

de tamizaje para Enfermedad Celíaca con otros autoanticuerpos

Preguntas frecuentes sobre las vacunas candidatas contra la COVID-19 y mecanismos de acceso

Aminotransferasas y perfil lipídico en pacientes con dengue

Mutaciones en el gen del receptor del factor estimulante de colonias tipo 3 (CSF3R) como criterio diagnóstico de Leucemia Neutrofílica Crónica





## **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



workflow solution



Roche Inventory Solution



VIEWICS LabOPS™



VIEWICS Dx Optimization™



Roche Remote CareGiver



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

Uso profesional exclusivo

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

argentina.diagnostics@roche.com roche.com.ar Linked in Roche Argentina





Soluciones de Software para la gestión integral del laboratorio.







### Staff Revista Bioanálisis <<

Teléfono: (54 261) 681-6777 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.

Dirección General: Lic. Daniela Lamy I dlamy@revistabioanalisis.com

Directora de Marketing: Elda Bordin I mkt@revistabioanalisis.com

Directora de Contenidos: Dra. Evelina Rosales Guardia I info@revistabioanalisis.com

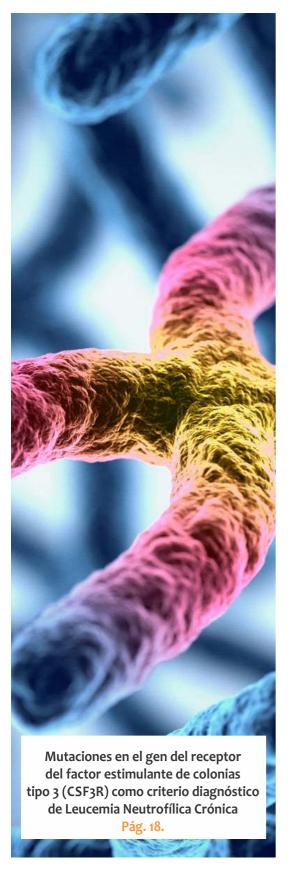
### >>> Editorial

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica autoinmune, considerada como una enfermedad común a nivel mundial. Empleando métodos serológicamente más sensibles, se calcula que la EC afecta alrededor de 1:100 a 1:300 personas sanas. En la Argentina un trabajo en población pediátrica de la década del 90 demostró una prevalencia de 1/1377. Actualmente un reciente trabajo multicéntrico realizado en 2219 niños demuestra una prevalencia en la población pediátrica de 1,26 % es decir 1 caso cada 79 niños estudiados. Por otro lado, en adultos la prevalencia es de 1/167 promedio, siendo mayor en mujeres 1/124 que en hombres 1/251. Sin lugar a duda es una enfermedad a que le debemos prestar mucha atención y ser precisos a la hora del diagnóstico. Es por ello que esta nueva edición de Revista Bioanálisis les presentamos un trabajo de investigación sobre la reactividad cruzada de una prueba de tamizaje para (EC) con otros autoanticuerpos. La vacuna sigue siendo la esperanza de todas y todos para salir de esta pandemia. Muchas preguntas son respondidas en una actualización sobre las vacunas candidatas contra la COVID-19 y mecanismos de acceso. Estudios evidencian un incremento de los casos de Dengue que cursan con un cuadro de disfunción hepática y la capacidad que poseen las lipoproteínas de modificar la respuesta inflamatoria y de esta manera alterar la respuesta inmunitaria del hospedero durante las infecciones. Este tema es abordado en otro trabajo sobre las aminotransferasas y perfil lipídico en pacientes con dengue. Laboratorios Manlab como cada mes, nos acerca un trabajo sobre mutaciones en el gen del receptor del factor estimulante de colonias tipo 3 (CSF3R) como criterio diagnóstico de Leucemia Neutrofílica Crónica. Por último, les presentamos una interesante revisión sobre la gammaglobulina anti-D e inmunoprofilaxis, su historia, importancia, usos y obtención.

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



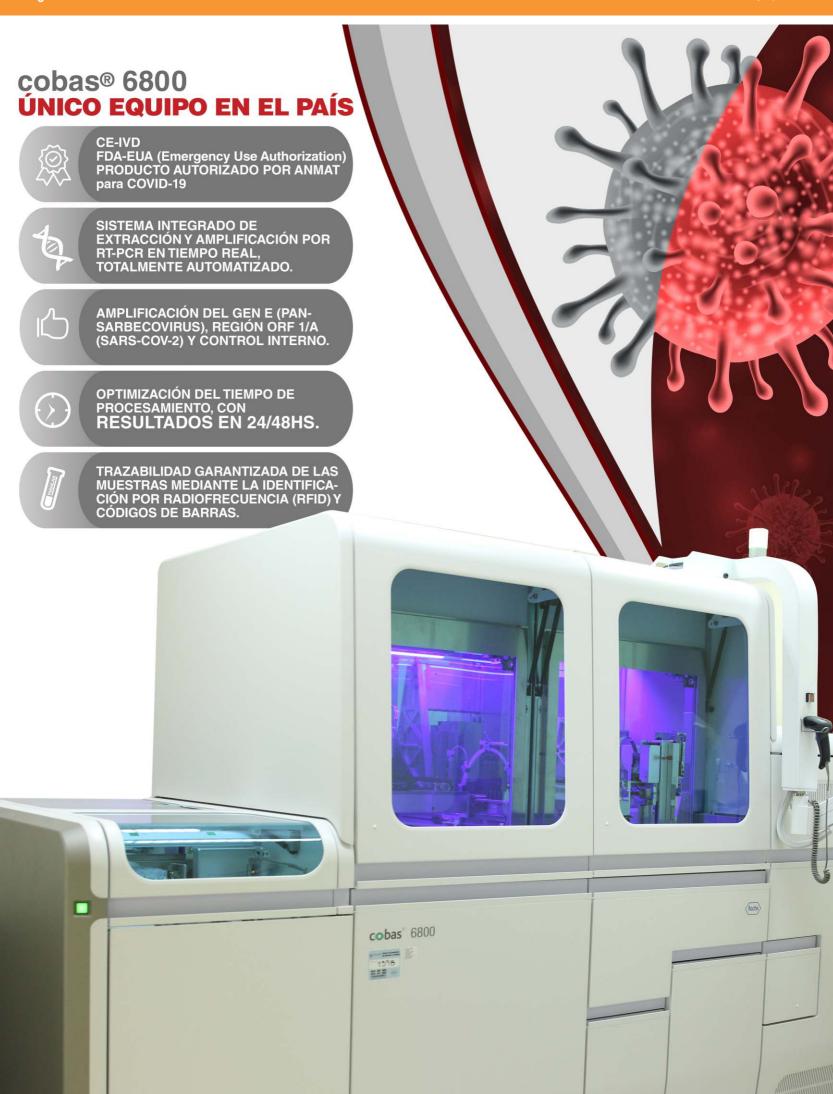
- >> Pág .62 Una solución para la gestión de inventarios, adaptable a sus necesidades
- Formación de Posgrado. Pág 66 << Bio Agenda // Empresas. Pág 68 <<
- >> Pág .64 Importante ensayo de laboratorio de Siemens Healthineers para diagnosticar a tiempo un ataque cardíaco













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

>>> La celiaquía es la enfermedad crónica intestinal más frecuente en la Argentina: se estima que alrededor de 400 mil personas pueden ser celíacas. En los niños, según estudios oficiales, la prevalencia es aún mayor, uno de cada 79 puede ser celíaco. Existen múltiples ensayos para un correcto diagnóstico. En el siguiente trajo se estudia la presencia de reactividad cruzada de la prueba de tamizaje de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana htTG/DGP con otros autoanticuerpos presentes en altos títulos en diferentes enfermedades autoinmunes (EA).

#### >>> AUTORES

Acta bioquím. clín. latinoam. vol.51 no.1 La Plata mar. 2017

Ana María Aristimuño (1), Amelia Noemí de la Colina(2), Patricia Rosana Lagoa(3), Fernando Daniel Ventimiglia(4), María Virginia Minervini(2), María Soledad Martínez Methol(2), Jorge José Bruno(5), Liliana Elena D´Agostino(6)

- (1)Bioquímica Especialista en Endocrinología.
- (2)Bioquímica.
- (3)Técnica de laboratorio.
- (4) Doctor en Bioquímica.
- (5)Licenciado en Bioquímica.
- (6)Licenciada en Bioquímica. Especialista en Inmunología.\* Laboratorio D'Agostino-Bruno. Calle 14 N° 280, 1900 La Plata, Argentina.

### >>> CORRESPONDENCIA

Bioq. Ana María Aristimuño. Calle 14 N° 280, 1900 LA PLATA E-Mail: aaristimuno@dagostino-bruno.com.ar

#### >>> RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la presencia de reactividad cruzada de la prueba de tamizaje htTG/DGP para enfermedad celíaca (EC) con otros autoanticuerpos presentes en altos títulos en diferentes enfermedades autoinmunes (EA). Se realizó un estudio de corte transversal donde se seleccionaron 100 pacientes no celíacos, de ambos sexos (15 hombres, 85 mujeres) con edades entre 4 y 86 años que presentaban diversas EA. Para estudiar presencia de EC se realizaron por ELISA los ensayos QUANTALite®

### Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

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

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



Detalle del módulo WEB.

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

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

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis. d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A

Av. del Libertador 8630 6to Piso"1" C1429EIB Núñez Buenos Aires T. (+5411)52 63 02 75 Rot F. (+5411)52 63 02 75 Ext100

info@nextlab.com.ar

(INOVA Diagnostics, EE.UU.): htTG/DGPScreen, htTG lgA e lgG, Gliadina lgAII e lgGII.

Los autoanticuerpos de otras EA se determinaron por inmunofluorescencia indirecta y por electroquimioluminiscencia. La reactividad cruzada encontrada con autoanticuerpos no específicos de EC fue de 2,0%. Las dos muestras positivas con la prueba de tamizaje (23,0 U y 24,9 U) presentaron anticuerpos anti-centrómero y anti-nucleares, con títulos 1/1280 y 1/640 respectivamente. Las mismas fueron analizadas para los marcadores de celiaquía y sólo una resultó positiva débil (21,8 U) para anti-Gliadina IgAII. La baja reactividad cruzada hallada con el ensayo de tamizaje htTG/D-GP en presencia de otros autoanticuerpos permite concluir que dicha prueba constituye una herramienta de gran utilidad para la pesquisa de EC en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes.

**Palabras clave:** Autoanticuerpos; Enfermedad celíaca; Prueba de tamizaje.

#### >>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden autoinmune inducido por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Es una enteropatía que afecta principalmente al intestino delgado proximal y se produce por intolerancia a la gliadina, una proteína presente en cereales, principalmente en el trigo. La aparición de los síntomas es generalmente gradual y caracterizada por un tiempo de latencia de meses o años luego de la introducción del gluten, siendo los más clásicos: diarrea, pérdida de peso y malnutrición. La severidad de los síntomas gastrointestinales y de los signos clínicos, generalmente son un reflejo del grado de malabsorción intestinal (1)(2). Es uno de los desórdenes más comunes en países poblados predominantemente por personas de origen europeo (Europa, Norte y Sur de América y Australia) afectando aproximadamente al 1% de la población general(2) La EC comparte muchas características con otros desórdenes autoinmunes como el modo poligénico de herencia, una fuerte asociación con antígenos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, la producción de una respuesta inflamatoria local (infiltración linfocitaria y producción de citoquinas), la presencia de

autoanticuerpos en circulación, la prevalencia en el sexo femenino, la deficiencia de IgA y una asociación con otras enfermedades autoinmunes (1)(2).

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

Los anticuerpos antipéptidos deamidados de gliadina (DGP), anti-transglutaminasa tisular humana (htTG) y anti-endomisio (EMA) son marcadores fuertemente asociados a enfermedad celíaca (EC) (3-11), cuya positividad es criterio de indicación de biopsia de intestino delgado, el gold standard para su diagnóstico(12-14) La prueba de tamizaje htTG/DGP es un enzimoinmunoensayo que permite la detección simultánea de anticuerpos IgA e IgG contra dichos marcadores y puede ser considerado como un ensayo inicial de primera línea en el algoritmo de estudio para EC. Numerosos artículos han demostrado su buen desempeño sólo o en combinación con otras pruebas, en cuanto a sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo(2)(9-11)(15-19)

La utilización de un conjugado dual permite detectar EC en inmunodeficientes de IgA (prevalencia 1/400)(13)(20), además es particularmente útil en población pediátrica, donde se conoce que la sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-EMA y anti-htTG está reducida en niños pequeños (11). Muchos de esos niños con enfermedad celíaca presentan anticuerpos antigliadina. A medida que progresa la enfermedad se producen anticuerpos contra ambos antígenos, gliadina y htTG. La expresión completa de anticuerpos anti-EMA y anti-htTG generalmente ocurre después de los 2 ó 3 años de edad. Por esta razón, se ha recomendado combinar anti-gliadina con anti-EMA o anti-htTG a fin de incrementar la sensibilidad diagnóstica de las pruebas serológicas en edades tempranas (11)(19). El método de tamizaje posee una especificidad de 97,0% y una sensibilidad de 98,6%, según el fabricante (21). En un trabajo publicado por Sugai et al.(12), el ensayo de tamizaje para EC presentó una sensibilidad de 100% tomando en cuenta el valor de corte del fabricante (20,0 U) y 98,4% considerando el valor correspondiente al 100% de Valor Predictivo Positivo, en la detección de EC en pacientes con alto riesgo para la enfermedad (alta probabilidad pretest). Se define la reactividad cruzada como la reacción de un anticuerpo con un antígeno diferente del que le dio origen, debido a la presencia de determinantes antigénicos compartidos, similares o idénticos(22). Se debe a reacciones no específicas que generan resultados falsos positivos. La reactividad cruzada es el tipo de interferencia más común en inmunoensayos y ocurre cuando sustancias estructuralmente similares al analito o aquellas que poseen epitopes equivalentes al mismo, están presentes en suero y forman complejos que producen señales medibles (23) (24)

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

### >>> MATERIALES Y MÉTODOS

#### Población estudiada

Se realizó un estudio de corte transversal para el cual se seleccionaron 100 pacientes de ambos sexos (15 hombres y 85 mujeres) pertenecientes a la ciudad de La Plata y zona de influencia, con altos títulos de autoanticuerpos. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 4 y 86 años (Mediana: 45,5) y presentaban diferentes patologías autoinmunes: Poliartritis, Síndrome de Sjögren (SS), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerodermia, Artritis Reumatoidea (AR), Síndrome Anti-Fosfolipídico (SAF), Colitis Ulcerosa, Granulomatosis de Wegener, Polimiositis, Cirrosis biliar primaria, Espondilitis anquilosante, Neuropatía autoinmune no especificada, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves, Diabetes Tipo I (DBT I). Ninguno de los pacientes fue referido con el diagnóstico de EC.



#### Muestras

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

#### >>> MÉTODOS

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

Los estudios por Inmunofluorescencia Indirecta se realizaron con improntas de ANCA (ethanol fixed human neutrophil) y ANCA (formalin fixed human neutrophil) para la detección de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, ANCA C y P, respectivamente (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, EE.UU.) y KallestadTMHep-2 Cell Line Substrate (Bio-Rad Laboratories Inc., EE.UU.), para anticuerpos antinucleares (ANA). En la detección de anticuerpos anti-mitocondria (AMA) se utilizaron improntas Mouse Kidney & Stomach Slide (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, EE.UU.). Se observaron con Microscopio de fluorescencia Nikon- Eclipse E 400 (Tokio, Japón) con lámpara TK-LEDTodas las técnicas analíticas se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante y cumplieron los requisitos de calidad establecidos por el laboratorio. Se estableció como positivo un título de 1/20 para anticuerpos AMA y ANCA, para anticuerpos antinucleares el título de corte fue 1/80 en pacientes adultos y 1/40 en población pediátrica. Los sueros que presentaron positividad se diluyeron hasta la última dilución que presentó máxima fluorescencia.

Los anticuerpos anti-Tiroperoxidasa (aT-PO), anti-Tiroglobulina (aTG) y anti-Receptor de TSH (aRTSH), fueron medidos por Electro-quimioluminiscencia con un instrumento COBAS e601 ROCHE (*Hitachi High-Technologies Corporation*, Tokio, Japón). Los valores de corte para los anticuerpos aTPO fueron ≥34 UI/L, para los anticuerpos aTG ≥115 UI/L y para los anticuerpos aRT-SH≥1,75 UI/L.

#### Análisis estadístico

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

#### >>> RESULTADOS

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

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

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



## PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO **NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.**

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

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

/ Biología Molecular / Citometría de Flujo / Hematología y Hemostasia / Inmunoserología

/ Microbiología / Química Clínica / Endocrinología / Virología



www.oaa.org.ar











PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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





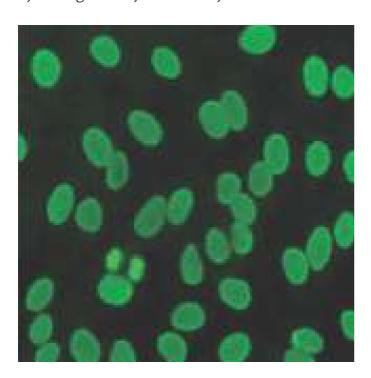


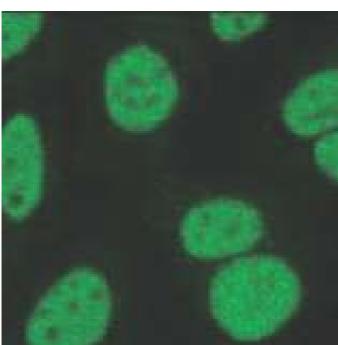
Las dos muestras, extensivamente evaluadas, habían sido caracterizadas como positivas para ACA 1/1280 y ANA 1/640 respectivamente.

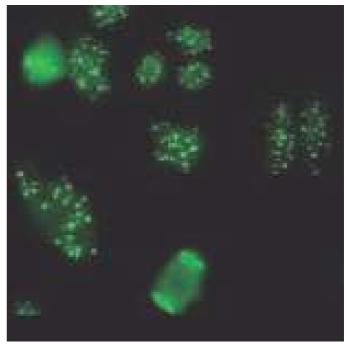
Se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos con las 100 muestras de suero, los cuales arrojaron un valor medio de 8,3 U y un desvío estándar de 4,1. El 95% de los datos se encontró entre 3,3 U y 21,2 U (Figura 2).

>> Figura 1. Imágenes de diferentes patrones de inmunofluorescencia en pacientes con enfermedades autoinmunes.

a) Homogéneo. b) Moteado. c) Anti-centrómero.







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

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

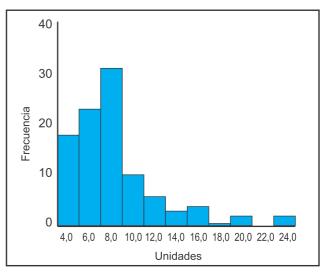
n: número de muestras.

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

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

Prueba de tamizaje	anti-Gliadina IgGll	anti-Gliadina IgAII	anti-htTGlgG	anti-htTGlgA	Otros auto- anticuerpos
23,0 U	5,7 U	21,8 U	12,4 U	14,5 U	ACA 1/1280
24,9 U	5,0 U	7,6 U	12,4 U	10,4 U	ANA 1/640 Moteado Fino

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



### >>> DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La EC es una enfermedad autoinmune frecuentemente subdiagnosticada, en particular en sus formas atípicas. Mientras que la biopsia de intestino delgado continúa siendo el gold standard para su diagnóstico, en este grupo de pacientes pauci o asintomáticos, las pruebas serológicas son importantes para determinar aquellos pacientes que deberán ser referidos a biopsia (25). En un trabajo realizado en Argentina, en el área de la ciudad de La Plata se encontró una prevalencia de EC de 1/167 individuos, teniendo en cuenta la población general (26). Este escenario fue el motivo para realizar este estudio, dado que, como se mencionó previamente, la incidencia de EC es mayor en las enfermedades autoinmunes que en la población general. Para ello, se seleccionó un grupo de pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes que poseían autoanticuerpos con diferentes especificidades y que, por lo tanto, presentaban mayor riesgo de padecer EC, por lo que los resultados no deben ser interpretados de igual modo en la población general. En el presente trabajo la reactividad cruzada fue de 2,0%, debido a que dos muestras presentaron resultados de la prueba de tamizaje por encima del valor de corte de 20,0 U. De esos dos sueros sólo uno presentó anticuerpos anti-Gliadina IgA II positivos débiles, ya que los valores comprendidos entre 20,0 y 30,0 U deben ser reportados de este modo Los resultados de la población estudiada presentaron un valor medio para la prueba de tamizaje de 8,3 U (IC: 3,2-24,9), el cual se apartó 3 desvíos del valor de corte declarado por el fabricante de 20,0 U, el 75% de los valores del ensayo de tamizaje reportados estuvieron por debajo de 9,5 U. En numerosas publicaciones se ha estudiado la mayor prevalencia de EC en diferentes patologías autoinmunes respecto de la población general (25) (27-29) Estudios realizados, tanto en niños como en adultos, han demostrado que la EC se presenta en pacientes con DBT I con una prevalencia que varía desde el 4,4 al 11,1%. En una gran proporción de pacientes la EC es asintomática o caracterizada por síntomas modestos/ atípicos. El tamizaje periódico para autoanticuerpos de EC en pacientes con DBT I es mandatorio (27)

Se ha encontrado una prevalencia de EC en pacientes con Enfermedades Tiroideas Autoinmunes (Enfermedad de Graves y Tiroiditis de Hashimoto) entre 2,0 a 7,0%. La coexistencia de EC y Enfermedades Tiroideas Autoinmunes se ha explicado por varios mecanismos entre los cuales se encuentran la predisposición genética y la asocia-ción de ambas enfermedades con el gen que codifica CTLA-4, un gen que confiere susceptibilidad para autoinmunidad tiroidea (28). En un estudio realizado en Argentina por Rodriguez G et al., el 5,37% de los pacientes con diversas Enfermedades del Tejido Conectivo presentó serología positiva para EC. Se hallaron anticuerpos positivos en pacientes con diagnóstico de SS, AR, Artritis Psoriásica (APs), PM y LES (25). Iltanen et al. hallaron una frecuencia de 14,7% de EC en 34 pacientes con SS primario, donde se reconocieron como factores de susceptibilidad genética a los haplotipos HLA- DQ2 y DQ8 compartidos por ambas patologías (29).

El desempeño de la prueba de tamizaje utilizada en el presente estudio ha sido ampliamente evaluado por diferentes autores, en diversas poblaciones de pacientes, tanto adultos como niños. Se mencionó previamente el trabajo publicado por Sugai et al.(12), en el cual los autores demostraron que el ensayo de tamizaje fue el único que detectó todos los casos de EC (Sensibilidad 100%) y Especificidad de 92,8%, razón por la cual concluyeron que debería utilizarse como prueba inicial en la investigación de EC.Resultados similares fueron hallados por Agardh D.(11) quien, utilizando como valor de corte 20,0 U para considerar un resultado positivo, detectó el 100% de los niños con EC no tratados incluyendo menores de 3 años de edad con anticuerpos antihtTG IgA negativo y aquellos que tenían deficiencia de IgA. La especificidad del ensayo encontrada por este autor fue 89% para pacientes con otros desórdenes como intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, alergia a alimentos, deficiencia de IgA, deficiencia de lipasa, gastritis por Helicobacter pylori, diabetes mellitus insulino dependiente, falla de crecimiento o corta estatura o síntomas gastrointestinales momentáneos, todos con biopsia intestinal negativa (controles enfermos); y 97% para los controles sanos. Según la bibliografía consultada no existe un estudio sistemático que

haya evaluado la reactividad cruzada del método de tamizaje para EC con otros autoanticuerpos. El inserto del reactivo htTG/DGPScreen presenta un estudio realizado con 83 muestras controles positivos procedentes de diferentes reactivos de pruebas de autoanticuerpos de INOVA, resultando una reactividad cruzada nula (21). Las muestras control utilizadas en dicho estudio son acuosas, no poseen la misma matriz biológica que las muestras de suero y, por lo tanto, no son conmutables, razón por la cual, el resultado obtenido en el presente estudio refleja lo que ocurre en sueros de pacientes. La baja reactividad cruzada hallada con la prueba de tamizaje htTG/DGP en presencia de otros autoanticuerpos permite concluir que dicho ensayo constituye una herramienta de gran utilidad para la pesquisa de EC en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, en quienes existe amplia evidencia científica que poseen mayor probabilidad de desarrollar EC.

### Agradecimientos

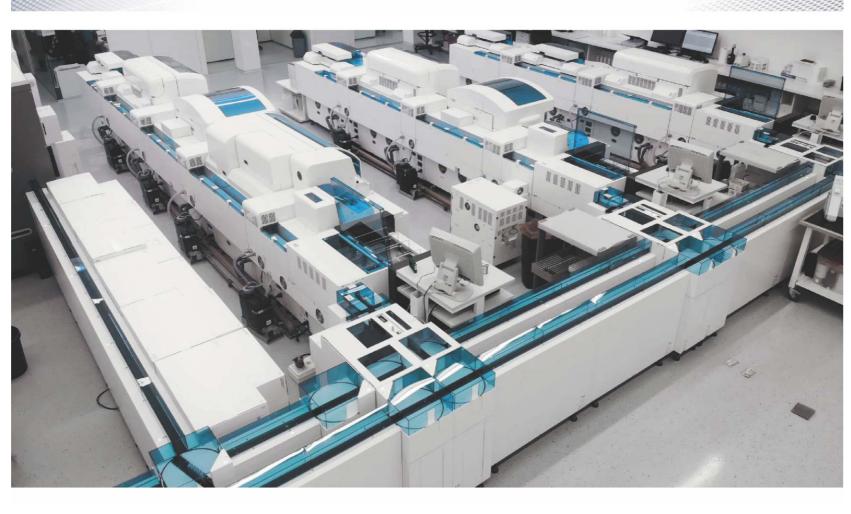
A la Dirección del Laboratorio D'Agostino-Bruno por proporcionar la tecnología y los reactivos para llevar a cabo el estudio, al personal técnico, especialmente a Amalia Soibelzon, quien se desempeña como técnica en el laboratorio.

#### >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Vijay K, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac Disease-Associated Autoimmune Endocrinopathies. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(4): 678-85. [Links]
- 2. Sapone A, Bai J, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine 2012; 10:13. [Links]
- 3. Vermeersch P. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. Clin Chim Acta 2010; 411: 931–5.
- 4. Basso D, Guariso G, Fogar P, Navaglia F, Zambon C-F, Plebani M. Insights in the laboratory diagnosis of celiac disease. Lupus 2006; 15: 462-5. [Links]
- 5. Hill PG, McMillan SA. Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of celiac disease. Ann Clin Biochem 2006; 43: 105-17. [ Links ]
- 6. Reeves GEM, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, et al. Diagnostic accuracy of coelic serological tests: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 493-501. [ Links]
- 7. Hooper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, *et al.* Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of a clinical decision tool. BMJ 2007; 334:729-33. [Links]
- 8. Basso D, Guariso G, Fasolo M, Pittoni M, Schiavon S, Fogar P, *et al*. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-

- tissue transglutaminase antibodies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 613-8. [Links]
- 9. Sugai E, Vazquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, *et al.* Accuracy testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1112-7. [Links]
- 10. Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, Argonz J, Smecuol E, et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. Clin Chem 2007; 53: 2186-92. [Links]
- 11. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1276-81. [Links]
- 12. Sugai E, Moreno M, Hwang H, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: Is biopsy avoidable? World J Gastroenterol 2010; 16(25):3144-52. [Links]
- 13. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2013; 108(5): 656-77. [Links]
- 14. Hooper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(3): 314-20. [Links]
- 15. Prince HE: Evaluation of the Inova diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. Clin Vaccine Immunol 2006; 13(1): 150-1. [Links]
- 16. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 293-300. [Links]
- 17. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. Clin Chem 2010; 56(4): 661-5. [Links]
- 18. Villanacci V, Corazza GR. Coelic disease. J Clin Pathol 2005; 58: 573-4. [Links]
- 19. Basso D, Guariso G, Fogar P, Meneghel A, Zambon C-F, Navaglia F, *et al.* Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. Clin Chem 2009; 55(1): 150-7. [Links]
- 20. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coelic disease: an Italian multicentre study. Gut 1998; 42: 362-5. [Links]
- 21. Inova Diagnostics QUANTA Lite TM h-tTG/DGP Screen. Inova Diagnostics, Inc. San Diego 2007. [Links]
- 22. CLSI. I /LA 18-A2. Specifications for Immunological Testing for Infectious Diseases; Approved Guideline Second Edition. CLSI, Wayne 2001. [ Links]
- 23. Miller JJ, Valdes RJr. Approaches to minimizing interference by cross-reacting molecules in immunoassays. Clin Chem 1991; 37: 144-53. [Links]
- 24. Datta P, Ejilemele A, Petersen J. Quick Guide to Immunoassay Interference. AACC, 2013. AACC Press 1850K Street, NW, Suite 625 Washington DC 20006. [Links]
- 25. Rodriguez G, Zazzetti F, Da Representação S, Lencina M, Barreira J, Alvarez K. Frecuencia de anticuerpos para diagnóstico de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y artropatías inflamatorias. Rev Med Chile 2014; 142: 1510-6. [Links]
- 26. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Motta G, de

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



### Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

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

### Labmedicina ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189\*

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



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



Mutaciones en el gen del receptor del factor estimulante de colonias tipo 3 (CSF3R) como criterio diagnóstico de Leucemia Neutrofílica Crónica

>>> La Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC) es una neoplasia mieloproliferativa poco frecuente caracterizada por una proliferación sostenida de neutrófilos predominantemente maduros, de difícil diagnóstico. Mutaciones en el gen CSF3R son altamente frecuentes en este tipo de leucemias y su detección es importante ya que representa un criterio potencialmente útil para el diagnóstico.

#### >>> AUTORES

Castañón, Agustina¹; Maldonado, Cecilia¹; Kinen, Analía¹; Pérez, María Silvia PhD¹¹Medicina Genómica, MANLAB.
agustina.castanon@manlab.com.ar
cecilia.maldonado@manlab.com.ar

>>> La Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC) es una neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL negativa poco frecuente caracterizada por una proliferación sostenida de neutrófilos predominantemente maduros. Se presenta mayoritariamente en pacientes mayores de 50 años, con una edad mediana de 66 años, y una distribución por sexo levemente preponderante en varones respecto de mujeres (alrededor de un 57%) (1).

La LNC se presenta con una leucocitosis

con neutrofilia predominante, siendo mayor la presencia de formas granulocíticas maduras (>80%) que en la Leucemia Mieloide Crónica, y mínima o nula la presencia de blastos en sangre periférica. Otro rasgo particular de la LNC es la ausencia de monocitosis, basofilia y eosinofilia (2); valores elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), vitamina B12 sérica, de fosfatasa alcalina leucocitaria y ácido úrico. Además, la médula ósea de pacientes con LNC presenta hiperplasia granulocítica con una relación mieloide/eritroide elevada producto de la expansión de la granulo-poyesis neutrofílica (1).

El diagnóstico diferencial de esta entidad ha presentado gran dificultad debido a la ausencia de marcadores de clonalidad, por sus características clínicas y de laboratorio que se solapan con otros sindromes mieloproliferativos, mielodisplásicos y además, para diferenciarla de otros procesos reactivos. En 2013, J. Maxson y colaboradores, identificaron mutaciones en el gen CSF3R, que codifica el receptor del factor estimulante de colonias tipo 3 en más del 80% de los pacientes con LNC

El gen CSF3R se encuentra en el cromosoma 1p34.3 y está conformado por 17 exones. Éste codifica el receptor del factor estimulante de colonias granulocítico, que consiste en una proteína transmembrana de 813 aminoácidos sin actividad tirosinaquinasa intrínseca. Cuando se une su ligando (G-CSF) al receptor se produce un cambio conformacional que lleva a la dimerización del mismo, que activa varias vías de señalización downstream que incluyen JAK/STAT, PI3K/AKT y MAPK/ERK y desencadena la proliferación y diferenciación de neutrófilos<sup>(3)</sup>.

Las mutaciones identificadas en gen CSF3R pueden ser de dos tipos: mutaciones pun-

tuales en el dominio transmembrana que se encuentran en la LNC y afectan al dominio proximal del receptor y llevan a la estabilización del dímero del receptor en ausencia de ligando, obteniendo un receptor constitutivamente activo. La mutación del dominio transmembrana proximal más prevalente es la T618I, ya que se observa en más del 80% de los pacientes con LNC.

Otras mutaciones descriptas introducen un codón stop generando una proteína trunca que impacta en la maduración y proliferación celular. Si la mutación afecta la región extracelular del receptor, se ve afectada la unión de su ligando G-CSF, impidiéndo la dimerización del receptor, y en consecuencia, la activación de las vías de señalización. Este tipo de mutaciones están más comúnmente asociadas a Neutropenia Congénita Severa (NCS), y a pacientes con neutropenia idiopática crónica. Por otro lado, aquellas mutaciones que afectan al dominio carboxiterminal del receptor desencadenan una mayor proliferación y menor dife-



### COVID-19

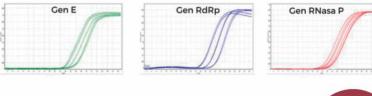
### SCHEP SARS-CoV-2 RT-PCR DUO



- ✔ Prueba de PCR para la detección específica de SARS-CoV-2.
- Detección rápida y simple mediante transcripción inversa y PCR en tiempo real en un solo paso con cebadores y sondas específicos.
- ✓ Master Mix de cada gen lista para usar.
- Alta sensibilidad debido a la detección simultánea de dos secuencias diana de SARS-CoV-2.
- Aprobado por ANMAT.

#### DATOS TÉCNICOS

- Transcripción inversa y PCR en tiempo real en un sólo paso (aprox. 90 min).
- Reactivos: Todos incluidos y listos para usar.
- LOD: 0.670 cp/μL.
- Canal de detección: FAM (Verde)
- Formato: 30 y 120 reacciones.
- Código: NP05-30, NP05-120



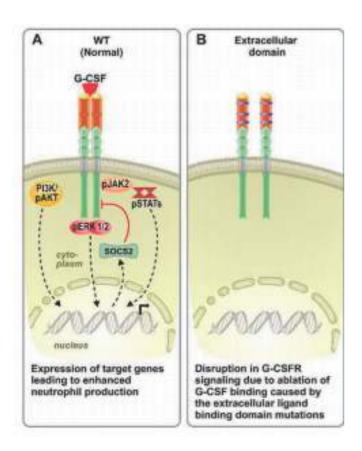


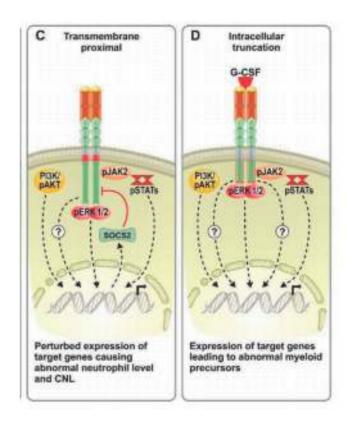




renciación a igual afinidad por su ligando que el receptor wild type. La vía de señalización que se activa en este caso involucra a los mediadores de señalización SFCKs (quinasas de la familia SRC) y TNK2, a diferencia de las mutaciones del dominio transmembrana que involucran la vía JAK/STAT. Esta clase de mutaciones en el dominio citoplasmático, que generan un receptor trunco, no producen NCS, pero los pacientes con NCS que las adquieren presentan mayor predisposición a desarrollar síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda <sup>(3)</sup>.

>> Figura 1: Vías de señalización downstream en receptor wild type y receptor mutado. (A) Cascada normal de señalización en receptor wild type, mediada por JAK/STAT, PI3K/AKT and MAPK/ERK (B) Mutaciones que afectan al dominio extracelular del receptor. Se observa disrupción de la unión a su ligando, sin activación de vías de señalización downstream. (C) Mutaciones que afectan al dominio transmembrana, generando receptor constitutivamente activo. (D) Mutaciones en el dominio intracelular. Hiperrespuesta al ligando G-CSF, a igual afinidad por el mismo que el receptor wild type.





En 2016, las guías de la Organización Mundial de Salud incluyeron mutaciones en CSF3R como criterio diagnóstico de LNC, aunque se mantiene la clasificación de LNC sin mutaciones en CSF3R si cumple con otros criterios (4).

También se han observado mutaciones del gen en Leucemia Mieloide Crónica atípica, Leucemia Mielomonocítica Crónica, Leucemia Mieloide Aguda de novo y LLA de precursor de células T temprano, pero en menor frecuencia (3).

Estudios de secuenciación han desmostrado la presencia de mutaciones concomitantes en otros genes con variada prevalencia y frecuencia alélica como SETBP1 y ASXL1 en la mayoría de los pacientes con CSF3R mutado y en menor frecuencia, mutaciones en SRSF2, U2AF1, TET2 y CALR (variantes distintas a las encontradas en trombocitopenia esencial y mielofibrosis)<sup>(1)</sup>.

La prevalencia de las mutaciones de SETBP1 en LNC en pacientes con CSF3R T618I es de entre 40 (5) y 75 (6) %, según diversos estudios, mientras que mutaciones en ASXL1 es entre 30 y 80%(7)(8)(9)

En aquellos pacientes en los que se identificaron mutaciones adicionales en SETBP1 y/o en ASXL1 presentaron, en la mayoría de los casos, una



## ELITE InGenius PCR Real Time Totalmente Automatizado

Patógenos de trasplante	Infecciones Resistencia a Antibióticos	Meningitis	Infecciones Respiratorias
ac traspiante	a Antibioticos	, Viral panel 1	, Viral panel
CMV	, MRSA/SA	L HSV1	Flu Å
EBV	_ S. aureus	_ HSV2	☐ Flu B
BKV	∟ mecA/mecC	L VZV	L RSV
VZV			
HSV1	C. difficile	Viral panel 2	, Bacterial panel
HSV2	_ Toxin A	_ Enterovirus	_ C. pneumoniae
Parvovirus B19	∟ Toxin B	_ Parechovirus	_ M. pneumoniae
Adenovirus	407.04	∟ Adenovirus	∟ Legionella pn.
Enterovirus	CRE 21		
JCV	KPC	Bacterial panel	MTB + Resistance
HHV6	IMP, VIM, NDM	N. meningitidis	_ MTB complex
HHV7	L OXA	S. pneumoniae H. influenzae	_ Rifampicin resistance
HHV8 Toxoplasma gondii	, ESBL	∟ n. iniiuenzae	L Isoniazid resistance
Hepatitis E (RUO)	CTX-M-1,15	*	COVID 10
WNV	CTX-M-1,13	THE TAX AND	_ COVID-19
Aspergillus	_ CIX-M-5,14	<b>Enfermedades</b>	
Asperginus	, Colistin Resistance	de transmisión sexual	Sastro-Intestinal Infection
	mcr1	Seattle Seattl	illection
	E mcr2	MG + Resistance	Norovirus
		_ M. genitalium	Genotypes I & II
<ul><li>Onco-Hematológicas</li></ul>		Macrolide resistance	Market AMP
	A. T. Sand		Viral Panel
Coagulation factors p	anei	STI PLUS Panel	_ Rotavirus
_ Factor V _ Factor II	N. S.	C. trachomatis	_ Adenovirus
MTHFR		N. gonorrhoeae	Astrovirus
	STATE OF THE PARTY	M. genitalium	10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 1
1		T. vaginalis	Bacterial panel
V	The state of the s	14. 15. 12. 14. 15. 15. 15. 15. 15. 15. 15. 15. 15. 15	_ Campylobacter spp.
A Comment		C. trachomatis	_ Salmonella spp.
		The state of the s	Y. enterocolitica
			Parasitic panel
			G. lamblia
	THE SERVICE STREET		C. parvum E. histolytica
			L L. HIStorytica

BIODIAGNOSTICO

+54 11 4300 9090 | info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

menor sobrevida global (1)(2)(5)(10). Esto indicaría que SETBP1 y ASXL1 podrían utilizarse como marcadores pronósticos, aunque aún son necesarios estudios con mayores cohortes que lo demuestren.

Si bien actualmente no hay un tratamiento específico para la LNC, se ha utilizado hidroxiurea, interferón alfa y el alotransplante como opción para los pacientes candidatos. Surge además como potencial alternativa utilizar Ruxolitinib como fármaco inhibidor de la vía JAK/STAT ya que es la vía de señalización mayormente activada en las células que presentan la mutación T6181, que se encuentra aprobado para mielofibrosis y policitemia vera. Si bien se ha visto que las células que presentan dicha mutación son sensibles a inhibidores de JAK1/2 in vitro, aún no hay suficiente evidencia que demuestre su efectividad en los pacientes debido a la baja prevalencia de LNC (3) (11) (12). Algunos estudios sugieren que mutaciones concomitantes a CSF3R T618I en genes como SETBP1, serían responsables del fracaso terapéutico (7)

Serán necesarios aún más estudios de secuenciación que permitan ampliar las características moleculares de la LNC para evaluar el impacto de las mutaciones en los distintos genes en el diagnóstico, pronóstico y respuesta terapéutica.

Finalmente, podemos concluir que mutaciones en el gen CSF3R son altamente frecuentes en LNC y su detección es importante ya que contribuye a la comprensión de la patogénesis de esta neoplasia y representa un criterio potencialmente útil para el diagnóstico. Por ende, se considera importante incorporar el estudio de las mutaciones de los genes mencionados en los laboratorios dedicados al diagnóstico molecular.

#### >>> REFERENCIAS

- (1)Szuber and Tefferi. Chronic neutrophilic leukemia: new science and new diagnostic criteria. Blood Cancer Journal. 8:19. (2018).
- (2) Juliane Menezes and Juan Cruz Cigudosa. Chronic neutrophilic leukemia: a clinical perspective. OncoTargets and Therapy. 8:2383-90 (2015).

- (3) Pankaj Dwivedi1 and Kenneth D. Greis. Granulocyte Colony Stimulating Factor Receptor (G-CSFR) signaling in severe congenital neutropenia, chronic neutrophilic leukemia and related malignancies. Exp Hematol. 46: 9–20 (2017).
- (4) Genomics of Chronic Neutrophilic Leukemia. Maxson and Tyner. Blood, 9;129(6):715-722. (2017).
- (5) Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, Elliott M, Hanson CA, Knudson RA, Ketterling RP, Maxson JE, Tyner JW, Tefferi A. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. Leukemia. 27:1870–1873 (2013).
- (6) Cui, Y. et al. CSF<sub>3</sub>R, SETBP1 and CALR mutations in chronic neutrophilic leukemia. J. Hematol. Oncol. 7, 77 (2014).
- (7) Elliott MA, Pardanani A, Hanson CA, et al. ASXL1 mutations are frequent and prognostically detrimental in CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia. Am J Hematol. 90(7):653-656 (2015).
- (8) Meggendorfer, M. et al. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. Haema-tologica 99, e244–e246 (2014).
- (9) Cui, Y. J. et al. [The clinical characteristics, gene mutations and prognosis of chronic neutrophilic leukemia]. Zhonghua. Xue. Ye. Xue. Za. Zhi. 38, 28–32 (2017).
- (10) Szuber, Finke, Lasho, Elliott, Han-son, Pardanani and Tefferi. CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival Natasha Blood Cancer Journal. 8(2):21(2018).
- (11) Lasho TL, Mims A, Elliott MA, Finke C, Pardanani A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia with concurrent CSF3R and SETBP1 mutations: single colony clonality Studies, in vitro sensitivity to JAK inhibitors and lack of treatment response to ruxolitinib. Leukemia 28(6):1363-5 (2014).
- (12) Stahl M, Xu ML, Steensma DP, Rampal R, Much M, Zeidan AM. Clinical response to ruxolitinib in CSF3R T618-mutated chronic neutrophilic leukemia. Ann Hematol. 95(7):1197-1200 (2016).



Diagnóstico Bioquímico y Genómico











Sistema BFT™ II

Sysmex® CA-600 series Sysmex® CS-2500

Sistema BCS® XP

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

Simplicidad. Control. Mejores resultados.





# Preguntas frecuentes sobre las vacunas candidatas contra la COVID-19 y mecanismos de acceso

>>> El avance de la pandemia por Covid-19 no da tregua y todas nuestras miradas y expectativas están puestas en la llegada a nuestro país de una vacuna efectiva. En el siguiente resumen se abordan algunas preguntas sobre este tema.

#### >>> AUTORES

Versión 2: 27 de agosto del 2020¹
\*\*Documento sujeto a revisión a medida que se
disponga de nueva evidencia\*\*

Avances en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19

### 1. ¿Existe una vacuna contra la COVID-19?

En este momento, no existe ninguna vacuna contra el SARS-CoV-2 con licencia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El SARS-CoV-2 es el virus que causa la pandemia de COVID-19. Al 25 de agosto del 2020, 31 vacunas candidatas se encuentran en evaluación clínica en humanos y 142, en fase preclínica. La OMS actualiza periódica-

mente el panorama de las vacunas contra la COVID-19 en el enlace siguiente:

https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (en inglés).

### 2. ¿Tendrán éxito todas las vacunas candidatas contra la COVID-19?

Solo una parte de las vacunas candidatas tendrán éxito. Un estudio sobre vacunas dirigidas a enfermedades infecciosas humanas mostró que las vacunas candidatas en cuadro tienen una probabilidad de entrada al mercado estimada del 7%, y una vez que han entrado en evaluación clínica, del 17% (2). En los próximos años, es probable que dispongamos de manera gradual de vacunas

contra la COVID-19.

3. ¿Cuáles son las diferentes fases por las que una vacuna debe pasar para ser aprobada?

La evaluación de una vacuna experimental pasa por diferentes fases (preclínica y clínica) hasta que una vacuna recibe la aprobación regulatoria (3). El objetivo de todo este proceso es garantizar una vacuna segura y eficaz (además de responder a otras preguntas como el número y el momento de las dosis).

Fase preclínica: se centra en probar la seguridad de la vacuna y su capacidad para producir una respuesta inmunitaria en animales.

La evaluación clínica en humanos incluye:

Fase 1: los ensayos se llevan a cabo en una pequeña cantidad de seres humanos, generalmente menos de 100 adultos, para evaluar la seguridad de la vacuna y su capacidad para generar una respuesta inmunitaria (inmunogenicidad). Esta fase1podría incluir estudios para determinar la cantidad de dosis necesarias y las vías de administración de la vacuna. Si la vacuna demuestra ser segura durante la fase 1, avanzará a la fase 2.

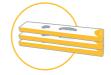
Fase 2: el número de seres humanos en los que se prueba la vacuna aumenta habitualmente entre 200 y 500. La vacuna se administra a personas que presentan características (como la edad y el estado de salud) similares a aquellas a las que la nueva vacuna está destinada. Durante esta fase, los científicos continuarán evaluando su seguridad y capacidad para generar una respuesta inmunitaria.

Fase 3: la vacuna candidata se prueba en varios miles de personas. Los ensayos de fase 3 se focalizan en evaluar la eficacia, son aleatorios y doble ciego (lo que significa que quienes participan en los estudios no saben si reciben la vacuna



anti SARS-CoV-2 en 10 minutos

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



Kits de 25 determinaciones.



Lectura automatizada de la reacción.





equipamiento para medicina

Muestra: 10 µl de suero,





real o un placebo) y pueden incluir estudios de uno o varios países. Esta fase suele ser el último paso antes de que la vacuna reciba la aprobación regulatoria para la vacunación de la población.

Una vez que se aprueba la vacuna, también se somete a un seguimiento estricto y continuo. Los países cuentan con sistemas de vigilancia para monitorear eventos adversos. Además, muchas vacunas se someten a una fase 4 para evaluar la efectividad y otros eventos adversos que pueden ocurrir de forma extremadamente rara, por ejemplo, una de cada 2 o 3 millones de dosis.

## 4. ¿En qué fase de evaluación clínica se encuentran las vacunas candidatas contra la COVID-19 más avanzadas?

Al 25 de agosto del 2020, hay seis vacunas candidatas contra la COVID-19 en la fase 3 (los detalles se proporcionan en el cuadro 1). No existe una correlación directa entre la fase de prueba de la vacuna y su superioridad o probabilidad de éxito futuro. Una vacuna que llega a la fase 3 no necesariamente indica que es mejor que una vacuna en la fase 1 o la fase 2. Al mismo tiempo, es importante considerar que no todos los fabricantes de vacunas con productos en estudios clínicos tienen la capacidad de producción y distribución para responder a la demanda mundial.

## 5. ¿Cuánto tiempo se tarda en desarrollar una vacuna? ¿Cuándo estarán disponibles las vacunas contra la COVID-19?

El desarrollo de una nueva vacuna es un proceso largo y complejo que, en promedio, lleva 10 años. Dada la pandemia actual de COVID-19, las instituciones, los desarrolladores comerciales y los investigadores de todo el mundo están trabajando a una velocidad y escala sin precedentes para conseguir vacunas contra la COVID-19 seguras y efectivas en aproximadamente 12 a 18 meses. Los resultados preliminares de los ensayos de vacunas en la fase 3 podrían estar disponibles para fines del 2020; sin embargo, es poco probable que las vacunas precalificadas por la OMS estén disponibles para entonces.

(1) Una versión previa del documento se publicó el 3 de abril del 2020:

https://iris.paho.org/handle/10665.2/52275

(2) Pronker ES, Weenen TC, Commandeur H, Claassen EH, Osterhaus AD. Risk in vaccine research and development quantified. PLoS One. 2013;8(3):

e57755. doi: 10.1371/journal.pone.0057755

https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-fases-desarrollo-vacuna

### 6. ¿Dónde se están desarrollando estas posibles vacunas contra la COVID-19?

La mayoría de las empresas e instituciones que están desarrollando vacunas contra la COVID-19 están en países como Estados Unidos de América, Reino Unido y China. Sin embargo, algunos de los ensayos clínicos de vacunas se llevarán a cabo en centros clínicos de países de América Latina (por ejemplo, Argentina y Brasil).

### 7. ¿Qué tipos de vacunas contra la COVID-19 se están desarrollando?

Se están utilizando diversas tecnologías y plataformas como:

- Vacunas de ácidos nucleicos (ADN, ARN): vacunas que utilizan uno o más genes propios del coronavirus para provocar una respuesta inmunitaria
- Vacunas de vectores virales: vacunas que utilizan un virus (vector no replicante o replicante) para transportar genes del coronavirus a las células y provocar una respuesta inmunitaria.
- Vacunas a base de proteínas: vacunas que utilizan una proteína del coronavirus o un fragmento de proteína (subunidad de proteína) para provocar una respuesta inmunitaria.
- Vacunas de virus completo: vacunas que utilizan una versión debilitada (atenuada) o inactivada del coronavirus para provocar una respuesta inmunitaria.

### 8. ¿Cuál será la presentación de las vacunas contra la COVID-19?

Esta información aún se desconoce; sin embargo, es probable que las vacunas vengan en envases multidosis.

#### 9. ¿Cuántas dosis se necesitarán?

Esta información aún se desconoce. Los ensayos clínicos en curso de candidatas a la vacuna contra la COVID-19 están utilizando una, dos o múltiples dosis. Si se requiere más de una dosis, aún se está investigando el número de semanas o meses entre dosis.

### 10. ¿Cuáles podrían ser los requisitos para la cadena de frío de las vacunas contra la COVID-19?

Si bien se espera que la mayoría de las vacunas candidatas contra la COVID-19 presenten requi-sitos de cadena de frío similares a los de las vacunas existentes (entre 2° C y 8° C), las vacunas desarrolladas con ácidos nucleicos (ADN o ARN) pueden requerir temperaturas más bajas, como -70° C o -80° C.

### 11. ¿Cuáles podrían ser las vías de administración de las vacunas contra la COVID-19?

Las vacunas candidatas contra la COVID-19 en evaluación preclínica y clínica utilizan diferentes

vías de administración. El perfil especificado del producto de la OMS (disponible en inglés en https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines) describe los perfiles preferidos y características mínimamente aceptables para las vacunas humanas contra la COVID-19, e indica que cualquier vía de administración es aceptable, incluida la inyección intramuscular o subcutánea, oral o intranasal.

## 12. ¿Será posible coadministrar vacunas contra la COVID-19 con otras vacunas existentes contra otros patógenos?

Esta información aún se desconoce. Estudios futuros lo evaluarán.

### 13. ¿Será la misma vacuna contra la COVID-19 para uso pediátrico y adulto?

Esta información aún se desconoce. Los ensayos clínicos en curso de candidatas a vacunas contra la COVID-19 incluyen a la población general en riesgo, adultos sanos, adultos mayores, niños, personas con la infección por el VIH y trabajadores de la salud.

## 14. ¿Quiénes serán los grupos de población prioritarios que recibirán primero la vacuna contra la COVID-19?



>>> Cuadro 1: Descripción de las seis vacunas candidatas contra la COVID-19 que se encuentran en fase 3 de ensayos clínicos (según el panorama de la OMS al 25 de agosto del 2020)

Fabricante (país)	Sinovac (China)	Instituto de Wuhan de Productos Biológicos/Sino pharm (China)	Instituto de Beijing de Productos Biológicos/Sin pharm (China)	Universidad de Oxford/AstraZe neca (Reino Unido	Moderna /NIAID (EEUU	BioNTech/Fosu n Pharma/Pfizer EEUU
Nombre de vacuna candidata	Vacuna Sinovac	CNBG Wuhan	BBIBP CorV	ChAdOx1 S	mRNA 1273	BNT162b
Plataforma	Inactivada	Inactivada	Inactivada	Vector viral no replicante	RNA	RNA
Objetivo	Seguridad y eficacia	Seguridad y eficacia	Seguridad y eficacia	Seguridad, eficacia e inmunogenicida d	Seguridad, eficacia e inmunogenicida d	Seguridad, eficacia, inmunogenicida d y tolerabilidad
Diseño del estudio	Fase 3, doble ciego aleatorio, 8.870 participantes ≥18 años (profesionales de salud), 2 dosis (0, 14 días), IM. Ubicación: Brasil (colaboración con el Instituto	Fase 3, doble ciego aleatorio, 15.000 participantes ≥ 18 años, 2 dosis (0, 14 días o 0, 21 días), IM. Ubicación: Emiratos Árabes Unidos. Fecha de finalización primaria: 15/07/21	Fase 3, doble ciego aleatorio, 15.000 participantes ≥18 años, 2 dosis (0, 14 días o 0, 21 días), IM. Ubicación: Emiratos Árabes Unidos. Fecha de finalización primaria: 15/07/21	Fase 3, iego aleatorio, 10.260 participantes ≥18-55 años, 1 dosis, IM. Ubicación: RU Brasil (colaboración con Fiocruz BioManguinhos) y Estados Unidos. Fecha	Fase 3, doble ciego aleatorio, 30.000 participantes ≥18 años, 2 dosis (0, 28 días). Ubicación: Estados Unidos Fecha de finalización primaria: 27/10/2	Fase 3, triple ciego aleatorio, 28,481 participantes 18 85 años, 1 o dos dosis (0, 28 días). Ubicación: Argentina, Brazil, Estados Unidos. Fecha de finalización primaria: 16/04/21
	Butantan). Fecha de finalización primaria: 30/09/21			de finalización primaria: 1/10/21		
Número de registro del ensayo (enlace)	NCT04456595	ChiCTR2000034 780	ChiCTR2000034 780	SRCTN89951424 NCT04516746	NCT04470427	NCT04368728
Estado	Inscripción de participantes	Inscripción de participantes	Inscripción de participantes	Inscripción de participantes	Inscripción de participantes	Inscripción de participantes

Nota: Ensayo ciego: solo el investigador sabe si un participante está recibiendo placebo o vacuna. Ensayo doble ciego: ni los participantes ni los investigadores saben quién está recibiendo placebo o vacuna. Ensayo triple ciego: ni los participantes ni los investigadores ni las personas que evalúan los resultados saben quién está recibiendo placebo o vacuna.



## Analizador Multiparamétrico

### **Totalmente Automatizado**

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

La muestra se dispensa manualmente. ELISA: Mínimo de muestra 60 uL. Fijación de complemento: Mínimo de muestra 120 uL.



#### **Enfermedades Infecciosas**

ADENOVIRUS IgA ADENOVIRUS IgG BORDETELLA PERTUSSIS IGA BORRELIA IgG BORRELIA IgM CHIKUNGUNYA IgG CHIKUNGUNYA IgM CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IGA CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IGG CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH CYTOMEGALOVIRUS IgG CYTOMEGALOVIRUS IGG AVIDITY CYTOMEGALOVIRUS IGM **DENGUE IgG DENGUE IgM** DIPHTERIA IgG ECHINOCOCCUS IgG **EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IGG EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IGM EPSTEIN-BARR EBNA IgG** FPSTFIN-BARR VCA InG. 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 IaM MUMPS IgG MUMPS IgM MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM Parvovirus B19 lgG Parvovirus B19 IgM POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG RUBELLA IgG AVIDITY RUBELLA laG **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 InG TREPONEMA IgM VARICELLA IgG VARICELLA IaM 25 OH VITAMIN D TOTAL

RESPIRATORY SYNCYTIAL IQA

ANA-SCREEN ENA-6S 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

Autoinmunidad

ANA-8

GLIADIN-G tTG-A tTG-G ASCA-A ASCA-G GBM MPO PR<sub>3</sub> TG a-TG a-TP0 AMA-M2 IKM-1 INSULIN INTRINSIC FACTOR **FSH** LH PRI **TSH** fT4 fT3 TOTAL IgE

Fijación del Complemento

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



Cuando una vacuna contra la COVID-19 esté disponible, habrá una gran demanda y la oferta será limitada. Las poblaciones prioritarias para la primera ronda de vacunaciones se definirán en función del objetivo de vacunación: a) proteger el sistema de salud y permitir la continuidad de los servicios de salud esenciales (probablemente incluya a trabajadores esenciales, incluidos los trabajadores de salud), b) reducir la morbilidad grave por COVID-19 y la mortalidad en grupos de alto riesgo (adultos mayores de 65 años y otros adultos de alto riesgo con enfermedades subyacentes); c) reducir la trasmisión (vacunación de adultos jóvenes). El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) sobre inmunización de la OMS, el Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Grupos Técnicos Asesores Nacionales sobre Inmunización (NITAG) desempeñarán un papel clave al brindar orientación y recomendaciones. Con base en la evidencia científica y la situación epidemiológica de la pandemia, cada país determinará los grupos prioritarios para la vacunación.

### 15. ¿Cuál será la mejor estrategia de vacunación?

Los países deben planificar diferentes estrategias de vacunación para llegar a los grupos objetivos. También será importante que los países evalúen sus capacidades de cadena de frío y clasifiquen su inventario de equipos y necesidades de capacitación. Se deben aprovechar las lecciones aprendidas de la administración de la vacuna H1N1 pandémica y otras introducciones de nuevas vacunas.

### 16. ¿Cuál será el precio de las vacunas contra la COVID-19?

Esta información aún se desconoce y se basará en numerosos factores diferentes como: dinámica del mercado, enfoque de precios de los fabricantes, comunicación con cualquier mecanismo de compromiso de mercado avanzado, costo de investigación y desarrollo (I+D), costo de escala-miento de las capacidades de fabricación, confiabilidad de la demanda y abordajes de riesgo compartido, etc. A partir de la información inicial disponible, mientras que algunos fabricantes se

comprometen a obtener rendimientos mínimos (enfoque sin ganancias) para sus futuros productos, otros fabricantes indican que su enfoque de precios es la clasificación de países en función de sus ingresos (precios diferenciados).

#### 17. ¿Qué es el Acelerador ACT?4

El Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19 (ACT) es un mecanismo que reúne a numerosos socios en un esfuerzo global para apoyar el acceso equitativo a tres pilares relaciona-dos con la COVID-19: diagnósticos, tratamientos y vacunas. El pilar de la vacuna incluye tres componentes: desarrollo y fabricación, coordinados por la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI); política y asignación, coordinada por la OMS; y adquisición y entrega a escala mundial, coordinada por Gavi, con la participación de otros socios, incluida la OMS. Para obtener más información, véase el enlace siguiente: https://www.who.int/initiatives/act-accelerator

## 18. ¿Cuál sería el beneficio de un mecanismo de acceso global para las vacunas contra la COVID-19?

Podrían presentarse tres situaciones posibles (no excluyentes entre sí) para que un país considere el acceso a las vacunas contra la COVID-19:

- Mecanismo de acceso nacional: los países negocian acuerdos directamente con los fabricantes. Existe el riesgo de concentrar los recursos en unas pocas vacunas candidatas contra la COVID-19 que potencialmente no tendrán éxito.
- Mecanismo de acceso agrupado: grupos de países o bloques regionales negocian acuerdos de suministro con los fabricantes. También existe el riesgo de concentrar los recursos en unas pocas vacunas candidatas contra la COVID-19 que potencialmente no tendrán éxito.
- Mecanismo de acceso global: los países participan en un mecanismo global para adquirir y acceder a las vacunas contra la COVID-19. Al participar en un mecanismo coordinado a nivel

mundial, los países podrán cubrir el riesgo y aumentar las posibilidades de éxito al contribuir a una cartera grande y diversa de vacunas contra la COVID-19. Al mismo tiempo, a través de un mecanismo global de este tipo, los gobiernos con capacidad limitada o nula para financiar sus propias adquisiciones bilaterales pueden tener garantizado el acceso a vacunas que salven vidas y que de otro modo estarían fuera de su alcance.

### 19. ¿Qué es el mecanismo COVAX?

El mecanismo de acceso global a la vacuna contra la COVID-19 (COVAX) representa una colabora-ción multilateral a escala global destinada a acelerar el desarrollo, la producción y el acceso equitativo a las vacunas contra la COVID-19 cuan-do estén disponibles. Para más información, véase el enlace siguiente:

https://www.gavi.org/covid19/covax-facility (en inglés).

Hasta el momento, nueve vacunas forman parte del portafolio de COVAX y 172 países han expresado su interés en participar en el mecanismo COVAX. Para más información, véase el enlace siguiente:

https://www.who.int/news-room/detail/24-08-2020-172-countries-and-multiple-candidatevaccines-engaged-in-covid-19-vaccine-global-accessfacility (en inglés).

20. ¿Qué son los acuerdos de compromiso anticipado (AMC, por sus siglas en inglés) de Gavi y **COVAX?** 

Dentro del mecanismo COVAX hay dos grupos de países. El primer grupo se compone de los países autofinanciados. El segundo grupo está formado por los 92 países que pueden recibir una subvención para ayudar a cubrir el costo de las nuevas vacunas contra la COVID-19. En las Américas, diez países cumplen los requisitos para







### 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

### μGΛSES

Analizador de pH y Gases en Sangre

> pH pCO<sub>2</sub> DO2

**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



recibir apoyo de COVAX-AMC: Bolivia (Estado Plurinacional de), Dominica, El Salvador, Granada, Guyana, Haití, Honduras, Nicaragua, Santa Lucía y San Vicente y las Granadinas. La lista de países está disponible en inglés en:

https://www.gavi.org/news/media-room/92-low-middle-income-economies-eligible-access.covid-19-vaccines-gavi-covax-amc.

Para obtener más información sobre los acuerdos de COVAX y Gavi, véase el enlace siguiente:

https://www.gavi.org/sites/default/files/2020-06/Gavi-COVAX-AMC-IO.pdf(eninglés).

### 21. ¿Qué es el Fondo Rotatorio de la OPS?

El Fondo Rotatorio de la OPS para la Compra de Vacunas es un mecanismo regional de adquisi-ciones mancomunado. Durante más de 40 años, el Fondo Rotatorio ha facilitado los pronósticos de la demanda y el uso de recursos nacionales para adquirir vacunas de alta calidad que salvan vidas y productos conexos al precio más asequible para los países de las Américas. Actualmente, 42 Estados Miembros y territorios se benefician de los servicios del Fondo Rotatorio. Para más información, véase el enlace siguiente:

https://www.paho.org/es/recursos/fondorotatorio-ops (en español).

### 22. ¿Cómo se relaciona el Fondo Rotatorio de la OPS con COVAX?

Como el mecanismo de adquisición conjunta de vacunas más grande del mundo para los países que se autofinancian, la OPS contribuyó al diseño del mecanismo COVAX. En el documento de diseño técnico del mecanismo COVAX del 11 de junio, el mecanismo del Fondo Rotatorio de la OPS fue reconocido como un bloque unificado, que representa a 39 países que expresaron su interés.

### 23. ¿Cómo se asignarán las vacunas contra la COVID-19 a los países?

Se requiere una metodología para asignar

de manera justa las vacunas contra la COVID-19 y esta deberá priorizar el suministro de vacunas para reducir el impacto del virus lo más rápido posible. Los socios mundiales están trabajando de manera conjunta para establecer el marco y el mecanismo necesarios para garantizar una asignación justa a través del marco de asignación justa de la OMS y COVAX. Estas vacunas se entregarán a todos los países participantes, de manera proporcional al tamaño de su población, de modo que inicialmente se cubrirá el 3% de la población del país y, más adelante, hasta el 20%. Se pondrán también a disposición dosis adicionales en función de las necesidades del país, la vulnerabilidad y la amenaza de la COVID-19.



### Na<sup>+</sup>









рН

# Diestro

LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO

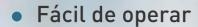
**AMÉRICA** 

**EUROPA** 

---

ÁFRICA

ASIA



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



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO





# Aminotransferasas y perfil lipídico en pacientes con dengue

>>> Muchos estudios evidencian un incremento de los casos de Dengue que cursan con un cuadro de disfunción hepática, así mismo, las lipoproteínas pueden tener la capacidad de modificar la función de la respuesta inflamatoria alterarando la respuesta inmunitaria del hospedero durante las infecciones, lo que amerita estudios que evalúen estos mecanismo de afección.

#### >>> AUTORES

(I)TeresalsabelVéliz-Castron teresa.veliz@unesum.edu.ec https://orcid.org/0000-00002-3434-0439

Nereida Josefina Valero-Cedeño (II) nereida. valero @unesum.edu.echttps://orcid.org/0000-0003-3496-8848

Freddy Javier Villamar-González (III)frejavigo@hotmail.es https://orcid.org/0000-0001-6475-6155

Javier Martin Reyes-Baque (IX)javier.reyes@unesum.edu.ec https://orcid.org/0000-0003-3670-0036

Karina Maricela Merchán-Villafuerte (V)karina.merchan@unesum.edu.ec https://orcid.org/0000-00003-1500-7304

Marcela Pincay-Pilay
(VI)marcela.picay@hotmail.es
https://orcid.org/0000-00001-9730-5481

(I)Doctorado en Ciencias de la Salud. División de Estudios para Graduados, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Estado Zulia-Venezuela, Magíster en Micro-biología, Licenciada en Laboratorio Clínico, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí Jipijapa, Ecuador.

(II) Magíster en Biología, Mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología. Licenciada en Bioanálisis, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

(III)Licenciado en Ciencias de la Salud Especialidad Labo-ratorio Clínico, Diploma Superior en Enfermedades Inmuno-deficientes en VIH-SIDA, Laboratorio Clínico del Centro de Salud Jipijapa, Ministerio de Salud Pública, Jipijapa Ecuador.

(IV)Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica, Licenciado en la Especialización de Laboratorio Clínico, Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico en la Univer-sidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

(V)Magíster en Bioquímica Clínica, Bioquímica Farmacéutica, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico en la Univer-sidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

(VI)Magíster en Bioquímica, Ingeniera Comercial, Docente de la

Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Pol. Con. (Edición núm. 38) Vol. 4, No 10Octubre 2019, pp. 136-161ISSN: 2550-682X DOI: 10.23857/pc. v4i10.1162

#### >>> CORRESPONDENCIA:

Teresa Isabel Véliz Castron teresa.veliz@unesum.edu.ec https://orcid.org/0000-00002-3434-0439

#### >>> RESUMEN

Estudios previos evidencian un incremento de los casos de Dengue que cursan con un cuadro de disfunción hepática, lo que amerita estudios que evalúen el mecanismo de afección hepática en relación al serotipo infectante. Así mismo, las lipoproteínas pueden tener la capacidad de modificar la función de la respuesta infla-

matoria y de esta manera alterar la respuesta inmunitaria del hospedero durante las infecciones. Se ha sugerido que una disminución en las concentraciones de C-HDL y C-LDL, así como alteraciones en los niveles de colesterol total y triglicéridos plasmáticos en los pacientes infectados por virus Dengue desarrollan las formas más severas de la enfermedad, sin embargo, no se ha relacionado al serotipo viral infectante.

**Palabras clave**: Dengue; lipoproteínas; lípidos; colesterol; inmunidad; pacientes.

### >>> INTRODUCCIÓN

El dengue (DEN), es una enfermedad viral febril y aguda, causada por virus pertenecientes al género Flavivirus de la familia Flaviviridae (1,2). El virión de los virus dengue (DENV) es una partícula envuelta que contiene un genoma de una cadena



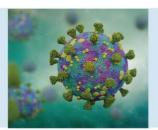
Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

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

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







Específico: detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

Sensible: límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

**Flexible:** compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

**Fiable:** rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

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



simple de ARN de sentido positivo y tres proteínas estructurales (E, M y C) y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Existen cinco tipos de DENV (DENV-1 al DENV-5), antigénicamente relacionados, de los cuales el DENV-5 solo se ha demostrado en primates no humanos. Estos virus co-circulan en más de 100 países de las regiones tropicales y subtropicales en donde son endémicos (1-3).

El DEN es la infección por arbovirus con la más alta tasa de incidencia a nivel mundial. Cerca de 100 millones de casos de dengue con signos de alarma (DCSA) y entre 250.000 y 500.000 casos de dengue grave (DG) se registran anualmente (4). En Ecuador, en los últimos cuatro años se han registrado 83.472 casos de DEN. En el año 2017 la tasa de incidencia fue de 67x 100.000 habitantes y una tasa de letalidad de 0,037 y para la semana epidemiológica 7 del año 2018, se han reportado 456 casos confirmados. Los cuatro serotipos del virus han circulado en Ecuador, sin embargo, a partir del 2013, han predominado los serotipos DENV1, 2 y 4. La circulación simultánea de diferentes serotipos en una región podría ser un factor de asociación entre la infección por dengue y la severidad de la enfermedad (5,6).

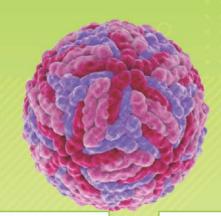
El inicio de la infección por un virus envuelto se basa en la unión a receptores celulares específicos, seguido por la fusión de la envoltura viral a la membrana plasmática de la célula, que conduce a alteraciones de los lípidos de éstas. Sobre todo, el colesterol que a la fecha se cree que desempeña un papel importante en las diferentes etapas del ciclo viral, incluyendo la entrada del virus a la célula huésped. La infectividad del virus de influenza (7), del virus del moquillo canino (8) y del virus de la hepatitis B (VHB) (9) es sensible al agotamiento de colesterol de la membrana viral, mientras que, el virus de la leucemia murina (10), del Ébola y del virus Marburg (11) son sensibles al agotamiento del colesterol de la membrana celular del huésped. El colesterol de las membranas se requiere para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (12,13), el virus de la gastroenteritis (14,15), el virus de la enfermedad de Borna (16) y los Herpesvirus (17-20); mientras que, la infección por el virus de la estomatitis vesicular, demostró ser independiente del agotamiento del colesterol celular y viral (8, 21). Con respecto al DENV, los resultados sobre la función del colesterol celular para la infección son controvertidos. La entrada de DENV-1 y DENV-2 se encontró independiente del agotamiento de colesterol de la membrana plasmática de células C6/36 de mosquitos (22, 23) así como en células Vero de mono verde africano (25) y en las células endoteliales humanas de tipo ECV304 (26).

Así mismo, las dislipidemias se refieren a un número de desórdenes lipídicos que básicamente incluyen altos niveles en suero de colesterol total, LDL, triglicéridos y bajos niveles de HDL-C. La prevalencia de dislipidemia a nivel mundial varía a través de los grupos poblacionales dependiendo de la raza, edad, factores genéticos, socioeconómicos, culturales y estilo de vida; prevalencia que ha mostrado un aumento con el desarrollo y urbanización de ciudades en el mundo (27). Aguilar-Salinas y col., (28), demostraron una gran variación de los niveles sanguíneos de lípidos en las diferentes poblaciones del mundo, debido a factores genéticos, edad, sexo, raza, hábitos alimentarios, estilo de vida, estatus socio económico, entre otros; por lo que concluyen que es necesario que cada población determine sus propios valores de referencia y no se utilice los realizados en otras latitudes.

En Ecuador, la prevalencia de hipercolesterolemia medida en la población de 10 a 59 años, es el indicador que también se encuentra un aumento progresivo conforme se incrementa la edad. Los valores altos de colesterol total afectan al 24,5%. Entre la segunda y la quinta década, la prevalencia se triplica (17,0% a 51,1%) y entre la tercera y la quinta década es 1,7 veces más (29,9% a 51,1%). El HDL-C bajo afecta al 40,5% de la población de 10 a 59 años, mientras que los valores altos de LDL-C afecta al 20%, con tasas superiores en el rango de edad de 40 a 59 años. La hipertrigliceridemia alcanza al 28,7% del mismo rango de población. Toda esta información conforma un cuadro de dislipidemias alarmante por su dimensión en la población (29).

Estudios transversales han mostrado diferencias en los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos asociados con formas severas de DEN







Platelia Dengue NS1Ag
 Elisa x 96 tests

Dengue

 Dengue NS1Ag strip Inmunicromatografía Test Rápido x 25 tests



• MultiSure Dengue IgG,IgA, IgM y NS1Ag

Inmunocromatografía Test Rápido x 20 tests



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

## Zika



Zika IgM Captura
 Elisa x 96 tests



DPP Zika IgM/IgG
 Inmunocromatografía
 Test Rápido x 25 tests

## Chikungunya



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



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

(30). De hecho, se ha descrito que las lipoproteínas desempeñan un papel fisiopatológico en la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección severa por dengue (31). Más recientemente Duran y col., (32) demostraron una asociación entre alteraciones del perfil lipídico y la severidad de la infección por DENV, no obstante, no se estableció esta asociación en relación a los serotipos virales causantes de la infección.

Las infecciones por DENV provocan un espectro de enfermedades que varía desde un proceso asintomático, fiebre indiferenciada sin signos de alarma (DSSA) y con signos de alarma (DCSA) hasta dengue grave (DG), presentándose con frecuencia manifestaciones sistémicas debido al marcado tropismo del virus por órganos del sistema monocíticomacrofágico como la médula ósea, bazo, nódulos linfáticos e hígado. En este caso, el DEN puede producir afección en el hígado caracterizada por inflamación y reducción de su capacidad funcional, pudiendo dar lugar a resultados anormales en pruebas de funcionalismo hepático. Diferentes estudios realizados en regiones en las que el dengue es hiperendémico, reportan la presencia de daño hepático en la infección por dengue, específicamente por el DENV-3, con incremento significativo de la alanino aminotransferasa (ALT), con predominio de la aspartato aminotransferasa (AST) y en el examen físico dolor abdominal, ictericia y hepatomegalia, similar a lo encontrado en otras hepatitis causadas por virus hepatotropos clásicos (33, 34).

Existe evidencia directa e indirecta de alteraciones bioquímicas en relación con la gravedad del DEN. Diversos estudios han reportado que los pacientes con DCSA y DG presentan niveles séricos elevados de transaminasas (AST y ALT), amilasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CK); sin embargo, son necesarios estudios que evalúen el mecanismo de afección hepática en relación al serotipo infectante (35-41).

Hasta ahora, es poco lo que se ha reportado en Ecuador en relación a estudios prospectivos de marcadores bioquímicos en las primeras etapas de la infección por los DENVs. Por lo tanto, dada la controversia existente en relación a las alteraciones bioquímicas del perfil lipídico que puede condicionar favorablemente la replicación del virus y fomentar la aparición de las formas clínicas de mayor severidad, se hace oportuno analizar los parámetros séricos de transaminasas (ALT y AST), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), en relación con la severidad clínica de la enfermedad y el tipo viral infectante, considerando que el DENV es uno de los patógenos re-emergentes en Ecuador, país que además refiere una de las casuísticas más elevadas en cuanto a pacientes con dislipidemias se refiere.

#### Una panorámica general

Salgado y col., (55) han reportado que el compromiso hepático es muy frecuente en la infección por virus Dengue y que enfermedades como la leptospirosis deben ser tenidas en cuenta no sólo en el diagnóstico diferencial del paciente pediátrico febril con compromiso hepático, sino como causa de coinfección en el niño con Dengue en el sur de Colombia.

Larreal y col., (50) en un estudio sobre alteraciones hepáticas en pacientes con Dengue encontraron daño hepático durante el curso de la enfermedad y sugieren que el dengue está involucrado en la disfunción hepática al igual que otros virus hepatotropos.

Valero y col., (53) demostraron un incremento significativo de las concentraciones séricas de aminotransferasas ALT y AST en 60,8% de los pacientes con dengue, con valores similares a los observados en pacientes con hepatitis aguda confirmada por virus B. La elevación de ambas enzimas y la presencia de manifestaciones clínicas hepáticas sugieren una lesión hepatocelular, producto de la infección por virus dengue. Muchas veces la alteración enzimática no se relacionó con manifestaciones clínicas de disfunción hepática.

Duran y col., (54) en un estudio realizado en pacientes con dengue con diferentes grados de severidad, demostraron una correlación positive entre los valores de LDL-C y el contaje plaquetario y una correlación negativa entre las VLDL-C y el contaje plaquetario, por lo que concluyen que las

alteraciones del perfil lipídico encontradas estuvieron relacionadas a la forma grave del dengue.

Bases teóricas

El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia Flaviviridae, del género Flavivirus (del latín flavus, amarillo), recibe este nombre por tener como miembro característico de la familia al virus de la fiebre amarilla; antes conocida como arbovirus del grupo B, que incluye 67 virus, de los cuales 29 son patógenos para los humanos. La mayoría son transmitidos por mosquitos o garrapatas, y característicamente no presentan contagio interhumano directo. Está constituido por ARN genómico de sentido positivo, con una cadena sencilla de aproximadamente 10, 7 kb de longitud, son partículas de simetría esférica de 37 a 50 nm de diámetro. Poseen una envoltura lipoproteíca con espigas superficiales cortas y una nucleocápside

icosaédrica que contienen la proteína C (cápside).

Los viriones se acumulan en el retículo endoplásmico y son liberados por exocitosis o lisis celular sin gemación. El genoma viral tiene una longitud de 11.000 nucleótidos organizados en un solo y largo marco de lectura abierta que codifica una proteína precursora de gran talla (3.300 aminoácidos). Esta proteína es clivada a posteriori en diez proteínas virales: tres proteínas de estructura y siete proteínas no estructurales. Las proteínas estructurales constituyen la nucleocápside o proteína (C), una proteína asociada a la membrana (M) y una proteína de envoltura (E). Las proteínas no estructurales de los flavivirus se expresan en las células infectadas y constituyen dianas para la producción de anticuerpos, pero también desempeñan un papel en la inmunopatogénesis de la fiebre dengue hemorrágica (1, 2, 42, 43).



## Software para laboratorios

- ► Ingreso de Ordenes para Clínica, Veterinaria y Bromatologia
- ► 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)
Clinica Raña (Neuquén)
Hospital Scaravelli (Mendoza)
Lab. Perez Navas (San Juan)
Laboratorio LES (Bariloche)
Clínica San Agustin (Neuquén)
Milani Laboratorio (Junín)
Instituto Rossi (Buenos Aires)
LEA (Villa la Angostura)
LAC (Neuquén)
LER (Caba)



www.glyms.com

Presenta en la naturaleza cinco serotipos antigénicamente relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) los cuales exhiben secuencias de aminoácidos idénticas en aproximadamente 70%. La infección por alguno de los serotipos no produce inmunidad protectora cruzada, por lo cual la reinfección por otro serotipo es posible y además condicionaría la aparición del dengue hemorrágico. Las cepas aisladas no muestran un comportamiento homogéneo en cuanto a la virulencia y a ciertas características epidemiológicas. Algunos subtipos del serotipo DEN 3 se han asociado con mayor frecuencia al dengue hemorrágico (3). Dentro de cada serotipo de virus Dengue se han reconocido diferentes genotipos, que representan a grupos de virus con una diferencia en sus nucleótidos no mayor al 6%. Algunos datos sugieren que determinados genotipos poseen mayor virulencia y potencial epidémico (44,45,55).

La infección del Dengue constituye un importante problema de salud pública a nivel nacional, donde se ha encontrado que circularon los cuatro serotipos en casi todo el territorio en el Ecuador. Se ha documentado, además, que el DEN en el año 2013, tuvo un comportamiento francamente epidémico para la región de las Américas, con el mayor reporte histórico de casos. En total más de 2.3 millones de casos fueron notificados por los países, con 37.692 casos de DG y 1.280 muertes, para una letalidad promedio del 0,05%, sin tomar en cuenta los casos asintomáticos que ocurren en alrededor del 80% de los individuos afectados por este agente, presentando la forma más benigna de la enfermedad. La incidencia promedio de DEN ha sido de 430,8 x 100 mil habitantes y se ha reportado la circulación de los cuatro serotipos y la circulación simultánea de todos en 11 países y/o territorios (1,2,46-49).

En el año 2014, se habían reportado un total de 275.787 casos de dengue en todo el continente americano con una tasa de incidencia promedio de 52,7 x 100 mil habitantes. La subregión del Cono Sur reportó el mayor número de casos (170.216) e incidencia de DEN (70,2 x 100 mil habitantes), seguido por la subregión Andina con 63.876 casos e incidencia de 62,4 x 100 mil habitantes. Los casos graves de dengue en la región

ascienden a 2.494, con el reporte de 63 defunciones, para una letalidad promedio del 0,02%. Los países que han reportado defunciones por DEN han sido: Brasil, República Dominicana, Colombia, Perú, Panamá, Paraguay y El Salvador (5).

El dengue sin signos de alarma (DSSA) representa la forma más benigna de la enfermedad caracterizada por la presencia de signos y síntomas como fiebre náuseas, vómito, erupción, mialgias y artralgias, test del torniquete (+), leucopenia y un signo de alarma. El DCSA se caracteriza por trombocitopenia, hemorragias espontáneas, y pérdida de plasma gradual que puede conducir a DG. Por su parte los casos de DG muestran uno o más de los siguientes hallazgos: escape severo de plasma que lleva al shock (SSD), acumulación de fluidos, insuficiencia respiratoria, hemorragia severa, según evaluación del clínico; daño severo de órgano/s: hígado: alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) ≥1000; SNC: alteración del sensorio, corazón u otros órganos (46). A pesar de su variabilidad clínica, la fase aguda de dengue comienza con fiebre que es indistinguible desde la fase inicial con otras enfermedades infecciosas febriles agudas. Por lo tanto, la infección aguda por dengue es con frecuencia no reconocida hasta la aparición de las formas más graves de la enfermedad. Esta observación conduce a una subestimación de la incidencia real, así como el tratamiento inadecuado o tardío y por ende a un mayor compromiso del estado de salud del paciente (18).

El DENV codifica una glicoproteína no estructural, la NS1, que se asocia con membranas intracelulares y la superficie de las células infectadas. Esta proteína es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como una proteína monomérica y en un periodo corto se une formando un homodimero. Esta es un resultado de la dimerización o alguna modificación postraduccional. Una vez formado este dímero, la glicoproteína es transportada al aparato de Golgi donde sufre modificaciones y de aquí pasa a la superficie celular, liberándose al medio extracelular. La proteína NS1 es detectable en plasma desde el inicio de la fiebre hasta los primeros días de convalecencia a concentraciones que pueden exceder varias partículas virales por mililitro.



## Dificultades globales, soluciones reales



Ensayos PCR, Anticuerpos ELISA y CLIA, Antígenos FIA. Hisopos, Medios de Transporte y Controles Moleculares. Extracción Automatizada de Ácidos Nucleicos para Diagnóstico de C#VID-19















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









La cantidad de NS1 sérico circulante aparece significativamente más alta en pacientes que desarrollaron fiebre hemorrágica por dengue (FHD), que las que padecieron fiebre dengue (FD), aunque no esté claro si este efecto es una causa directa o una consecuencia de escape del plasma (4).

En los últimos 20 años, se ha evidenciado que los lípidos son moléculas bioactivas importantes que median la cascada de señalización y los eventos de regulación en el interior de la célula. La capacidad de la célula de sintetizar lípidos predispone a un organismo para funcionar como un excelente hospedero, a diferencia de otros que han perdido o carecen de este rasgo. Los virus como parásitos obligados que son, confían exclusivamente su replicación en el hospedero para proporcionar a éstos los lípidos de membrana que son requeridos. Este hecho es especialmente cierto para los virus envueltos que utilizan membranas con lípidos derivados de las células del huésped para facilitar la liberación de las partículas virales por gemación en las células infectadas, así como para infectar nuevas células a través de la fusión de membranas. Los lípidos también forman parte del componente estructural de la partícula viral (46, 55).

Para la mayoría de los virus que se replican en el citoplasma de las células infectadas, los lípidos son esenciales para dicho proceso. Los virus envueltos y no envueltos inducen cambios ultraestructurales extensos en las células infectadas. Las membranas derivadas del hospedero son reorganizadas para proporcionar amplias plataformas que ayudan a ensamblar las partículas virales. Algunas de estas maquinarias son alojadas en compartimentos de membrana especializadas que ayudan a evadir los mecanismos de defensa antiviral del huésped. Estos compartimientos también funcionan para aumentar la concentración local de las moléculas necesarias para una eficiente replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones (27,50).

Los avances recientes en técnicas de tomografía electrónica han sido fundamentales en proporcionar una perspectiva tridimensional de estas membranas afectadas por los virus. Sin embargo, el costo metabólico para el huésped o vector, la contribución de la biosíntesis de lípidos y el tráfico a la formación de estas fábricas de replicación está aún en sus primeras etapas de investigación. A la fecha sabemos que un perfil lipídico permite verificar los niveles de lípidos en la sangre, evaluando el metabolismo normal o anormal que estas biomoléculas estarían cursando dependiendo del buen control de regulación que la célula disponga y de allí que el mismo da a conocer el riesgo de una persona de padecer enfermedades cardíacas o aterosclerosis (estrechamiento o bloqueo de las arterias) principalmente sin olvidar la amplia regulación que recae sobre las principales vías metabólicas de los lípidos durante la respuesta del sistema inmunitario del hospedero ante un proceso infeccioso (10,12).

Es bien sabido que las dislipidemias son alteraciones metabólicas frecuentes en nuestra región, están comúnmente asociadas a la obesidad, y constituyen un factor de riesgo cardiovascular esencial en el desarrollo de aterosclerosis, teniendo una elevada incidencia en la actualidad y es uno de los focos de acción principales en el control clínico metabólico de la población susceptible, incluyendo individuos aparentemente sanos (21).

Los cambios en el perfil de lipoproteínas durante la infección probablemente son inducidos principalmente por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las interleucinas (IL) -1, IL-6 e interferones tipo I (IFN). En los pacientes con infecciones bacterianas las lipoproteínas, incluyendo las de muy baja densidad (VLDL), se unen a endotoxinas y de este modo neutralizan los efectos tóxicos de las mismas. Las interacciones entre los microorganismos y los receptores de las lipoproteínas también se producen en las infecciones virales. Algunos virus utilizan el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) para entrar en la célula, lo que implica que las LDL pueden competir con los virus por los receptores celulares expresados sobre la misma. Por lo tanto, niveles altos de LDL pueden ser beneficiosos porque disminuirían el ingreso de virus a las células (54).

#### >>> CONCLUSIONES

El dengue es una enfermedad viral endémica, que actualmente adquiere cada vez mayor importancia como enfermedad reemergente debido a la cocirculación de serotipos del virus, al incremento en el número de casos y consecuentemente a la expansión de áreas epidémicas y a la aparición de las formas severas de dengue, con infección sistémica diseminada, aparición de signos de alarma y consecuentemente y en un gran porcentaje, daño hepático.

La incidencia en el aumento en niños o-3 años puede reflejar alta endemia por virus dengue con la adquisición de anticuerpos dengue en una edad temprana. La virulencia aumentada es un factor de riesgo para desarrollar DG en niños independientemente del estado inmunitario previo a la infección. La severidad de la enfermedad se ha documentado asociada a los diferentes serotipos circulantes en una misma área geográfica, como está ocurriendo en Ecuador y otros países de América.

Los lípidos transportados por las lipoproteínas podrían tener la habilidad de modificar la función inflamatoria y la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección, lo cual puede conducir a un hipolipidemia en pacientes con enfermedad severa. La presencia de dislipidemias en la población ecuatoriana también podría ser un factor que altere la dinámica de la infección y su severidad. La necesidad de conocer la concentración de las aminotransferasas, y el perfil de lípidos en pacientes infectados por diferentes serotipos del virus Dengue e investigar su correlación con la severidad de la enfermedad, permitirá indagar en el mecanismo fisiopatológico que tienen las grasas en la virulencia de la enfermedad, un campo poco estudiado hasta el momento.

#### >>> REFERENCIAS

- 1. Kyle, J.L., Harris, E. 2008. Global spread and persistence of dengue. Annual Review of Microbiology 62, 71–92.
- 2. Guzmán, M.G., Halstead, S.B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D.J., Hunsperger, E., Kroeger, A., Margolis, H.S., Martínez, E., Nathan, M.B., Pelegrino, J.L., Simmons, C., Yoksan, S., Peeling, R.W. 2010. Dengue: a continuing global threat. Nature Reviews Microbiology 8, 57–516.
- 3. Normile, D. 2013. Surprising New Dengue Virus Throws A Spanner in Disease Control Efforts. Science; 342:415.
- 4. Organización Mundial de la Salud. [Fecha de consulta: 19/03/2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871\_eng.pdf
- 5. PAHO, Health Information Platform, 2018) disponible en: http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html?showall=&start=1)
- 6. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martìnez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E (2017) Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. PLoS Negl Trop Dis 11(1): e0005224. doi:10.1371/journal.pntd.0005224.
- 7. Sun, X., Whittaker, G.R. 2003. Role for influenza virus envelope cholesterol in virus entry and infection. Journal of Virology 77, 12543–12551.
- 8. Imhoff, H., von Messling, V., Herrler, G., Haas, L. 2007. Canine distemper virus infection requires cholesterol in the viral envelope. Journal of Virology 81, 4158–4165.
- 9. Bremer, C.M., Bung, C., Kott, N., Hardt, M., Glebe, D. 2009. Hepatitis B virus infection is dependent on cholesterol in the viral envelope. Cellular Microbiology 11, 249–260.
- 10. Lu, X., Xiong, Y., Silver, J. 2002. Asymmetric requirement for cholesterol in receptorbearing but not envelope-bearing membranes for fusion mediated by ecotropic murine leukemia virus. Journal of Virology 76, 6701–6709.
- 11. Bavari, S., Bosio, C.M., Wiegand, E., Ruthel, G., Will, A.B., Geisbert, T.W., Hevey, M., Schmaljohn, C., Schmaljohn, A., Aman, M.J. 2002. Lipid raft microdomains: agateway for compartmentalized trafficking of Ebola and Marburg viruses. Journal of Experimental Medicine 195, 593–602.
- 12. Liao, Z., Cimakasky, L.M., Hampton, R., Nguyen, D.H., Hildreth, J.E. 2001. Lipid rafts and HIV pathogenesis: host membrane cholesterol is required for infection by HIV type 1. AIDS Research and Human Retroviruses 17, 1009–1019.
- 13. Graham, D.R., Chertova, E., Hilburn, J.M., Arthur, L.O., Hildreth, J.E. 2003. Cholesterol depletion of human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus with beta-cyclodextrin inactivates and



Serología

- Endocrinología
   Química Clínica
   Marcadores Tumorales
   Marcadores Virales
- Hematología Inmunología Drogas Anticonvulsionantes Inmunosupresores
  - El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo •
  - Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad •
  - Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, o confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día



- permeabilizes the virions: evidence for virion-associated lipid rafts. Journal of Virology 77, 8237-8248.
- 14. Ren, X., Glende, J., Yin, J., Schwegmann-Wessels, C., Herrler, G. 2008. Importance of cholesterol for infection of cells by transmissible gastroenteritis virus. Virus Research 137, 220–224.
- 15. Yin, J., Glende, J., Schwegmann-Wessels, C., Enjuanes, L., Herrler, G., Ren, X. 2010. Cholesterol is important for a post-adsorption step in the entry process of transmisible gastroenteritis virus. Antiviral Research 88, 311–316.

  16. Clemente, R., de Parseval, A., Perez, M., de la Torre, J.C. 2009. Borna disease virus requires cholesterol in both cellular membrane and viral envelope for efficient virus entry. Journal of Virology 83, 2655–2662.
- 17. Bender, F.C., Whitbeck, J.C., Ponce, D.L., Lou, H., Eisenberg, R.J., Cohen, G.H. 2003. Specific association of glycoprotein B with lipid rafts during herpes simplex virus entry. Journal of Virology 77, 9542–9552.
- 18. Desplanques, A.S., Nauwynck, N.J., Vercauteren, D. Geens, T., Favoreel, H.W. 2008. Plasma membrane cholesterol is required for efficient pseudorabies virus entry. Virology 376, 339–345.
- 19. Desplanques, A.S., Pontes, M., De Corte, N., Verheyen, N., Nauwynck, N.J. Vercauteren, D., Favoreel, H.W. 2010. Cholesterol depletion affects infectivity and stability of pseudorabies virus. Virus Research 152, 180–183.
- 20. Hambleton, S., Steinberg, S.P., Gershon, M.D., Gershon, A.A. 2007. Cholesterol dependence of varicella-zoster virion entry into target cells. Journal of Virology 81, 7548–7558.
- 21. Thorp, E.B., Gallagher, T.M. 2004. Requirements for CEACAMs and cholesterol during murine coronavirus cell entry. Journal of Virology 78, 2682–2692.
- 22. Acosta, E.G., Castilla, V., Damonte, E.B. 2008. Functional entry of dengue virus into Aedes albopictus mosquito cells is dependent on clathrin-mediated endocitosis. Journal of General Virology 89, 474–484.
- 23. Acosta, E.G., Castilla, V., Damonte, E.B. 2011. Infectious dengue-1 virus entry into mosquito C6/36 cells. Virus Research 160, 173–179.
- 24. Mosso, C, Galván-Mendoza, I.J, Ludert, J.E, del Angel, R.M. 2008. Endocytic pathway followed by dengue virus to infect the mosquito cell line C6/36 HT. Virology 378, 193–199.
- 25. Acosta, E.G., Castilla, V., Damonte, E.B. 2009. Alternative infectious entry pathways for dengue virus serotypes into mammalian cells. Cellular Microbiology 11, 1533–1549.
- 26. Peng, T., Wang, J.L., Chen, W., Zhang, J.L., Gao, N., Chen, Z.T., Xu, X.F., Fan, D.Y., An, J. 2009. Entry of dengue virus serotype 2 into ECV304 cells depends on clathrindependent endocytosis, but not on caveolae-dependent endocytosis. Canadian Journal of Microbiology 55, 139–145.
- 27. İlhan ÇETİN, Beytullah YILDIRIM, Şemsettin ŞAHİN, İdris ŞAHİN, İlker ETİKAN. Serum lipid and lipoprotein levels, dyslipidemia prevalence, and the factors that influence these parameters in a Turkish population living in the province of Toka. Turk J Med Sci. 2010; 40 (5): 771-782.
- 28. Aguilar Salinas C, Francisco Javier Gómez Pérez,\* Israel Lerman Garber, Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Óscar Pérez Méndez, Carlos Posadas Romero. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 12, No. 1 Enero-Marzo 2004 pp 7-41.
- 29. Freire W. La Nueva Situación Epidemiológica en el Ecuador. Revista Informativa OPS/OMS Edición 32, 2014.
- 30. Ray G, Kumar V, Kapoor AK, Dutta AK, Batra S, 1999. Status of antioxidants and other biochemical abnormalities in children with dengue fever. J Trop Pediatr 45: 4–7.
- 31. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. 1998. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. Z Ernahrungswiss 37(Suppl 1):66–74.
- 32. Durán A, Bermúdez J, Maldonado MB, Ochoa E, Alcocer S, Levy A, Márquez A, Bermúdez I, Gómez M, Gotera J, Valero N. 2012. Incidencia y circulación del virus dengue en el Estado Zulia, Venezuela (2009-2010). Revista Ciencia 20(1):22-32.
- 33. Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. 1985. Dengue and hepatic failure. Am J Med 79: 670-674.
- 34. Torres MC, Mujica AA, Valero, N. Castillo, J, Mosquera, J, Pons, H. Dengue nonstructural protein-1 is not associated to circulating levels of IL-17, PCR and complement in children with acute dengue. J Clin Virol.2013; 56; 199-206.
- 35. Krippner R, Hanish G, Kretschmer H. 1990. Dengue fever with hemorrhagic manifestations after a stay in Thailand. Dtsch Med Wochenschr115: 858–862.
- 36. Wang X, Diaz A, Hao L, Gancarz B, den Boon JA, Ahlquist P. 2011. Intersection of the multivesicular body pathway and lipid homeostasis in RNA replication by a positive-strand RNA virus. J Virol 85: 5494–50.
- 37. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. 1992. Liver biochemical tests and dengue fever. Am J Trop Med Hyg 47: 265–270.

- 38. Monath TP. 1997. Early indicators in acute dengue infection. Lancet 350: 1719–1720.
- 39. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. 1997. The impact of dengue hemorrhagic fever on liver function. Res Virol 148: 273–277.
- 40. Alvisi G, Madan V, Bartenschlager R. 2011. Hepatitis C virus and host cell lipids: an intimate connection. RNA Biol 8: 258–6.
- 41. Larreal Y, Espina LM, Andrade E, Cuevas Y, Mendoza A, Montiel M, Levy A, Valero N. 2012. Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda. Acta bioquím. clín. latinoam. vol.46, n.1, pp. 38-46.
- 42. Gaceta Epidemiológica del año 2017. SIVEALERTA SE 52. Ministerio de Salud Publica, Ecuador.
- 43. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 3rd edn. 2009. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf
- 44. CDC Zika laboratory guidance and testing algorithm may be found on CDC's website: http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html
- 45. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992 Mar; 30(3):545-51.
- 46. Friedewald WT, Levi, RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18:499-502.
- 47. The National Cholesterol Education Program. NCEP 2001. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf
- 48. Suvarna J.C, Rane P.P. 2009. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. Tropical Medicine and International Health. volume 14 no 5 pp 576–585
- 49. Iribarren, C., Jacobs, DR., Sidney, S., Feingold, KR. 1998. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of Infectious diseases. Epidemiology and Infection; 121: 335-347.
- 50. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina L, Arias J, Meleán E, Añez G, Atencio R. 2005. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. Invest Clín; 46: 169-78.
- 51. Spencer CM, Schafer XL, Moorman NJ, Munger J. 2011. Human cytomegalovirus induces the activity and expression of acetyl-coenzyme A carboxylase, a fatty acid biosynthetic enzyme whose inhibition attenuates viral replication. J Virol 85: 5814–24.
- 52. Palmira Pramparo, Carlos Boissonnet, Herman Schargrodsky, por los Investigadores del estudio CARMELA. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. Revista Argentina de Cardiología/Vol 79 N° 4/Julio-Agosto 201.
- 53. Valero N, Reyes I, Larreal Y, Maldonado M. Aminotransferasas séricas en pacientes con Dengue tipo 3. Rev Méd Chile 2007;135:1304-1312.
- 54. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. Arch Virol. 2015;160(7):1687-92. doi:10.1007/s00705-015-2433-z.
- 55. Salgado D, Acosta Ortiz H, Bayona Ospina M, Rodríguez Rodríguez J, Narváez C, Villar Centeno L, Zabaleta Salazar T. Compromiso Hepático por dengue en niños de Huila, Colombia. Rev. salud pública, Volumen 14, Número 6, p. 978-988, 2012. ISSN electrónico 2539-3596. ISSN impreso 0124-0064.



# SOLUCIÓN TOTAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

### STANDARD Q



PROXIMAMENTE

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

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



**STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Combo Test:** Es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de IgM e IgG específicas para SARS-CoV-2.

- Tiempo: 10-15 minutos
- Sensibilidad: 96.94%
- Especificidad: 95.74%
- Muestra: sangre entera (20 ul) suero/plasma (10 ul)
- Adecuado para pruebas en el punto de atención. Sin necesidad de equipo adicional
- Presentación: 40 test x kit (en un mismo cassette)

### STANDARD F

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



PROXIMAMENTE!



PROXIMAMENTE!

COVID-19 IgM/IgG Combo FIA

STANDARD

STANDARD

40

COVID-19 IgM/IgG Combo FIA

STANDARD

40

COVID-19 IgM/IgG Combo FIA

**STANDARD F COVID-19 Ag FIA:** Es un inmunoensayo fluorescente para la detección semicuantitativa con Cut off index de antígenos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo de espera: menos de 30 mins
- Tipo de muestra: Hisopado nasofaríngeo
- T° de almacenamiento: 2-30°C
- Inmunoensayo Fluorescente (Europio)
- Mayor sensibilidad que un Test rápido
- Equipo necesario: Versatilidad. F2400 (70 test/hora), F200, F100
- Presentación: 25 Tests/kit
- Buffer inactivante viral certificado

**STANDARD F COVID-19 IgG/IgM Combo FIA:** Es un inmunoensayo fluorescente para la detección semicuantitativa con Cut off index de anticuerpos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo de espera: menos de 30 mins
- Tipo de muestra: Sangre entera / Suero / Plasma
- T° de almacenamiento: 2-30°C
- Inmunoensayo Fluorescente (Europio)
- Mayor sensibilidad que un Test rápido
- Equipo necesario: Versatilidad. F2400 (70 test/hora), F200, F100
- Presentación: 40 Tests/kit

### STANDARD M



- nCoV Real-Time Detection kit: Detección e identificación de ácidos nucleicos del nuevo coronavirus (2019-nCoV) en muestras de hisopados nasofaríngeos y de fauces.
- Compatible con equipos Lightcycler 480 (Roche), CFX96 DX System (Bio-rad), Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific).
- Presentación: 96 Test / Kit.



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



# Gammaglobulina anti-D e inmunoprofilaxis. Historia, importancia, usos y obtención

>>> La relación de los aspectos históricos, bioquímicos, inmunológicos y genéticos del sistema Rh,las actividades para la obtención de plasma humano hiperinmune anti-D y la disponibilidad y cobertura de este medicamento para la asistencia sanitaria, entre otros temas, son estudiados en la siguiente revisión.

#### >>> AUTORES

Aguila Rodríguez Yisell, \* Pacheco Morejón Johamna, ‡ Izquierdo Hernández Mairelys, §Sánchez Frenes Pedro, || Benítez Zayas Marlen Beatriz, Sánchez Bouza María de Jesús\*\*

\* Doctora en medicina. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente. Máster en Educación Médica. Sección de Hospitales y Especialidades de la Dirección Provincial de Salud de Cienfuegos, Cuba. ‡ Doctora en medicina. Especialista de 1er grado en Medicina General Integral y en Laboratorio Clínico. Asesora municipal de laboratorios clínicos. Dirección Municipal de Salud. Cienfuegos, Cuba.

#### >>> RESUMEN

La obtención de gammaglobulina anti-D relaciona todas las actividades de la cadena transfusional. El uso de este hemoderivado en la

prevención de la aloinmunización anti-Rhesus constituye un asunto de especial interés de la medicina transfusional actual. Este trabajo relaciona los aspectos históricos, bioquímicos, inmunológicos y genéticos del sistema Rh, además de las actividades para la obtención de plasma humano hiperinmune anti-D que incluyen el reclutamiento, la selección y la inmunización de donantes voluntarios. La disponibilidad y cobertura de este medicamento para la asistencia sanitaria no alcanza la magnitud necesaria. Varios factores inciden sobre este aspecto, la falta de un criterio unificado para los esquemas de inmunización, la necesidad de reclutar y fidelizar donantes voluntarios, aspectos éticos y económicos entre otros elementos logísticos. La utilización de anticuerpos monoclonales puede constituir una alternativa ventajosa y promisoria, pero aún no es técnicamente posible su utilización en la producción de

derivado sanguíneo.

#### INTRODUCCIÓN

#### Historia:

El descubrimiento del grupo sanguíneo Rh en 1940 por Philip Levine, Landsteiner y Weiner abrió un nuevo horizonte en el desarrollo de la medicina transfusional. Sus trabajos experimentales con animales de laboratorio constituyen investigaciones clásicas en la medicina moderna. Inmunizaron conejos con eritrocitos del mono Macacus Rhesus. Los anticuerpos obtenidos aglutinaron los eritrocitos de 85% de los individuos y se planteó que éstos eran portadores del factor Rh, o sea, Rh positivo. Al 15% restante se le clasificó como Rh negativo. (1)

Un poco después se reportó que los anti-

cuerpos anti-Rh obtenidos en conejos eran de igual especificidad que los encontrados por Levine y Stetson en 1939 en una puérpera con un hijo afectado por enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN). De esta forma, se describió el conflicto materno fetal por incompatibilidad Rh.1 Investigaciones ulteriores demostraron que los anticuerpos obtenidos en conejos por inmunización con eritrocitos del mono Macacus Rhesus reconocían antígenos diferentes a lo que hoy se conoce como el antígeno Rh D y se les agrupó en un nuevo sistema denominado con las iniciales de sus descubridores LW. (1,2)

Características bioquímicas, inmunológicas y genéticas del sistema Rh

Hoy se conoce que el sistema Rh es el más polimórfico de los grupos sanguíneos eritrocitarios.



#### De fácil uso, en solo 3 pasos:



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



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



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

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

Consta hasta el momento de más de 50 antígenos. Con la excepción de los antígenos D, C, c y E, es infrecuente encontrar reacciones hemolíticas en las que se identifiquen anticuerpos de esas especificidades, ya que en su mayoría son antígenos de alta o baja incidencia y, por lo tanto, muy pocos receptores producen anticuerpos contra ellos. (1,3)

Los genes RHD y RHCE, muy cerca uno de otro en el cromosoma 1, codifican las proteínas Rh de 416 aminoácidos; una codifica para el antígeno D y la otra para los antígenos CE en varias combinaciones (ce, cE, Ce, o CE). (3-5) Los términos Rh positivo y Rh negativo hacen referencia únicamente a la presencia o ausencia del antígeno D en los hematíes. (1,2) A diferencia del sistema ABO, los individuos que carecen del antígeno D, o sea, Rh negativo, no presentan anticuerpos anti-D naturales en el suero.

La formación de estos anticuerpos se produce por exposiciones a hematíes D positivo a través de las transfusiones de sangre o embarazos. (5,6) La inmunogenicidad de este antígeno es tal que 80% de los individuos RhD negativo producen anticuerpos anti-D con la transfusión de una unidad de sangre RhD positivo. Estos anticuerpos son los responsables de la EHFRN en las mujeres embarazadas RhD negativo. (5,7)

#### Expresión débil del antígeno D (D débil)

La gran mayoría de los individuos RhD positivo muestran aglutinación definida con el reactivo anti-D. En ocasiones, los eritrocitos D positivo no reaccionan con los reactivos anti-D en las técnicas convencionales y la detección del antígeno D requiere una incubación prolongada con el anti-D o el empleo de la técnica de antiglobulina (Coombs). Con anterioridad, esta expresión fenotípica era nombrada como Du.1,2 El D débil se define como un fenotipo que tiene menor expresión del antígeno D y responde a varias circunstancias genéticas, ya que el gen RhD puede codificar para una expresión debilitada del antígeno D (cDe). Otro de los fenómenos bien conocidos es el debilitamiento del antígeno D por la presencia del gen C en posición transversal con respecto al D, es decir, en el cromosoma opuesto (CDe/Ce). (1,2)

#### **D** parcial

La producción de anti-D en un paciente D positivo es muy infrecuente. Los eritrocitos de estos individuos carecen de algunos de los epítopes del antígeno D y el anticuerpo anti-D que producen es contra la parte del antígeno que no está presente en sus células; por esta causa se clasifican como D parcial. El antígeno D consta de 16 epítopes y se han descrito cerca de 12 tipos de D parcial de acuerdo con la dotación de epítopes presentes y ausentes que corresponden también con la presencia o ausencia de los 10 exones del gen RhD. (1,2,8)

#### Rh nulo

Existen individuos que carecen de todos los antígenos del sistema Rh sobre sus eritrocitos, lo cual puede deberse a la ausencia de un gen regulador que permite la expresión de los genes Rh o a la presencia de un gen amorfo en el *locus* Rh. Esta anomalía da lugar a un síndrome de hemólisis crónica resultante en la inestabilidad de la membrana del eritrocito debido a la falta de los polipéptidos correspondientes. (1,2,8)

La prevalencia del antígeno D es muy baja entre los indios americanos (1%), Asia (1%) y África (4%). Sin embargo, la mayoría de los países europeos tienen una prevalencia de individuos Rh D negativo mayor de 15% (Austria 19%, Inglaterra 17%, España 17%, Irlanda 16%, Dinamarca 16%, Holanda 16.3% y Suecia18%). En América, Uruguay reporta 12% y Cuba una prevalencia de 13.51%.1,2,7

#### Inmunoprofilaxis anti-D

La inmunoprofilaxis anti-D en pacientes Rh negativo aloinmunizados constituye en la actualidad una práctica médica segura y efectiva. La cobertura y acceso a este derivado del plasma es un problema para algunos sistemas sanitarios, sobre todo en aquellos países de bajos ingresos o en vías de desarrollo.

Una premisa indispensable para la disponibilidad de este hemoderivado es contar con sistemas de salud organizados en la donación voluntaria de sangre como fuente de obtención de plasma a partir de humanos aloinmunizados, además de la necesidad de disponer de infraestructura tecnológica para las donaciones de plasma por aféresis junto con la industria fraccionadora que incluya el transporte, conservación y manufactura de los productos hemoderivados.

En este artículo se realiza una revisión bibliográfica acerca de la historia, importancia, usos y obtención de plasma hiperinmune anti-D necesario en la fabricación de gammaglobulina específica para la inmunoprofilaxis.

>>> DESARROLLO

Producción de gammaglobulina anti-D: la fuente de

obtención es el plasma hiperinmune anti-D de origen humano. *Procedimiento para la obtención de plasma hiperinmune*: para ello es indispensable disponer de donantes sanos dispuestos a ser inmunizados y evaluados de forma periódica para la comprobación de los títulos en cada donación y proceder a inmunizar a los que así lo requieran.

Inmunización de individuos: se realiza para estimular una antigua aloinmunización en mujeres Rh negativo menopaúsicas o antiguos transfundidos o para crear una nueva inmunización.

Como principio rector de todo esquema de inmunización se debe usar la mínima dosis de antígeno y el menor número de inmunizaciones para obtener la respuesta deseada. (9)

Requerimientos mínimos a tener en cuenta para el programa de inmunización:



- 1. Disponer de ensayo para detectar y/o cuantificar el anticuerpo deseado.
- 2. El mínimo nivel de anticuerpo requerido.
- 3. Diseño de un esquema de inmunización que incluya datos acerca de la dosis, intervalo entre las inmunizaciones, total de dosis y vías de administración.
- 4. Criterios para considerar a un donante prospectivo como no respondedor.
- 5. Consentimiento informado del donante para participar.

Los donantes de eritrocitos (inmunógeno) deben reunir, además de los criterios de selección establecidos en el país para seleccionar donantes de sangre, los siguientes criterios:

- 1. Los donantes deben ser fenotipados para los antígenos ABO, Rh, Kell, Fya/Fyb, Jka/Jkb y S/s.
- 2. Es muy ventajoso, de ser posible, seleccionar individuos homocigóticos para el antígeno D, el fenotipo recomendado por Genetet es el ccDEE debido a la mayor cantidad de sitios D que existen en ellos.10
- 3. El volumen de sangre total extraído no debe exceder de 450 a 500 mL en un periodo de más de 12 semanas.
- 4. Los eritrocitos obtenidos para inmunización deben ser congelados antes de su uso por un periodo, como mínimo, de seis a 12 meses, dependiendo de la sensibilidad y el rango del test realizado para marcadores infecciosos. El donante debe ser reanalizado antes de la congelación y uso de las células como inmunógeno.
- 5. Se recomienda la leucorreducción de la donación y aplicación de tecnología de ácidos nucleicos (TAN) para la pesquisa de los marcadores infecciosos (tecnología de ácidos nucleicos TAN para HBV, HCV y HIV).

## Receptores del inmunógeno (donante de plasma hiperinmune anti-D)

- 1. Los receptores deben ser fenotipados para los antígenos ABO, Rh, Kell, Fya/Fyb, Jka/Jkb y S/s antes de la inmunización.
- 2. Los eritrocitos del donante y receptor deben ser comparados con la mayor cantidad de sistemas de grupos sanguíneos posibles. Sólo pueden utilizar-

- se eritrocitos ABO compatibles. Además, se aceptan incompatibilidades para el sistema Rh (C y D). No deberá aceptarse incompatibilidad con otros sistemas como Kell, Fy, Jk y S/s.
- 3. Los donantes inmunizados deben portar una tarjeta u otro método apropiado que señale la existencia de anticuerpos en caso de tener que ser transfundidos de emergencia.
- 4. Se recomienda que los donantes tengan menos de 60 años y no trabajen en ocupaciones peligrosas como choferes, operadores de maquinarias pesadas, trabajadores de alturas y pilotos.

#### Esquemas de inmunización

No existe en la literatura un protocolo unánime, se considera efectivo aquel esquema de inmunización que logre la respuesta de anticuerpos en 65-70% de los donantes RhD negativo y que los anticuerpos anti-D se detecten entre los nueve meses de iniciarse la inmunización. Además, que no se detecten anticuerpos contra antígenos de otros sistemas de grupos sanguíneos.11

La Dra. Fernández y colaboradores, en el Banco de Sangre de Santa Clara utilizan el siguiente esquema de inmunización:9

o días: primera dosis: 10 mL del inmunógeno por vía endovenosa.

15 días: segunda dosis: 10 mL del inmunógeno por vía endovenosa.

45 días: tercera dosis: 10 mL del inmunógeno por vía endovenosa.

Cuatro meses: cuarta dosis de 5 mL por vía endovenosa. Dosis de refuerzos cada seis meses: 1 mL por vía subcutánea.

Este equipo considera al donante como respondedor cuando el valor del título de anticuerpos alcanza 1/512.

Cuando no se obtiene esta cifra, le administran una dosis secundaria de 5 ml por vía endovenosa; en el caso del donante que no llega a tener el título de anti-D requerido(1/512), se considera como no respondedor, y se excluye del programa.







### Test de ELISA IgG e IgM

#### **COVIDAR IgG**

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

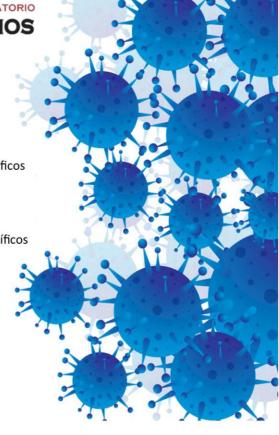
#### **COVIDAR IgM**

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

#### **SEROKIT**

Equipo para recolección, conservación y transporte de muestra

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



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



## СН OnSite® COVID-19 IgG/IgM Rapid Test



#### Características del Producto

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

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

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

La prueba es complementaria a PCR al detectar la respuesta inmune



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

Tel: +54 11 4644-3205/06

Para la dosis de mantenimiento se utiliza 1 ml por vía endovenosa, si fuera necesario.

Asimismo, reporta haber logrado con ese esquema de inmunización una respuesta en más de 90% de los donantes con niveles óptimos de título de anticuerpos anti-D con una frecuencia de cinco dosis de inmunización en un periodo de seis meses. Molé, del Banco de Sangre Provincial de Granma, informa haber tenido éxito con el siguiente esquema de inmunización para la sensibilización de los donantes anti-D en el que utilizó glóbulos rojos lavados O positivo.(11)

1 mL intramuscular + 5 mL endovenoso primer día. 1 mL intramuscular + 5 mL endovenoso 15 días. 1 mL intramuscular + 10 mL endovenoso 15 días. 1 mL intramuscular + 10 mL endovenoso 15 días.

Cuando se alcanzan títulos de anticuerpos 1:512 o superiores cuantificados mediante aglutinación, se inicia el proceso de plasmadonación. A partir de la segunda donación se inicia el periodo de descanso, en el cual se realiza un examen clínico y humoral completo y se administra una inyección de 1 mL intramuscular de mantenimiento.

Genetet y Mannonni expresan haber obtenido buenos resultados con la inyección de 5 mL de inmunógeno (hematíes lavados con fenotipo ccDEE) endovenoso, seguido de dos mL por igual vía a los tres meses. Utilizan una inmunización de refuerzo de 2 mL en dependencia del comportamiento del título. (10) En Cuba la regulación 35-2003 de CECMED establece: «los plasmas específicos serán titulados por un método adecuado y validado, previamente acordado con la industria, la cual definirá la potencia o concentración de anticuerpos requerida para cada plasma específico. El plasma específico se obtendrá mediante la aplicación de esquemas de inmunización aprobados según la regulación vigente sobre inmuniza-ción de donantes de plasma específico». (12)

#### Producción industrial de gammaglobulina anti-D.

Esta inmunoglobulina es preparada a partir del plasma de individuos inmunizados al antígeno D que es enviado a los centros de fraccionamiento industrial.

A éste se le realiza un proceso industrial de fraccionamiento e inactivación viral.

En este proceso se incluye el método de fraccionamiento de Cohn con etanol y un proceso de cromatografía por el cual se obtiene un producto de alta pureza.

El método de Cohn, descrito por Edwin Cohn en Harvard en 1943, distingue hasta cinco «fracciones» en las que se obtienen productos concentrados de FVIII, complejo protrombínico, inmunoglobulinas (fracciones II y III), antitrombina III (fracción IV) y albúmina (fracción V).

Se agregan dos procesos de inactivación viral, el solvente- detergente para remover los virus con cubierta lipídica (VIH, hepatitis B y C) y la nanofiltración para remover otros virus sin cubierta lipídica (parvovirus B19, hepatitis A).13 Esta preparación acarrea dos problemas principales: uno es el del abastecimiento de la materia prima, el plasma hiperinmune sobre todo en la Unión Europea (UE), donde desde hace años se han prohibido los protocolos de inmunización de sujetos sanos «voluntarios» Rh negativo para la obtención de plasma con fines de fraccionamiento, las industrias importan plasma de América del Norte (EUA y Canadá). El segundo problema son los aspectos éticos ligados a la inmunización de sujetos sanos, teóricamente voluntarios.7

## Obtención de inmunoglobulina anti-D a partir de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales, desde su descubrimiento en 1975 por Kohler y Milstein, tienen como ventaja que no necesitan como fuente plasma humano, reducen los costos de manufactura, son productos de alta pureza y no tienen riesgo de transmitir enfermedades, por lo cual no necesitan procedimientos de inactivación de patógenos.

El objetivo de la primera etapa es seleccionar linfocitos B productores de anticuerpos humanos y la segunda es obtener la producción de anticuerpos monoclonales recombinantes anti-D.5 Actualmente, existen cuatro anticuerpos monoclonales anti-D recombinantes que se están investigando en ensayos clínicos de tipo IgG1e IgG(3.4)

#### La inmunoprofilaxis anti-D

En 1900, von Dungern determinó con expe-rimentos en conejos que la inmunización activa provocada por un antígeno determinado puede prevenirse por la administración pasiva de anti-cuerpos específicos contra el antígeno.7 En 1943, Levine observó que los anticuerpos anti-D se desarrollan más frecuentemente en aquellas mujeres que carecen de las aglutininas naturales anti-A y anti-B del sistema ABO. En 1956 se demostró que la incompatibilidad ABO feto materna ejercía una protección frente a la inmunización anti-D gracias a los experimentos realizados por Stern y cols.7

A partir de 1960 dos grupos de investigadores, uno en Liverpool y otro en Nueva York, comenzaron a efectuar trabajos experimentales sobre la prevención de la inmunización anti-D. El grupo inglés basó sus trabajos en los hallazgos anteriores de la protección ABO y la técnica de Kleihauer de elución ácida, descrita en 1957, para distinguir la hemoglobina (Hb) fetal de la del adulto.7

El grupo de Nueva York, en cambio, desarrolló sus trabajos experimentales basados en el reporte de Theobald Smith de 1909, en el que se demuestra que la respuesta inmunitaria frente al toxoide de la difteria podía ser inhibida por un exceso de antitoxina.

En 1960 el Dr. Finn, en un simposio médico en Liverpool, sugirió: It might be possible to destroy any fetal red cell found in their maternal circulation



following delivery by means of a suitable antibody. If successful, this would prevent the development of erythroblastosis, so mimicking natural protection afforded by ABO incompatibility. (7)

El primer trabajo científico fue realizado por Stern y colaboradores en 1961, en el cual a 16 hombres voluntarios ORhD negativo se les inyectó repetidamente eritrocitos O Rh D positivo sensibilizados con suero anti-D. Ninguno de los 16 hombres se inmunizó, mientras que en subsecuentes inyecciones de eritrocitos no sensibilizados en 10 hombres produjo la inmunización anti-D en cinco hombres después de la segunda invección.7 Finn y su equipo, también en 1961, determinaron la incidencia y cantidad de eritrocitos fetales en la circulaciónde 256 madres Rh negativo. Los glóbulos rojos fetales se encontraron en 30 muestras (11.7%), y en cuatro (1.6%) el volumen de la hemorragia feto-materna fue superior a 5 mL. En la misma publicación, Finn y colaboradores inyectaron a hombres voluntarios Rh negativo con eritrocitos Rh positivo. (7)

La subsecuente administración intravenosa de suero anti-D que contiene inmunoglobulinas M y G acelera la depuración de los eritrocitos Rh positivo, por lo que concluyen que una manera de prevenir la inmunización anti-D en madres ABO compatibles puede ser mediante la rápida destrucción de los glóbulos rojos fetales inyectando suero anti-D, lo cual produce una rápida depuración, similar a la que se da cuando existe incompatibilidad ABO.7

En 1963 Clarke y colaboradores, del grupo de Liverpool, realizaron tres series de experimentos donde hombres voluntarios Rh negativo fueron inyectados con eritrocitos Rh positivo.7

En el primer experimento, 30 minutos después de la inyección de los eritrocitos, a la mitad de los hombres se les administró plasma que contenía anticuerpos anti-D del tipo IgM, lo cual tendría un efecto de protección similar a los anticuerpos ABO naturales que son también IgM. En el segundo experimento la mitad de los hombres voluntarios fue inyectada con 30-50 mL de plasma que contenía anticuerpos anti-D del tipo IgG.

Ocho de 13 hombres tratados con anti-D IgM desarrollaron inmunización (54%), mientras que sólo uno de 11 no tratados (9%) se inmunizó, por lo que concluyeron que los anticuerpos anti-D completos (IgM) no sólo no previenen la inmunización anti-D, sino que parecen estimularla. En el segundo experimento, sólo tres de 21 hombres tratados con IgG anti-D (14%) y 11 de los 21 no tratados (54%) desarrollaron inmunización, lo cual sugiere una protección mediante anticuerpos incompletos (IgG).

En el tercer trabajo se demostró que los eritrocitos sensibilizados con anticuerpos IgG desaparecían más rápido de la circulación.

En 1968 la Food and Drugs Administration (FDA) en EUA aprobó la primera preparación comercial de inmunoglobulina anti-D, RhoGam de Ortho Clinical Diagnostics.7

En 1971, Pollack y su equipo establecieron la relación de la cantidad de inmunoglobulina anti-D (Ig RhD) necesaria para neutralizar un volumen determinado de eritrocitos fetales: 20 microgramos ( $\mu$ g) de IgRhD por ml de eritrocitos o 10  $\mu$ g por mL de sangre fetal.

Finalmente, la primera profilaxis RhD antenatal durante la gestación fue realizada en Manitoba, Canadá en 1968. En la fase inicial 300 µg de Ig RhD eran administrados a las 34 semanas de gestación. Luego se cambió el protocolo y se administró una dosis a las 28 semanas y otra similar a las 34 semanas. Por último, la profilaxis antenatal se redujo a una sola dosis a las 28 semanas de gestación y una segunda IgRhD se administraba postparto si el recién nacido era Rh positivo.7

#### Mecanismo de acción

La inmunoglobulina RhD (IgRhD) es un hemoderivado producido a partir del fraccionamiento industrial de plasmas de individuos aloinmunizados en el que predomina el anticuerpo anti-D de la clase inmunoglobulina G (IgG). (14,15)

Una dosis de 300 µg de anti-D es suficiente para contrarrestar los efectos inmunizantes de 15

mL de eritrocitos Rh D positivo, o aproximadamente un total de 30 mL de sangre (efecto dosis dependiente).15,16

Este efecto protector de la IgG anti-D en los individuos D negativo expuestos a células D positivo probablemente resulta de la interferencia con el reconocimiento antigénico en la fase de inducción de la inmunización. La IgRhD en la circulación materna se une a los glóbulos rojos fetales (GRF) Rh D positivo y éstos son secuestrados en el bazo. Básicamente, las funciones de este órgano del sistema inmunitario son:7

- 1. Retirar células sanguíneas senescentes y microorganismos extraños por filtración.
- 2. Desarrollar la respuesta inmunitaria frente a antígenos foráneos.

Estas actividades están anatómicamente

separadas, una se cumple en la pulpa roja y otra en la pulpa blanca.

La rápida desaparición de los GRF sensibilizados de forma pasiva en la pulpa roja evitaría el contacto del antígeno D con las células inmunocompetentes de la pulpa blanca donde se produce la respuesta inmunitaria. Por ello, la inmunoprofilaxis con IgRhD no es efectiva una vez que se ha iniciado la respuesta inmunitaria. A los 13 días de la administración de 1 mL de eritrocitos RhD positivo la infusión de 100 µg de IgRhD neutraliza la inmunizaciónen 50% de los casos. (7)

Se desconoce el mecanismo por el cual la inmunoglobulina anti-D suprime la inmunización a Rh (D) positivo. Sin embargo, la supresión puede relacionarse con la eliminación de los eritrocitos en la circulación antes de alcanzar los sitios inmunocompetentes. También podría tratarse de un

# DENGUE - ZIKA - CHIKUNGUNYA



#### **DENGUE**

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

#### ZIKA

ZIKV Detect™ 2.0 IgM Capture ELISA, placa x96

#### **CHIKUNGUNYA**

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





### OnSite® Dengue Ag Rapid Test

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



mecanismo más complejo que involucraría el reconocimiento del antígeno extraño y la presentación del antígeno por las células apropiadas en los sitios específicos en presencia o ausencia de anticuerpos. (15,16)

Las inmunoglobulinas disminuyen el paso transplacentario de anticuerpos y/o bloquean los receptores Fc del sistema reticuloendotelial fetal, disminuyendo así el grado de fagocitosis de los hematíes fetales. (17)

El producto se une a las moléculas del antígeno RHO (D) de eritrocitos Rh positivo. Estos antígenos son enmascarados y reconocidos por el sistema inmunitario como extraños, lo que previene la sensibilización e induce la opsonización del eritrocito cargado de anticuerpos. (15) Donoso plantea tres hipótesis para tratar de explicar el mecanismo de acción de la inmunoglobulina anti-D (16)

- 1. Protección dada por el bloqueo de los sitios antigénicos del eritrocito fetal por la Ig anti-D, evitando de este modo que dichos antígenos se pongan en contacto con las células inmunocompetentes.
- 2. La gammaglobulina anti-D al unirse a los sitios antigénicos del eritrocito fetal producirá una desviación de las células hacia sitios donde hay células con poca o ninguna capacidad de formar anticuerpos como sería el hígado.
- 3. Mecanismo de inhibición central del sistema Ag-Ac, en este caso, la acción protectora del anti-D pasiva es en las células, mismas que forman Ac y la producción de Ac inmunitarios se impide a través de un mecanismo de retroalimentación.

Como el mecanismo de profilaxis es mediante laadministración pasiva de anticuerpos, no es una vacuna y tiene un efecto temporal, por lo cual debe repetirse la dosis en cada acto inmunizante. La IgRhD adecuadamente preparada mediante doble inactivación viral, como otras preparaciones de inmunoglobulinas, es un hemoderivado seguro que tiene un escaso riesgo de transmisión viral. Cada microgramo (µg) equivale a cinco

unidades internacionales (UI). (15)

#### Usos de la inmunoglobulina anti-D

Cuando una sustancia extraña (antígeno) entra en contacto con el sistema inmunitario de un individuo, generalmente se produce una respuesta inmunitaria, ya sea mediada por células (inmunidad celular) o por anticuerpos (inmunidad humoral). Cuando la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos es producida por antígenos de individuos de la misma especie se denomina aloinmunización.

En el hombre, esto ocurre usualmente ante transfusiones de hemocomponentes, compartir jeringas en la drogadicción intravenosa, gestaciones y/o trasplante de órganos y tejidos. Cuando la mujer embarazada carece de los antígenos que el feto posee en sus glóbulos rojos y éstos penetran en la circulación materna, puede producirse una respuesta inmunitaria. La enfermedad hemolítica perinatal (EHP) es una patología típicamente producida por una reacción de hipersensibilidad tipo II mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular. (7)

La formación de las células sanguíneas en el embrión humano comienza en la tercera semana de gestación y el antígeno D del sistema Rh ha sido demostrado en la membrana eritrocitaria a partir del día 38. Se han encontrado eritrocitos fetales en la circulación materna en los abortos espontáneos o provocados en el curso del primer trimestre, por lo que existe riesgo de inmunización. La dosis mínima para producir una inmunización primaria sería de 0.01 a 0.03 mL de glóbulos rojos fetales, lo que equivale a un eritrocito fetal cada 100.000 maternos. (7)

En la práctica, el volumen de sangrado de una hemorragia fetomaterna (HFM) es variable, siendo en 99.5% de los casos menor de 15 mL. Sin embargo, un tercio de los individuos de la especie humana no responde a la estimulación antigénica (tolerancia inmunológica), es decir, no forman anticuerpos a pesar de entrar en contacto con el antígeno. Este carácter estaría regulado genéticamente por los genes de respuesta inmunitaria.



A su vez, la incompatibilidad en el sistema ABO entre madre y feto disminuye el riesgo de aloinmunización y aproximadamente un tercio de las mujeres RhD negativo tendrá fetos también RhD negativo. Por lo tanto, el riesgo de inmunización anti-D por embarazo es de alrededor de 15%. (7)

Si los anticuerpos maternos corresponden a la clase inmunoglobulina G (IgG) cruzan la placenta hacia el feto frecuentemente en embarazos subsiguientes, y se produce una reacción antígeno-anticuerpo in vivo cuando las células fetales poseen el antígeno correspondiente. Se dice entonces que la madre está aloinmunizada a antígenos de glóbulos rojos humanos y que los eritrocitos fetales se encuentran sensibilizados, pues tienen el anticuerpo unido al antígeno presente en su membrana celular. (15,16)

Estos glóbulos rojos sensibilizados con la IgG son retirados de la circulación fetal por los macrófagos del sistema retículo endotelial, principalmente en el bazo, que tienen receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina o C3b del complemento, produciéndose una hemólisis extravascular. (7,16)

Los anticuerpos de la clase IgG (monómeros) cuando se unen al antígeno de la membrana de los eritrocitos no producen aglutinación, dado que la distancia entre los dos fragmentos Fab (sitios de unión al antígeno) del anticuerpo no alcanzan a cubrir la distancia intercelular (50-100 Ao) entre dos glóbulos rojos determinada por el potencial zeta. En el caso de las moléculas de IgM (pentámeros) más grandes se produce aglutinación directa. (7)

Para detectar la presencia del anticuerpo IgG por la técnica de aglutinación es necesario utilizar el suero de Coombs,18 procedimiento descrito en 1945 por Coombs, veterinario que inyectó a un conejo inmunoglobulinas humanas produciendo en el animal una respuesta inmunitariahumoral. Dado que la fracción Fc de la IgG humana es la fracción antigénica de la molécula, los fragmentos Fab del anticuerpo del conejo (antiglobulina humana) se unen a los Fc de la IgG

unida a los eritrocitos formando un puente y haciendo visible su presencia mediante la aglutinación de los glóbulos rojos.

La magnitud de la aglutinación suele ser proporcional a la cantidad de IgG fijada. (5,7)

#### Inmunoprofilaxis antes del parto

La IgRhD debe administrarse a una mujer RhD negativo con pruebas para anticuerpos anti-D negativo, luego de cualquier acontecimiento obstétrico capaz de permitir el ingreso de células fetales a la circulación materna: el aborto espontáneo o terapéutico, el embarazo ectópico, la amniocentesis, la extracción de muestras de vellosidades coriónicas, la cordocentesis, la hemorragia anteparto o la muerte fetal entre otros. (2,7,19-21)

Si cualquiera de estas posibilidades ocurre antes de las 13 semanas de gestación, una dosis de 50 µg de IgRhD es adecuada para proteger contra el pequeño volumen HFM durante el primer trimestre. Desde las 13 semanas en adelante hasta el término se debe dar una dosis de IgRhD de 250-300 µg intramuscular o 120 µg intravenosa. (2,7)

Se administra también IgRhD antes del parto entre las 28 y 32 semanas de gestación, dado que de las mujeres que desarrollan anticuerpos anti-D durante el embarazo, 92% lo hacen a esta edad gestacional. (7,21)

Las mujeres RhD negativo aloinmunizadas, pero con anticuerpos diferentes al D (por ejemplo, anti-c, anti-e, anti-C, anti-E, anti-Kell) son candidatas a la administración de IgRhD para evitar que se agregue un anticuerpo anti-D.(1,7)

No se debe administrar IgRhD a las mujeres embarazadas RhD positivo, D débil, ni a las que ya están aloinmunizadas.(7)

#### Inmunoprofilaxis postparto

La sangre de cordón de recién nacidos de madres D negativo se debe someter a pruebas para grupo sanguíneo ABO, RhD y la prueba de Coombs directa (CD). Una mujer RhD negativo cuyo recién nacido es RhD negativo no debe recibir IgRhD. En caso de que el recién nacido sea RhD positivo o Du con CD negativa, la madre debe recibir una dosis de 300 μg de IgRhD intramuscular o 120 μg intravenosa lo antes posible dentro de las 72 horas posteriores al parto. Si pasan más horas es mejor hacer la inmunoprofilaxis que no hacerla. En algunos casos ha sido efectiva aún administrada hasta 13 días después del parto. (7,19,21)

Una mujer embarazada Rh negativo con prueba de Coombs indirecta negativa (CI) puede tener también un RN con CD positiva debido a un conflicto ABO, por lo cual debe recibir inmunoglobulina anti-D postparto. Una mujer embarazada Rh negativo con CI positiva por un anticuerpo diferente al D (anti-C, anti-e, anti-Kell) puede tener un RN RhD positivo con CD positiva o negativa.

En ambos casos debe recibir inmunoprofilaxis anti-D postparto. Un RN Rh D positivo puede tener una CD positiva porque la madre Rh D negativo también presenta una CD positiva por autoanticuerpos (casi siempre antifosfolípidos) que pasan la placenta. En estos casos también debe realizarse inmunoprofilaxis cuando el RN es Rh D positivo.

En Uruguay se utiliza una preparación intravenosa de anti-D para la supresión de la inmunización anti-D. Se recomienda una dosis de 120 µg (600 UI) de IgRhD intravenosa dentro de las 72 posteriores al parto, dado que con la administración intravenosa se alcanza una concentración plasmática de IgRhD 2.5 veces superior y más precozmente que la intramuscular. La administración intravenosa tiene como ventajas que se necesita menos dosis, es de acción más rápida, no depende de la superficie corporal y es menos costosa.

Administrar una dosis de 120 µg intramuscular antenatal y otra igual postparto tiene un costo promedio similar al suministro de una sola dosis intramuscular postparto de 300 µg.(7)

No existe un criterio universal para la inmunoprofilaxis anti-D. La dosis de inmunoglobulina anti-D a administrar, así como las pruebas para determinar el volumen de la hemorragia fetomaterna varían de un país a otro. (7,21,22)

Transfusiones incompatibles de eritrocitos en pacientes Rh (D) negativoLa dosis recomendada es de 20  $\mu g$  (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 mL de sangre Rh (D) positivo transfundida o por 1 mL de concentrado de eritrocitos.

Se deben realizar pruebas de seguimiento para detectar los eritrocitos Rh (D) positivo cada 48 horas y administrar inmunoglobulina anti-D adicional hasta que los eritrocitos Rh (D) positivo hayan sido eliminados de la circulación.

Una dosis máxima de 3,000 µg (15.000 UI) es suficiente incluso si más de 300 mL de sangre Rh (D) positivo o 150 mL de concentrado de eritrocitos fueran transfundidos.7,21

#### **Consideraciones finales**

La obtención de la gammaglobulina anti-D relaciona todas las actividades de la cadena transfusional desde la promoción, reclutamiento y selección de donantes hasta la vigilancia de efectos adversos después del uso del producto.

A pesar de la importancia que posee el uso de este hemoderivado en la prevención de la EHFRN y en las transfusiones incompatibles, su disponibilidad y cobertura para la asistencia sanitaria no ha alcanzado la magnitud que requiere.

Varios factores inciden sobre este aspecto, la falta de criterio unificado para los esquemas de inmunización que se aplican a los donantes, la necesidad de reclutar y fidelizar donantes voluntarios, aspectos éticos y económicos, entre otros elementos logísticos.

La obtención de inmunoglobulina anti-D mediante el uso de anticuerpos monoclonales resulta ventajosa y promisoria, pero aún no es técnicamente posible su producción.

#### >>> REFERENCIAS

- 1. Ballester Santovenia JM, Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández AA, Macías Abraham C. ABC en medicina transfusional. Guías clínicas. Cuba 2da ed. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología; 2016.
- 2. Lambertino MJ, Villegas GS. Aloinmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. Ginecol Obstet Mex 2014; 82: 744-754. [citado 13 febrero 2019] Disponible en:

http://www.femecog.org.mx.

- 3. Vázquez M, Castillo D, Pávez Y, Maldonado M, Mena A. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter Ciudad de la Habana. 2015 [citado 14 marzo 2019]: 31 (2): Disponible en:
- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext& pid=So864-02892015000200007.
- 4. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 11th ed. London: Blackwell Scientific Publications; 2009.
- 5. Barrera, MF. Incompatibilidades sanguíneas materno-fetales en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del hospital José María Velasco Ibarra. Enero-Junio 2010. 2014. [Citado 14 marzo 2019] Disponible en:

http://dspace.espoch.edu.ec/handle/12345-6789/3444.

6. Hernández M, Iglesias T, Abascal H. Isoinmuni-zación ABO en recién nacidos en Pinar del Río. 2017 [citado 13 marzo 2019]: 21 (4): Disponible en:

http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3152/html.

- 7. Decaro J. Prevención de la inmunización anti-RhD en la gestación y transfusión de hemo-componentes. Arch gin obstet. 2009; 47 (1-3): 18-29. [Citado 13 marzo 2019] Disponible en:
- 8. Colectivo de Autores. Manual técnico. El sistema Rh. P 389-410.17ma edición. 2008.
- 9. Fernández I, Moreno R, Olivera D. Propuesta de inmunización para donantes de plasmaféresis anti-D. Rev Medicentro. 2012; 16 (2):
- 10. Genetet B, Mannoni P. Donación de sangre. Extracción y organización. En: Genetet B, Mannoni P. La transfusión. La Habana: Científico-Técnica; 1984.
- 11. Molé JR et al. Programa de plasmaféresis productiva e inmunización de donantes anti-D en Manzanillo. Multimed 1997; [citado 14 marzo 2019]:1(3). Disponible en:

http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/1997/V1-3/8.html.

12. Ministerio de Salud Pública. Regulación 35-2003. Requisitos del plasma humano como materia prima farmacéutica. CECMED. [Citado 18 enero 2019] Disponible en:

http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg 35-03.pdf.

13. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. World Health Organization. WHO Technical Report Series No 941, 2007. [Cited 14 March 2019] Available in:

https://www.who.int/biologi-cals/publicatio-ns/ECBS%202005%20Annex%204%20Human%20Plasma%20Fractionation.pdf.

14. Cabrera L, Vega, MC. Implementación de metodología para la producción de Inmunoglo-bulinas específicas en la ESPH "Adalberto Pesant" y desarrollo de estrategias para garantizar el suministro adecuado de plasma hiperinmune. 2013 [Citado 18 enero 2019] Disponible en:

https://www.researchgate.net.

15. Rhophylac. Ficha técnica. CSL BehringGmbH. 2015 [Citado 18 enero 2019] Disponible en:

https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2015/11/5/92976.pdf.

- 16. Albuja D. Frecuencia de eritroblastosis en recién nacidos que presentan hiperbilirrubinemia en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora de Quito, 2015. Disertación de grado. [Citado 14 marzo 2019] Disponible en: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13289/.
- 17. Ugarte L, Cuadra M, Lete I, Lapuente O, González J. Enfermedad hemolítica perinatal causada por anticuerpos anti-M y tratada con Inmunoglobulinas intravenosas fetales. Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2015; [Citado 13 marzo 2019]: 58 (7): 327-329. Disponible

http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2015.02.012.

- 18. Vizueta C, López B, Balon J, Zambrano R. Incompatibilidad Rh en el embarazo. Dom Cien. ISSN: 2477-8818, pp. 32-46. 2017 [Citado 13 marzo 2019]; 3 (4): Disponible en: https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index.
- 19. Donoso E. Uso de la inmunoglobulina anti-D en la prevención de la isoinmunización Rh. [Citado 13 febrero 2019] Disponible en: http://www.arsme-dica.cl/index.php/MED/about/ submissions#authorGuidelines.
- 20. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. 2015 [Cited 14 March 2019]. Available in: https://www.cochrane.org/ CD000-020/PREG\_anti-d-administration-pregnancy-pre-ventingrhesus-alloimmunisation.
- 21. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [Citado 13 marzo 2019]. Disponible en: http://im-ss.gob.mx/profesionales-salud/gpc.
- 22. Inmunoglobulina anti-RhO. Formulario Nacio-nal de Medicamentos. Cuba. 2018. [Citado 18 enero 2019] Disponible en: http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=381.

# **BUSCA NUEVOS CLIENTES** POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

undamer

pandemia hasta la actua stico molecular para SAF letección de genes codi: icos. En la siguiente revis

as y sus fundamentos.

; Gómez Nidia Noemí

Licenciatura en Bioquí-

ad Nacional de San Luis

orfofisiología, Facultad de

y Farmacia. Universidad

(UNSL). IMIBIO-SL (CONI-

ca Biológica. Curso: Técnicas adas al diagnóstico bioquímico.

agmail.com

E-mail:s

Introdu

disponil

para SA investiga

a través

Cochran

páginas

## PARA MÁS INFO

261 681-6777

ventas@revistabioanalisis.com

www.revistabioanalisis.com

Revista

Dianálisis

www.revistabioanalisis.com



# Una solución para la gestión de inventarios, adaptable a sus necesidades

>>> Roche Inventory Solutions (RIS) es una solución que permite mantener a su laboratorio informado acerca de su inventario, llevando un control fehaciente del mismo, ahorrando así tiempo y dinero.

>>> El cambio de la gestión de inventario del lápiz y papel a un sistema de captura automatizado proporciona beneficios inmediatos: se reduce la cantidad de tiempo invertido por los técnicos de laboratorio en los pedidos y la conciliación de inventario así como también la búsqueda de reactivos y suministros, al igual que la probabilidad de errores humanos. RIS es una solución que está diseñada para proporcionar soporte personalizado y ayuda a aliviar obstáculos y racionalizar todos los aspectos de la gestión de inventario.

Este software ofrece una gestión confiable y rentable que prioriza la facilidad de uso y está impulsada por la tecnología de código de barras estándar de la industria. Le permitirá tomar decisiones confiables anticipándose a las necesidades del laboratorio, reduciendo drásticamente el riesgo de desabastecimientos y la necesidad de pedidos urgentes que tienen un mayor costo. Del mismo modo, se puede evitar el exceso de existencias y los gastos asociados con el almacenamiento y vencimiento del excedente de productos.

#### Roche Inventory Solutions lo ayudará a:

- Eliminar el tiempo de seguimiento manual.
- Reducir la necesidad de recuentos de stock manuales frecuentes y tediosos.
- Asegurarse de que los usuarios cumplan con sus acuerdos de nivel de servicio y entreguen los resultados a tiempo.
- Permitir a los gerentes de laboratorio la supervisión continua de los niveles de stock: dado que proporciona un registro de auditoría completo e

información sobre quién utiliza qué producto y cuándo.

- Ofrece una amplia supervisión de los factores clave de costos.
- Automatizar los procesos de pedido, a través de la integración con los sistemas en el laboratorio y en toda la organización.
- Ahorrar costos en el transporte y la eliminación de desechos.

#### RIS está compuesto de dos elementos clave: la plataforma y el escáner

El escáner de código de barras portátil y simple es la herramienta principal para los técnicos de laboratorio.Los productos se escanean a su llegada con el dispositivo portátil, se agregan automáticamente al inventario del laboratorio y se les asigna una ubicación modificable y definida por el usuario. El escáner de código de barras también se utiliza para escanear productos al retirarlos del almacenamiento o al transferirlos a una ubicación diferente. Una vez que se han escaneado los productos entrantes, el sistema puede proporcionar información potente y útil sobre el estado del inventario. Las alertas conjugables aseguran que los técnicos seleccionan los productos según la fecha de caducidad, optimizando el uso y evitando el desperdicio.

#### Plataforma en la nube

La plataforma se encuentra basada en la nube y lista para navegar, a la cual se puede acceder a través de un computador de escritorio o Tablet y permite a los administradores del laboratorio supervisar el estado de todo su inventario en tiempo real, brindando total transparencia en un controlador de costos principal, y ofrece una variedad de perspectivas distintas dependiendo de las necesidades del usuario.

El inventario se puede agrupar visualmente según un rango de parámetros (por ejemplo, proveedor, fecha de vencimiento, estado del pedido, ubicación), con la opción de crear informes personalizados de movimiento o consumo y realizar análisis posteriores más profundos.

En Roche nos comprometemos a brindar al personal del laboratorio soluciones simples, confiables y efectivas. RIS proporciona a los laboratorios las herramientas que necesitan para optimizar los procesos de la cadena de suministro. La solución comprende y responde a las necesidades del mundo real, se integra fácilmente a los entornos existentes y ayuda a los laboratorios de todas las formas y tamaños a cumplir sus objetivos.



Productos Roche S.A.Q.e I. Rawson 3150, Ricardo Rojas. Tigre. Buenos Aires.

www.roche.com.ar argentina.diagnostics@roche.com



Roche Argentina



## Importante ensayo de laboratorio de Siemens Healthineers para diagnosticar a tiempo un ataque cardíaco

>>> En el Día Mundial del Corazón la compañía Siemens Healthineers continúa concientizando sobre la importancia de los diagnósticos tempranos para prevenir cardiopatías. Según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo.

Personas morirán como consecuencia de una enfermedad cardiovascular, sobre todo por patologías del corazón. Siemens Healthineers ofrece al mercado de la salud una solución integral en el diagnóstico de las enfermedades cardíacas, destacando la Troponina I de alta sensibilidad y otros biomarcadores como Péptidos Natriuréticos.

El ensayo in vitro de Troponina I de alta sensibilidad (TNIH) fue diseñado para ayudar en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM) a través de la determinación cuantitativa de troponina I cardíaca en el suero y plasma sanguíneo. La Troponina I de alta sensibilidad juega un papel esencial para diagnosticar a tiempo el infarto agudo de miocardio. Estos episodios suponen un

riesgo para la vida si no se tratan lo antes posible ya que, cuando el flujo sanguíneo se obstruye, el músculo cardíaco empieza a morir entre 30 y 60 minutos después.

La presencia de troponina cardíaca es específica de la necrosis del músculo cardíaco. Por este motivo, la detección del nivel de troponina I circulante en sangre es el test de referencia para ayudar al diagnóstico del IAM en pacientes que entran por la puerta de urgencias con síntomas de dolor torácico. La detección rápida y correcta de este marcador ayuda a los profesionales de la salud a confirmar o descartar el infarto, brindando tranquilidad al paciente y evitando internaciones innecesarias.

"Al día de hoy se ha acumulado una

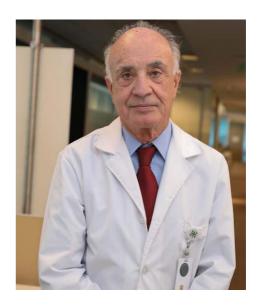
enorme experiencia científica y clínica con respecto al uso de la Troponina I de alta sensibilidad y las consideramos el marcador de elección para reconocer o descartar una necrosis miocárdica, al punto tal que los viejos métodos se desaconsejan porque la ventaja de estas nuevas troponinas es su gran sensibilidad" expresa el Dr. Oscar Bazzino, miembro del Servicio de Cardiología del Hospital Italiano.

En comparación con los análisis tradicionales, el ensayo de Troponina I de alta sensibilidad (TNIH) de Siemens Healthineers es capaz de detectar niveles muy bajos de troponina I y pequeños cambios en los niveles de troponina I que presenta el paciente, lo cual puede ser indicativo de la detección temprana de infarto agudo de miocardio.

Este diseño proporciona a los clínicos mayor confianza en los resultados de los pacientes, sobre todo en el rango de detección bajo ya que cuantifica cambios leves y críticos en los valores de troponina I. Esta precisión es importante porque permite minimizar variaciones analíticas que pueden confundir la evaluación clínica. Con estos datos, los especialistas pueden diagnosticar y tratar de manera más rápida a los pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio, en tan sólo de una hora.

El ensayo TNIH sigue las recomendaciones y guías clínicas actuales de la Sociedad Europea de Cardiología. El ensayo TNIH está disponible para los sistemas Atellica Solution, ADVIA Centaur XPT, ADVIA Centaur XP y Dimension EXL 200 de Siemens Healthineers.

"La Troponina I de alta sensibilidad permite mayor evidencia diagnóstica ya que detecta niveles bajos de troponina en etapas más tempranas, aportando mayor sensibilidad y precocidad para el diagnóstico de IAM. Esto proporciona a los profesionales de la salud mayor confianza en el diagnóstico y seguimiento de sus pacientes" afirma Miriam Garavano, Bioquímica y Especialista de Marketing de Siemens Healthineers.



Dr. Oscar Bazzino

Más información en: siemens-healthineers.com/ar/



# FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del

Litoral) E-mail:

formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar

Web: www.fbcb.unl.edu.ar

Líquidos de punción: Laboratorio Bioquímico-clínico

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del

Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina Tel: 54-342-4575216 int. 122

E-mail:

formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar

Web: www.fbcb.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del

Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

E-mail:

formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar Web: www.fbcb.unl.edu.ar/app/cursos

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del

Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbcb.unl.edu.ar Web: www.fbcb.unl.edu.ar/app/cursos

Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La

Rioja

Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

Temas de Perinatología

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la

Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

Laboratorio de Urgencias – Pautas de Gestión

Gestion

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

Atención Bioquímica: el Nuevo Ejercicio Profesional

Fecha: Octubre 2020 Modalidad:Online

Organiza UBA (Universidad de Buenos

Aires)

Email: posgrado@ffyb.uba.ar

Primeras Jornadas ABA COVID-19

Fecha: 14 de octubre Modalidad: Online Organiza: ABA

Web: https://abaonline.org.ar/formulario-

de-pre-inscripcion

BioArgentina2020 Charla: Mayor desafío actual de la biotecnología

Fecha: 5 y 6 de noviembre

**Modalidad: Virtual** 

Organiza: la Cámara Argentina de Biotecno-

logía

Web: www.bioargentina.com.ar

Curso en línea: Diagnóstico microbiológico de vias respiratorias altas y bajas

Fecha: 23, 24 y 25 de octubre

**Modalidad: Virtual** 

Organizado: Colegio de Profesionistas del Laboratorio Clínico del Estado de México

Web: eventos.coplacem.com

Curso online Inmunohematología: desde la teoría a la práctica

Fecha: 5 de octubre Modalidad: Virtual

Organiza: Fundición Hemocentro

web: www.hemocentro.org

Email: aulademedicina@gmail.com

Inscripción:

www.hemocentro.org/inmunohematolo

gia

>>> PRESENCIALES NACIONALES

ExpoMedical 2020

Fecha: 2021

Lugar: El predio de exposiciones Centro Costa Salguero está ubicado en el barrio de Palermo de la Ciudad de Buenos Aires Modalidad: REPROGRAMADO 2021

Email: info@expomedical.com.ar

Tel: 4791-8001

Web: expomedical.com.ar

XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA

Fecha: 2021

Lugar: La Rioja

Modalidad: REPROGRAMADO 2021

Web: www.jornadasbioquimicasnoa.org

E-mail:

jornadasbioqNOA2020@gmail.com

CALILAB 2020

Fecha: 2021

Lugar: Mar del Plata - Bs As

**Modalidad: REPROGRAMADA 2021** 

Web: www.calilab.fba.org.ar

>>> INTERNACIONALES

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

# **BIOAGENDA // EMPRESAS**

#### >>> AADEE S.A.

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

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

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

#### >>> Avan

Padre M. Ashkar N°688 - (CP 1672) Gral San Martin, Bs As - Argentina Tel: (54 11) 47542168 rot - Wpp: +54 911 6228 4796 Web: www.avan.com.ar - info@avan.com.ar

#### >>> Becton Dickinson Argentina S.R.L.

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

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

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

#### >>> BIOARS S.A.

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

#### >>> Biocientífica S.A.

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

#### >>> Biodiagnostico S.A.

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

#### >>> Cromoion SRL

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

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

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

#### >>> ETC Internacional S.A.

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

#### >>> Gematec S.R.L.

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

#### >>> Genetrics S.A. - NextLAB

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

#### >>> GLYM SOFTWARE S.R.L

Piedras 519 - 8- A, Capital Federal, República Argentina

Tel: Capital: +54 (011) 43314512 -- Mendoza + 54 (261) 4762331 - Córdoba +54 (351) 5685715 - Bahia Blanca + 54 (291) 4851101 administracion@glyms.com

#### >>> JS Medicina Electrónica SRL

Bolivia 460 (1603) Villa Martelli, Buenos Aires

Tel: 4709-7707 4709-7677 4709-1131 Fax: 4709-7707 info@jsweb.com.ar www.jsweb.com.ar

#### >>> IACA LABORATORIOS

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

#### >>> Laboratorio de Medicina

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

#### >>> Laboratorio Bacon

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

#### >>> MANLAB

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

#### >>> Meganalizar

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

#### >>> Montebio S.R.L.

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

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

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

#### >>> Siemens Healthineers

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

#### >>> Stamboulian Laboratorio

Twitter: @SiemensHealthES

Av. Scalabrini Ortiz 676 (1414) Ciudad Autónoma de Buenos Aires Tel: (54 11) 4858-7000 laboratorio@stamboulian.com.ar www.stamboulian.com.ar >>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

#### **Autoinmunidad**

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

#### Bacteriología

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

**ONYVA SRL** 

#### Biología Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Biología Molecular

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

**Siemens Healtcare** 

Tecnolab s.a.

**Cromoion SRL** 

#### Birología

**B.G Analizadores S.A** 

#### Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**B.G Analizadores S.A** 

#### Clínica General

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Siemens Healtcare** 

**Cromoion SRL** 

#### **Cultivo Celular**

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

ETC Internacional S.A.

#### Endocrinología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biodiagnóstico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

**ONYVA SRL** 

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Siemens Healtcare** 

**Cromoion SRL** 

#### Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### Gas en sangre y electrolitos

**B.G Analizadores S.A** 

#### Hematología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

**ONYVA SRL** 

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Siemens Healtcare** 

Tecnolab s.a.

#### Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

**B.G Analizadores S.A** 

**Cromoion SRL** 

#### Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

**ONYVA SRL** 

**Roche Diagnostics Argentina** 

Siemens Healtcare

Tecnolab s.a.

**Cromoion SRL** 

#### **Marcadores Neoplásicos**

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

**Siemens Healtcare** 

Tecnolab s.a.

Cromoion SRL

#### Micología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

**ONYVA SRL** 

**Cromoion SRL** 

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

**Cromoion SRL** 

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

**ONYVA SRL** 

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Siemens Healtcare** 

Tecnolab s.a.

**Cromoion SRL** 

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

**Agitadores** 

**BIOARS S.A.** 

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

**Laboratorios Bacon** 

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Autoanalizadores** 

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

**B.G Analizadores S.A** 

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

**Roche Diagnostics Argentina** 

Siemens Healtcare

**Balanzas** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Centrífugas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Citómetros

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

**Cromatógrafos** 

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

**BIOARS S.A.** 

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

**ECLIA** 

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Espectrofotómetros** 

**BIOARS S.A.** 

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

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

**B.G Analizadores S.A** 

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

**Roche Diagnostics Argentina** 

**Siemens Healtcare** 

**Insumos para Laboratorios** 

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

**Avan Tecnologias IVD** 

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

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

MANLAB

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

Bioquímica)

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina

(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

**MANLAB** 

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

Stamboulian Laboratorio

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

### Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

#### **MANLAB**

Meganalizar

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

### Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

#### IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina (acreditado bajo Norma ISO 15.189)

#### **MANLAB**

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

#### **MANLAB**

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

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

#### Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

#### **MANLAB**

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

#### Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A. Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healtcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

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

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

#### **Material para Electroforesis**

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

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

#### **MEIA**

Abbott Laboratories Argentina S.A.

#### Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**B.G Analizadores S.A** 

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### **Genómica** - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

#### Quimioliminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

**Siemens Healtcare** 

Tecnolab s.a.

#### Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**B.G Analizadores S.A** 

**BIOARS S.A.** 

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

**Roche Diagnostics Argentina** 

Siemens Healtcare

Tecnolab s.a. Cromoion SRL

#### **RIA-IRMA**

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

#### Servicio Técnico

**Abbott Rapid Diagnostics** 

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

#### **Software**

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BIOARS S.A.** 

Diagnos Med S.R.L.

**Genetrics S.A. - NextLAB** 

**Termocicladores** 

Biodiagnostico S.A.

**Roche Diagnostics Argentina** 

**GLYM SOFTWARE S.R.L** 

**Avan Tecnologias IVD** 

#### Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Abbott Rapid Diagnostics** 

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

**BG.** Analizadores S.A

**BIOARS S.A.** 

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

**Siemens Healtcare** 

Cromoion SRL





# DISFRUTÁ NUESTROS EJEMPLARES DESDE CUALQUIER PLATAFORMA DIGITAL

Luego de realizar pruebas pilotos con iversos métodos para obtener muestras de aliva, el que resultó más sencillo, higiénico, idoloro y confiable fue el reportado por E. lorelius et al. (20) que consistió en dos torundas e algodón (hisopos) unidos, que se pasaban por boca del lactante durante un minuto, con la ispección previa minuciosa de eventuales restos e leche prosiones. Las muestras fueron nvia ediatamente al Laboratorio, donde ifugadas y congeladas a -20°C hisamiento, mediante electroquimio-

scencia, equipo Roche Cobas e601. Coefi-

nte de variación interensayo del 6%.

nálisis estadístico

Cálculo de tamaño muestral: Asumiendo rrores  $\alpha$  0,05 y  $\beta$  0,8, para estimar la media ritmética de cortisol salival en los niños de 0 a 12 teses y teniendo en cuenta la ecuación 4Z  $^2$ S $^2$ /W $^3$ , n la que  $Z_{\alpha}$  = 1,96 (intervalo de confianza (IC del 5 %), S (desvío estándar) = 7 nmol/l,W (precisión stimada) = 3, el tamaño muestral mínimo fue 84

Estudio a
Docencia e Investig
el Comité de Ética
15/12/16) del Hospi
Pirovano. Disposi
adhirió a la conv
modificaciones de
trabajaron se com
Ley Nacional 253
Personales (Hall

Ar sp

Un t.

cc n a

mar.

excluido.

trición; 6, po.

de drogas ilícitas

pretérmino y/o te

https://issuu.com/revista-bioanalisis