Mendoza: Juan B. Justo 561 (5500)  
Tel. (54 261) 425-2002  
Fax. (54 261) 425-9966  
Neuquén: Castelli 455 (8300)  
Tel. (54 299) 442-9888  
Fax. (54 299) 447-3556  
Santa Rosa: Allem 705 (6300)  
Tel/Fax. (54 2954) 41-0011  
Trelew: Inmigrantes 557 (9100)  
Tel. (54 2965) 42-9790

Fax. (54 2965) 43-4277

## >>> B.G. Analizadores S.A.

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

## >>> BIOARS S.A.

Estomba 961 (1427)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel./Fax (54 11) 4771-7676/ 3783  
pl@bioars.com.ar  
www.bioars.com.ar

## >>> Biocientífica S.A.

Iturri 232 (1427)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54-11) 4857-5005  
Fax: (54-11) 4857-1004  
www.biocientifica.com.ar

## >>> Biodiagnostico S.A.

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

## >>> Diagnos Med S.R.L.

Conesa 859 (1426)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4552 2929  
info@diagnosmed.com  
www.diagnosmed.com

## >>> ETC Internacional S.A.

Allende 3274 (1417)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4639 3488 (líneas rotativas)  
Fax: (54 11) 4639 6771  
etcventa@etcint.com.ar  
www.etcint.com.ar

**>>> Gematec S.R.L.**

Avalos 3651 (1605)  
Munro - Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4794 7575 / 7676  
Fax: (54 11) 4794 3184  
info@gematec.com.ar  
ventas@gematec.com.ar

**>>> Genetrics S.A. - NextLAB**

Av. del Libertador 8630 6to piso Of. 1 y 2 (1429 entrar así a baja cdad) - Ciudad de Buenos Aires  
Tel. (54 11) 5263 0275 rotativo  
E-mail: info@nextlab.com.ar  
web: www.nextlab.com.ar

**>>> GLYM SOFTWARE S.R.L**

Piedras 519 - 8- A, Capital Federal, República Argentina  
Tel: Capital : +54 (011) 43314512 -- Mendoza + 54 (261) 4762331 - Córdoba +54 (351) 5685715 - Bahía Blanca + 54 (291) 4851101  
administracion@glyms.com

**>>> JS Medicina Electrónica SRL**

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

**>>> IACA LABORATORIOS**

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

**>>> Laboratorio de Medicina**

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

**>>> Laboratorio Bacon**

Uruguay 136 (1603)  
Villa Martelli, Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4709 0171

bacon@bacon.com.ar  
www.bacon.com.ar

**>>> MANLAB**

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

**>>> Meganalizar**

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

**>>> Montebio S.R.L.**

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

**>>> Productos Roche S.A.Q.e I.**

Rawson 3150  
B1610BAL Ricardo Rojas  
Buenos Aires, Argentina  
argentina.diagnostics@roche.com  
www.roche.com.ar

**>>> 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



>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

#### Autoinmunidad

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

#### Bacteriología

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

#### Biología Celular

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

#### Biología Molecular

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

#### Birología

B.G Analizadores S.A

#### Bromatología

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

#### Clínica General

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

#### Cultivo Celular

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

#### Endocrinología

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

#### Genética

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

#### Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

#### Hematología

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
Bernardo Lew e hijos S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.

#### Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
B.G Analizadores 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  
Roche Diagnostics Argentina  
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.

#### 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

Roche Diagnostics Argentina

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

Roche Diagnostics Argentina

#### Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens 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

ECLIA

#### Roche Diagnostics Argentina

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens 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

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

Meganalizar

#### Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

Stambouliau 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

Stambouliau Laboratorio  
(Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y



el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

### Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

#### IACA LABORATORIOS

**Laboratorio de Medicina**  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

#### MANLAB

Meganalizar

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

### Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

#### MANLAB

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

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

### Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

#### MANLAB

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

### Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens 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.

B.G Analizadores S.A

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

### Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

### Quimioluminiscencia

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.

B.G Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

### RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

### Servicio Técnico

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

### Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Roche Diagnostics Argentina

GLYM SOFTWARE S.R.L

### Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare



# ¡CHAU PAPEL!

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



*Empezá a generar el cambio.*

Revista

**bioanálisis**

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