Revista
bioanálisis
www.revistabioanalisis.com
Año 17 - N° 112
Abril 2021

Utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Laboratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia)

Nuevos aspectos moleculares y fisiopatológicos de la anemia drepanocítica

Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico

17 de abril: Día Mundial de la Hemofilia. Soluciones de Coagulación Roche Diagnóstica

Roche

Roche *Digital Diagnostics*

Transformando información en resultados significativos

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

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

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

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

Uso profesional exclusivo

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

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

NextLAB® 10

ELEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software para la gestión integral del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

www.nextlab.com.ar

Genetrics® | Upgrade your mind

Staff Revista Bioanálisis <<

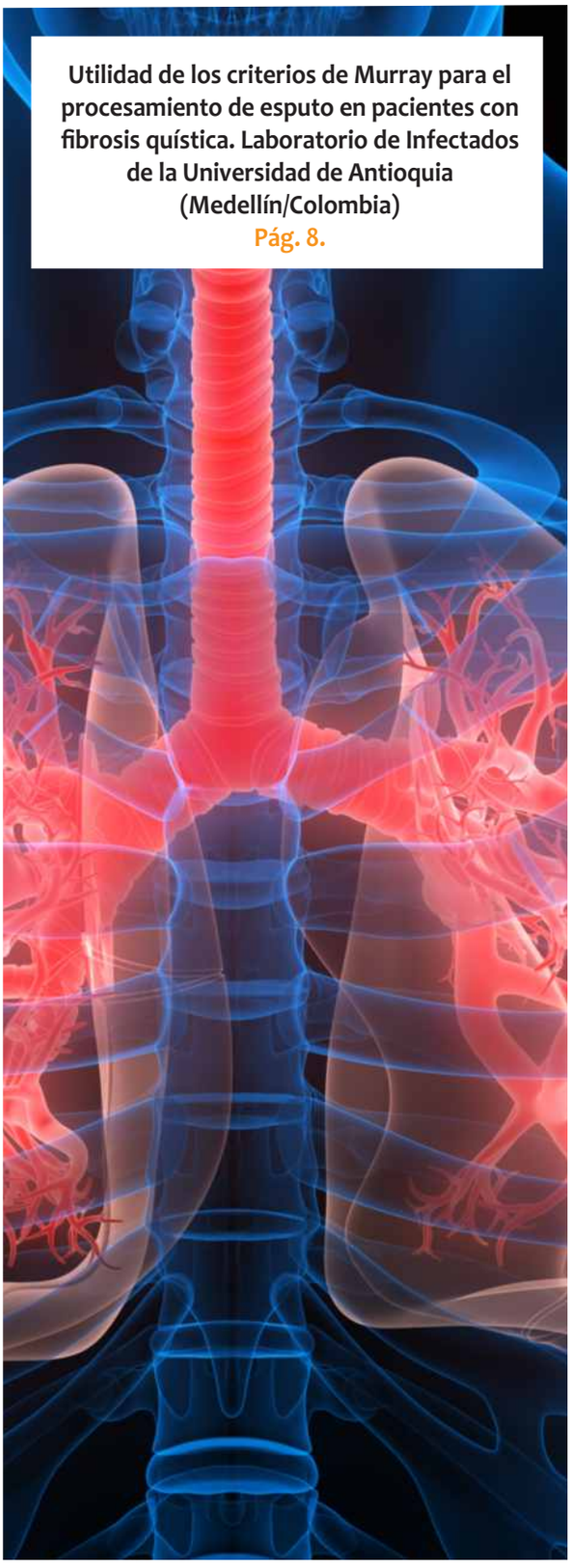
Teléfono: (54 261) 681-6777 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.
Dirección General: Lic. Daniela Lamy I dlamy@revistabioanalisis.com
Directora de Marketing: Elda Bordin I mkt@revistabioanalisis.com
Directora de Contenidos: Dra. Evelina Rosales Guardia I info@revistabioanalisis.com

>>> Editorial

En esta nueva edición hemos realizado una selección de artículos, que, sin lugar a dudas, serán de su interés y valoración. Cumpliendo nuestro compromiso de mantenerlo actualizado e informado, le acercamos algunos nuevos aspectos moleculares y fisiopatológicos de la anemia drepanocítica .En el área de infectología y microbiología, le presentamos la utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Un estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico que pretende establecer recomendaciones para la adecuada utilización de los índices hematimétricos, y de las magnitudes proteicas utilizadas habitualmente en la exploración de la ferropenia.

En revista Bioanálisis estamos fuertemente comprometidos, en contribuir con la actualización profesional y técnico-científica de nuestros lectores, por tal motivo también encontraran todo lo referido a formación de postgrado y una amplia bioagenda empresarial con el objeto de brindarles soluciones a vuestra labor diaria.

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



Utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Laboratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia)
Pág. 8.

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

>> Pág .66 Formación de Posgrado

BioAgenda // Empresas. Pág 68 <<

Nuevos aspectos moleculares y fisio-patológicos de la anemia drepanocítica
Pág. 18.

17 de abril: Día Mundial de la Hemofilia. Soluciones de Coagulación Roche Diagnóstica
Pág.32.

Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico
Pág. 34.

cobas® 6800

ÚNICO EQUIPO EN EL PAÍS

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

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

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

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

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

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

NUESTRA CAPACIDAD DE PROCESAMIENTO ES DE 1500 MUESTRAS POR DÍA.

Guardia COVID-19 de lunes a domingos 24hs.

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

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

/LaboratorioMANLAB | @laboratoriomanlab

Utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Laboratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia)

>>> La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, progresiva y potencialmente mortal, caracterizada por aumento en la viscosidad del moco, inflamación y colonización/infección de la vía aérea. En los pacientes con FQ la persistencia del fenómeno inflamatorio en la vía aérea aún sin colonización bacteriana, genera dificultades para el reconocimiento de una muestra respiratoria de "calidad". En el siguiente trabajo se aborda la utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en fibroquísticos.

>>> AUTORES

Olga Lucía Morales-Múnera[1,*], Carolina Andrea Rosero-Ascuntar[2], Martha Cuellar-Santaella[3], Edison Alberto Aristizábal-Serna[4]., Laura Fernanda Niño-Serna[5], Aracelly Villegas-Castaño[6]

Neumóloga pediatra, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría. Grupo Pediaciencias. Hospital Universitario San Vicente Fundación. http:// orcid.org/0000-0003-3184-8963
Microbióloga. Laboratorio de Infectados Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y puericultura.
Neumóloga pediatra, Clínica Noel, Clínica Somer, Departamento de Pedia- tría y puericultura.
Residente de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Pediatra, epidemióloga. Hospital Pablo Tobon Uribe. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y puericultura. Grupo Pediaciencias. Hospital Pablo Tobón Uribe, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. https://orcid.org/0000-0001-7650-6057
Facultad de Medicina. Grupo bacterias y cáncer. Universidad de Antioquia

>>> CORRESPONDENCIA.

Olga Lucía Morales-Múnera
Email: neumoped.udea@gmail.com

Universidad de Antioquia Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría Calle 64 # 51D – 154 Hospital San Vicente de Paúl Policariño. Segundo piso. Medellin Antioquia ZP 050010 Colombia

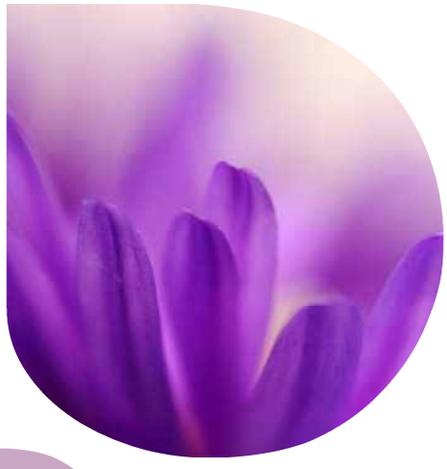
Cómo citar este artículo: O.L. Morales-Múnera, *et al*. Utilidad de los criterios de Murray para el procesa-miento de esputo en pacientes con fibrosis quística. La- boratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia). Infectio 2020; 24(4): 229-23

>>> RESUMEN

Introducción: la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que aumenta la viscosidad de las secreciones, en especial las del

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

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



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

WEB®

Pacientes
Médicos
Lab. Derivantes

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

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

NextLAB®
SOFTWARE INTELIGENTE

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

árbol respiratorio; genera inflamación crónica y colonización/infección por microorganismos, conduciendo a deterioro de la función pulmonar y muerte. Nuestro estudio evaluó la calidad del esputo de pacientes con FQ que ingresaron al Laboratorio de Infectados de la UdeA con base a los criterios de Murray.

Metodología: estudio descriptivo con información retrospectiva, incluyendo todos los esputos de pacientes con FQ, recolectados entre enero de 2015 a diciembre de 2018.

Resultados: se analizaron 686 muestras de 85 pacientes, de las cuáles se obtuvo cultivo positivo en 501 (73 %) y el 21 % no cumplían los criterios de calidad según Murray. De 908 aislamientos identificados, 823 (90.6 %) corresponden a microorganismos considerados como patógenos en la vía aérea de los pacientes con FQ donde se incluyen *S aureus, Pseudomonas spp, H influenzae, Burkhordelia spp, A. xylosoxidans, S maltophilia, A fumigatus*, entre otras.

Conclusiones: los criterios de Murray no se deben utilizar para definir el procesamiento o no del esputo en pacientes con FQ.

Palabras clave: Fibrosis quística, esputo, criterios de Murray.

>>> INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, progresiva y potencialmente mortal[1], caracterizada por aumento en la viscosidad del moco, inflamación y colonización/infección de la vía aérea[1,2]; lo que lleva a bronquiectasias, exacerbaciones frecuentes con deterioro en la función pulmonar y muertes prematuras[1,2,3]. El seguimiento de las muestras respiratorias debe ser cuidadoso dado que los gérmenes que infectan y colonizan la vía aérea, modifican sus características morfológicas[4].

La coloración de Gram en las muestras respiratorias es indispensable para evaluar su calidad en los laboratorios de microbiología; siendo una técnica rápida, económica y fácil de realizar[2]. Para establecer parámetros de calidad en el esputo en pacientes sin FQ, se han reportado diferentes formas[5]; la más aceptada es la descrita por Murray, quien considera un esputo de buena calidad, cuando tiene menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo de alto poder (CAP)[6]. Existen otros criterios como los de Barlett y Kalim, siendo menos usados[7,8,9].

En los pacientes con FQ la persistencia del fenómeno inflamatorio en la vía aérea aún sin colonización bacteriana, genera dificultades para el reconocimiento de una muestra respiratoria de "calidad". Nair et al., aplicaron los criterios de Barlett en un grupo de pacientes con FQ y se encontró que el 41 % de las muestras respiratorias serían rechazadas, de las cuales, en el 90 % obtuvieron un cultivo positivo para patógenos Gram negativos[10].

Los criterios de Murray, Barlett (Q) y Kalim, fueron establecidos para pacientes con neumonía y a pesar de su aceptación en pacientes con FQ por la Asociación Americana de FQ[11], en la literatura[9] y en nuestra experiencia, se rechazan muestras respiratorias consideradas de "no calidad" que pueden aportar información microbiológica relevante a la hora de tomar decisiones con el paciente[12,13]. El objetivo de este estudio fue identificar las muestras de esputo que se dejarían de procesar utilizando los criterios de calidad de Murray y el crecimiento bacteriano obtenido.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de corte transversal, con recolección de la información de forma retrospectiva. Se incluyeron los esputos de los pacientes con FQ, de enero de 2015 a diciembre de 2018, analizados en el laboratorio de infectados de la Universidad de Antioquia (U de A), este laboratorio recibe aproximadamente 320 muestras respiratorias de pacientes con FQ por año provenientes de Antioquia, Chocó, Córdoba y Sucre (Colombia). Se excluyeron los aspirados nasofaríngeos y lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras que no tenían los datos completos de las variables del estudio.

Las muestras son recolectadas por profesional en microbiología y/o auxiliar de laboratorio, siendo procesadas en su totalidad, independientemente de su "calidad". Los pacientes ambulatorios se citan trimestralmente en diferentes horarios para evitar contaminación cruzada y en

los hospitalizados se toma al ingreso y según evolución clínica. Las muestras de esputo son sembradas inmediatamente o refrigeradas máximo por dos horas a 8 °C. La coloración de Gram se utilizó según el protocolo del laboratorio con recuento semicuantitativo de microorganismos observados y la calidad del esputo, según los criterios de Murray.

Posteriormente en las muestras se evalúa la morfología y predominio microbiológico (campo de 100X); los cultivos utilizados fueron medios primarios (agar sangre y agar chocolate) y un medio selectivo (agar Macconkey) con incubación a temperatura de 37 °C y atmósfera de CO_2. La lectura se realizó a las 24, 48 y 72 horas con seguimiento hasta 8 días por el lento crecimiento de algunas bacterias; para la recuperación más efectiva de los microorganismos se utilizó caldo BHI (Caldo Infusión Cerebro Corazón). Finalmente se realizó aislamiento, identificación y antibiograma.

La información de variables demográficas, calidad y resultado de cultivos fue recolectada en una base de datos prediseñada para esta investigación en Excel. Las variables cuantitativas se analizaron según la normalidad de cada variable evaluada por la prueba Shapiro-Wilk y se presentan como medidas de tendencia central (media o mediana) con su respectiva medida de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes.

Los datos se procesaron en el programa SPSS 20.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la U de A (Medellín - Colombia), de acuerdo con las regulaciones locales, clasificándola como investigación con riesgo mínimo.

>>> RESULTADOS

Las muestras que cumplían los criterios de elegibilidad fueron 713. Se excluyeron 27 por información incompleta, quedando para el análisis

en total 686 muestras. Estos especímenes corresponden a 85 pacientes con FQ. Las características generales de la población se observan en la Tabla 1. La me- diana de la edad fue de 11 años, con un rango intercuartílico de 7 a 16 años. Las muestras procedentes de pacientes ambulatorios fueron de 582 (84,8 %).

Del total de las muestras procesadas, 539 (78.6 %) cumplían los criterios de Murray. Las características de los especímenes se reportan en la Tabla 2. El cultivo fue positivo para algún germen en 501 (73 %) muestras de buena calidad. De las 147 (21.4 %) muestras que no tenían criterios de calidad, se encontró que en 105 (71 %), el cultivo fue positivo para algún germen.

El número de microorganismos aislados por cada esputo según los criterios de Murray, se reportan en la Tabla 3 con ningún cultivo con más de 3 microrganismo en muestras de no calidad.

De 908 aislamientos identificados, 823 (90.6 %) corresponden a microorganismos considerados como patógenos en la vía aérea de los pacientes con FQ donde se incluyen *S aureus, Pseudomonas* spp., *H influenzae, Burkhordelia* spp., *A. xylosoxidans, S maltophilia*, *A fumigatus*, entre otras. Dentro de las bacterias patógenas, 138 (15.1 %) crecieron en especímenes sin criterios de calidad. La identificación de los demás microorganismos se puede apreciar en la Tabla 4.

En las muestras de mala calidad (105 muestras), se realizaron 138 aislamientos de los cuales, los bacilos Gram negativos fueron 71 (51.4 %) y 30 (21.7 %) aislamientos fueron para *Pseudomonas* spp. que correspondían a 17 pacientes. Los cocos Gram positivos se hallaron en 59 (42.7 %) aislamientos, con presencia de *S. aureus* en 55 (93 %) de estos que corresponden a 33 pacientes. En 7 (5 %) pacientes se encontró crecimiento de *Aspergillus fumigatus* y en uno de estos adicionalmente *Aspergillus niger*. Se debe tener en cuenta que una muestra puede tener más de un aislamiento.

Al comparar la edad, número y tipo de gérmenes aislados en cultivo, se encontró que, en menores de 5 años, 4 (4,7 %) muestras fueron positivas, de las cuales 2 correspondieron a alguna especie de *Pseudomonas* spp.

>> **Tabla 1.** Características generales de los pacientes con FQ atendidos en el Laboratorio de Infectados de la U de A.

Laboratorio de Infectados de la U de A.

Variable	n(%)
Sexo, n (%)	
Masculino	42 (49.4)
Femenino	43 (50.6)
Grupo etario, n (%)	
2 a 4 años	4 (4.7)
5 a 11 años	31 (36.5)
Mayor de 12 años	50 (58.8)
Servicio, n (%)	
Consulta Externa	582 (84.8)
Hospitalización	104 (15.2)

>> **Tabla 2.** Características de los especímenes respiratorios.

Variable	n(%)
Número de muestras por paciente, mediana y RIC	5 (2 - 11)
Muestra de buena calidad	539 (78.6)
Cultivo positivo	606 (88.3)
Número de gérmenes por muestra	
Ninguno	81 (11.8)
1	341 (49.7)
2	225 (32.8)
3	34 (5)
4	5 (0.7)

RIC: rango intercuartílico.

>>> DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en Latinoamérica sobre la utilidad de los criterios de Murray en muestras respiratorias de pacientes con FQ. Dichos criterios están aceptados en esta población[5,7,9,11] aunque originalmente fueron establecidos para pacientes con neumonía bacteriana[6]. En FQ, el crecimiento de algunos microorganismos está relacionado con el deterioro de la función pulmonar, como se evidencia con *Pseudomonas aeruginosa*[14,15], donde independientemente de los síntomas, detectar su crecimiento es médicamente relevante e implica tratamiento antibiótico[1,2,3].

En nuestro estudio, el 21.4 % de las muestras respiratorias no cumplían los criterios de calidad según Murray y no serían procesadas para cultivo según los estándares de calidad de los laboratorios en general[16,17]. La calidad del esputo en pacientes de FQ es poco estudiada en la literatura mundial y los criterios utilizados son diferentes a los de Murray, con unos porcentajes de rechazo de

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

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

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

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

OAA
Consultar alcance en www.oaa.org.ar

ECAT FOUNDATION

RIQAS

PROGBA CEMIC

cap

STAMBOULIAN LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

2206-6000

WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

muestras que van entre el 41 % para el grupo de Nair et al, al aplicar el índice de calidad (Q) vs concepto subjetivo de purulencia por parte del técnico del laboratorio (10) y un 23 % con los criterios de Kalim que evalúa la relación entre leucocitos/células escamosas epiteliales lo que compensa las diferencias en el grosor del frotis o en la distribución desigual de las células dentro de la preparación[9]. El valor clínico de los esputos que se rechazan por no ser de buena calidad, independiente del criterio utilizado, radica en la pérdida de la oportunidad de aislar bacilos gram negativos y cocos gram positivos como patógenos para pacientes con FQ.

Para la presente investigación, la mayoría de las muestras recolectadas en los 3 años del estudio, fueron positivas y como era de esperarse, se obtuvieron más cultivos positivos en las muestras con criterios de Murray, pero el objetivo del estudio, radica en aquellos esputos que aun siendo sin calidad aportaron un germen patógeno en pacientes con FQ. Para el caso específico de *Pseudomonas* spp., se encontraron 17 pacientes con muestras de no calidad. Si estas muestras se procesaran según los estándares de un laboratorio convencional, estos aislamientos no serían identificados de manera oportuna y por lo tanto los pacientes no recibirían tratamiento, llevándolos a deterioro de la función pulmonar y menor sobrevida[2,3,13,14]. Esto sugiere que más que la calidad de la muestra es más relevante el tipo de germen identificado a la hora de tomar decisiones con respecto al tratamiento. Lo anterior, se explica por las características del moco de los pacientes con FQ ya que tiene mayor densidad y viscosidad con disminución de la fluidez, mayor concentración de microorganismos, con desplazamiento de la microbiota, por presencia de biopelículas y uso frecuente de antibióticos[1,2].

El estudio microbiológico de los especímenes respiratorios en pacientes con FQ, es indispensable[18,19] y hace parte del adecuado seguimiento desde el momento del diagnóstico y debe realizarse cada 3 meses y en los momentos de agudización independientemente de la edad. En nuestro estudio la gran mayoría (84.8 %) de los esputos obtenidos procedían de pacientes no hospitalizados y solo 4 pacientes (4.7 %) menores de 5 años fueron incluidos y en 2 de ellos se aisló *Pseudomonas* spp. Este número reducido de niños menores de 5 años se debe a la dificultad de expectorar en este grupo de edad. Se ha identificado *Pseudomonas* spp. en más del 80 % de los pacientes al llegar a los 4 años y en el 29 % de los pacientes menores de 6 meses[20]. Tener este aislamiento en edades tempranas, ofrece mayor probabilidad de erradicación exitosa y aplaza el tiempo de colonización crónica con *Pseudomonas* spp. con fenotipo mucoide[20] por lo que se deben emplear otros métodos para la recolección de muestras respiratorias como el aspirado nasofaríngeo o el esputo inducido en los pacientes que no expectoran. Lo anterior cobra importancia en la población menor de 5 años, ya que son los que tiene menos defectos estructurales de la vía aérea y por la fisiopatología de la enfermedad, no es necesaria la alteración anatómica para la colonización bacteriana[18].

>> **Tabla 3.** Comparación entre la calidad y el número de microorganismos.

Número de microrganismo	Muestras de Calidad n (%)	Muestras sin criterios de calidad n (%)
1	269 (45)	72 (11.9)
2-3	226 (37)	33 (5.5)
4	5 (1)	0

Ya se ha establecido que los aislamientos microbiológicos de la vía aérea superior (aspirado nasofaríngeo), se correlacionan con los de la vía aérea inferior en pacientes con FQ[21,22,23].

P. aeruginosa se detecta 88 veces más en muestras de vía aérea superior de pacientes con cultivos positivos en especímenes representativos de vía aérea inferior, en comparación con pacientes en quienes nunca se ha detectado este microorganismo[21]. Otro autor, identificó *P. aeruginosa* solo en vía aérea superior[24] y explica que puede existir cierto tipo de infección cruzada donde los senos paranasales y la faringe sirven de reservorio de patógenos que luego se extienden a tráquea y bronquios a través del escurrimiento posterior, microaspiraciones o uso de sondas[24]. El tratamiento antibiótico temprano ante un aislamiento de *Pseudomonas* spp. en especímenes respiratorios, incluso solo de vía aérea superior, puede prevenir la colonización de la vía aérea inferior[24]. Esto reafirma, la utilidad de muestras respiratorias diferentes al esputo, incluyendo muestras que podrían clasificarse como de mala calidad en el

seguimiento de pacientes con FQ.

Para Murray, la razón de calificar la calidad en las muestras respiratorias fue la de garantizar la procedencia del espécimen de las vías aéreas inferiores y disminuir la posibilidad de crecimiento microbiano por contaminación[6,] sin embargo, en nuestro estudio, el 43.5 % de los cultivos positivos con o sin criterios de calidad, tuvieron crecimiento polimicrobiano. Para los pacientes con FQ, este tipo de aislamiento múltiple es el reflejo de las características del moco y del proceso inflamatorio permanente de la vía aérea que permiten la presencia de varios microorganismos por lo que no se debe considerar como especímen contaminado. El clínico debe ser el que determine la relevancia de los gérmenes identificados.

Por todo lo anterior, ninguna muestra respiratoria del paciente con FQ debe rechazarse por su calidad puesto que así sean de vía aérea superior, la relevancia clínica va a depender del tipo de microorganismo que se aísle. Los criterios para evaluar la calidad de una muestra respiratoria no son útiles en pacientes con FQ y ya algunos autores han propuesto el procesamiento de todas las muestras respiratorias con o sin criterios de calidad[9]; esta condición es la utilizada en nuestro laboratorio, que es de referencia para muestras respiratorias.

La principal limitación del estudio está dada por las fuentes de información secundarias con datos retrospectivos, debido a que no se pueden controlar los potenciales sesgos de información.

>> **Tabla 4.** Microorganismos patógenos aislados en muestras respiratorias con y sin criterios de calidad en pacientes con FQ.

Microorganismo	Muestras de calidad	Muestras de no calidad
S. aureus	341	55
Pseudomonas spp.	215	30
S maltophilia	31	10
S marcescens	29	2
A. xylosoxidans	28	4
A fumigatus	27	7

H influenzae	16	15
K pneumoniae	16	1
E coli	15	2
A baumannii	10	4
Burkhordelia spp	8	0
E cloacae	8	1
K oxytoca	5	0
M catarrhalis	4	0
A haemolitycus	3	0
E gergoviae	2	2
S pneumoniae	2	3
Neisseria spp	2	0
S pyogenes	1	1
K. aerogenes	1	0
M morganii	1	0
S agalactiae	1	0
B bronchiseptica	1	0
P esputorum	1	0
Haemophylus spp	1	0
P dispersa	1	0
A niger	0	1

En conclusión, todas las muestras respiratorias de pacientes con FQ deben ser procesadas para cultivo, independiente del cumplimiento o no de los criterios de calidad utilizados en los laboratorios. La mayoría de los microorganismos aislados en la totalidad de las muestras, fueron patógenos para pacientes con FQ, por lo que a la hora de tomar decisiones terapéuticas, es más relevante el tipo de germen aislado que la calidad de la muestra. El aspirado nasofaríngeo debe considerarse como una opción confiable para la recolección de la muestra en el paciente que no pueda expectorar.

>>> RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con huma- nos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés

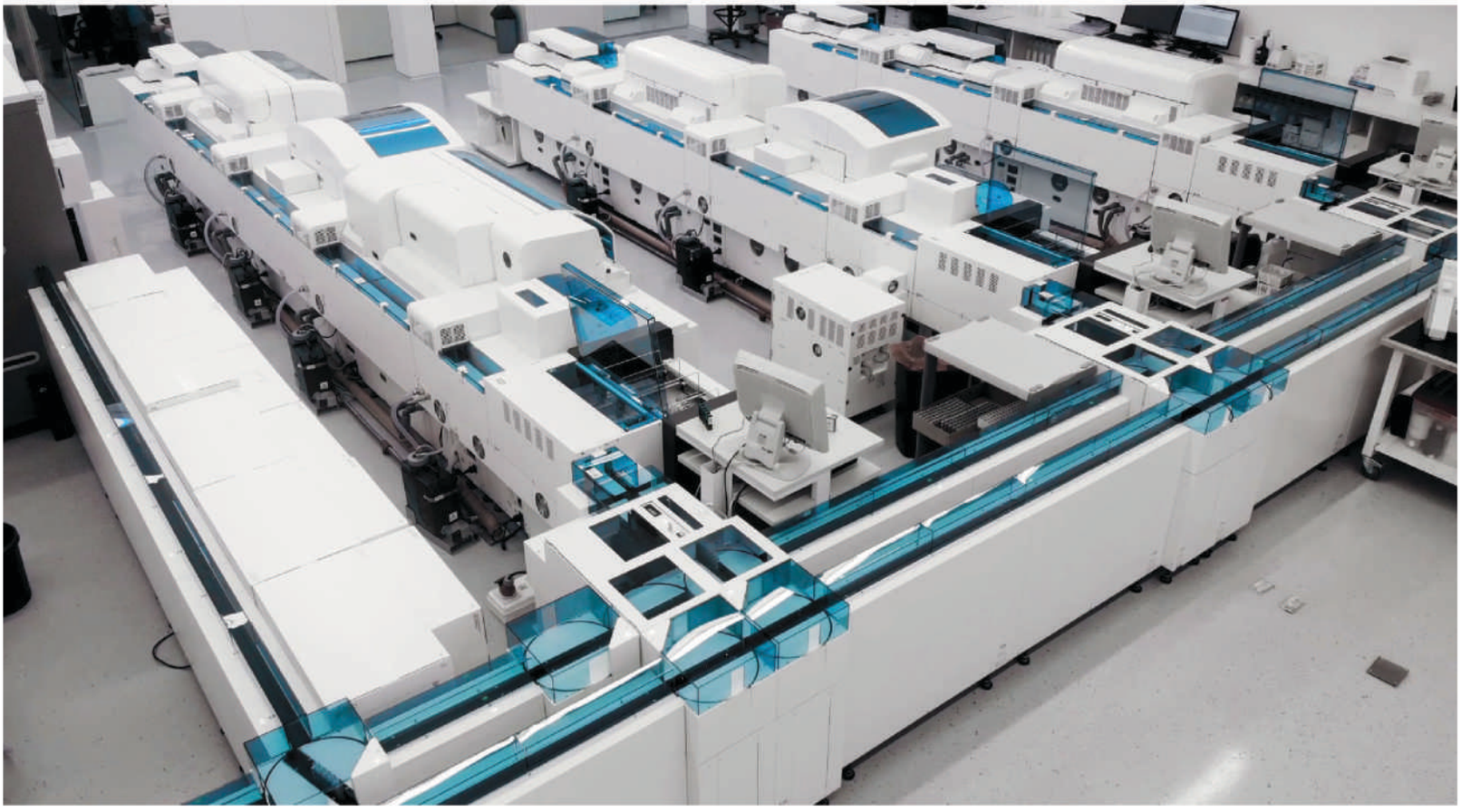
Financiación. Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación

>>> BIBLIOGRAFÍA

Fernández O, Arcega R, Maza MD La. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. 2016;17(6):3–22.
Alarcón T, Caballero E, Cantón R, Antonio O. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística [Internet]. Cercenado E, Cantón R, editors. Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica; 2013. 548–552 p.Availablefrom: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788480869713000899
Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson Ronald. Pseudomonas Aeruginosa and Other Predictors of Mortality and Morbidity in Young Children With Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34:91–100.
Wilmott R, Bush A, Deterding R, Ratjen F. Genetics and pathophysiology of Cystic fibrosis. In: Kendig and Chernick´s, editor. Disorders of the Respiratory Tract in Childrens. 8th ed. 2012.
Wong L, Barry A, Horgan S. Comparison of six different criteria for judging the acceptability of sputum specimens. J Clin Microbiol. 1982;16(4):627– 31.
Murray P, Washington J. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc. 1975;50(6):339–44.
Barlett R, Tetreault J, Evers J, Officer DJ. Quality assurance of gram-stained direct smears. Am J Clin Pathol. 1979;72(6):984–8.
Lee Y, Shin S, Roh E, Yoon J, Kim D, Chung H, et al. Acceptability of sputum specimens for diagnosing pulmonary tuberculosis. J Korean Med Sci. 2015;30(6):733–6.
Kalim, M. Lindberg A. Etiological diagnosis of bacterial pneumonia by Gram stain and quantitative culture of expectorates. Scand J Infect Dis. 1983;15:153–60.
Nair B, Stapp J, Stapp L, Bugni L, Van Dalfsen J, Burns J. Utility of Gram staining for evaluation of the quality of cystic fibrosis sputum samples. J Clin Microbiol. 2002;40(8):2791–4.
Foundation. CF. Microbiology and infectious disease in cystic fibrosis. In 1994. p. 1–26.
Carmody L, Zhao J, Schloss P, Petrosino J, Murray S, Young V, et al. Changes in cystic fibrosis airway microbiota at pulmonary exacerbation. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(3):179–87.
Zemanick E, Harris J, Wagner B, Robertson C, Sagel S, Stevens M, et al. Inflammation and Airway Microbiota during Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. PLoS One. 2013;8(4).
Lyczak J, Cannon C, Pier G. Lung Infection Associated Cystic Firosis.pdf. 2002;15(2):194–222.
Antonio O, Cantón R, Campo F, Blázquez J. High Frequency of Hypermutable Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis Lung Infection. Science (80-). 2000;288(5469):1251–3.
Wilmont R, Bush M. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas color. 6ta ed. Panamerica M, editor. Buenos Aires; 2008.
Gloria M. La coloración de gram y su importancia en el diagnóstico microbiológico. Rev Microbiol y Parasitol. 2013;
Colciencias. M de salud y protección social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Guía No. 38. 2014;
Lairi T, Hempstead SE, Brady C. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016;134(4).
Liz Z, Kosorok M, Farrel P. Longitudinal Development of mucoid Pseudomonas aeruginosa Infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. JAMA. 2005;293(5).
Mainz J, Schien M. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. Thorax. 2009;64:535– 40.
Man W. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Rev Microbiol. 2017;15:259–270.
Ramsey B, Wentz k, Smith A. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lowe airway bacteria in cystic fibrosis patients. Am Rev Respir Dis. 1991;144:533–7.
Bonestroo H , Karim M, Cornelis K. . Upper and lower airway cultures in

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA

EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

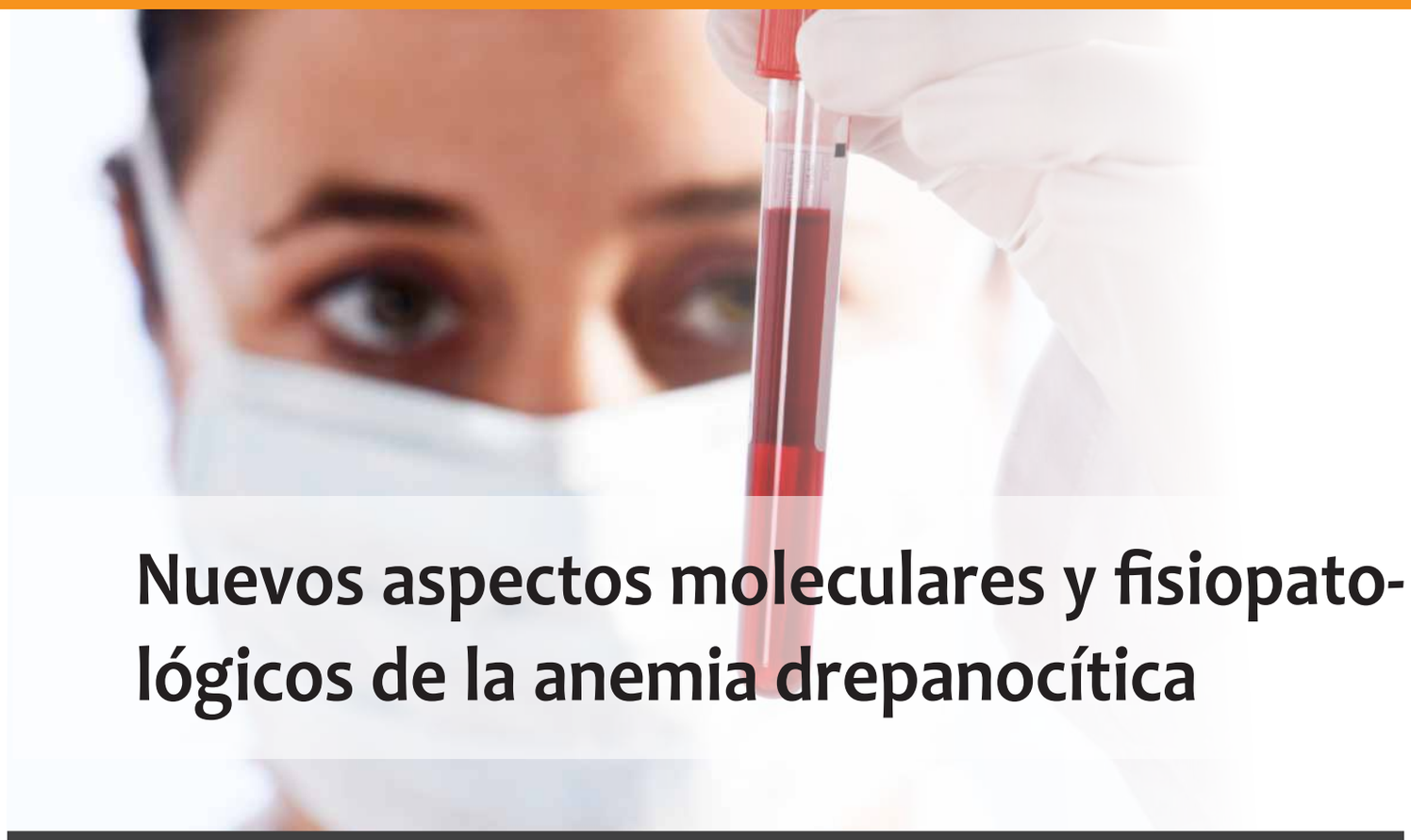
Tecnología y profesionales con los más altos valores humanos abocados a ofrecer la máxima precisión y calidad diagnóstica para el bienestar de nuestros pacientes.

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



Nuevos aspectos moleculares y fisiopatológicos de la anemia drepanocítica

>>> La enfermedad por hemoglobina S (HbS) es una anemia hemolítica crónica hereditaria cuyas manifestaciones clínicas provienen de la tendencia de la HbS de polimerizar y deformar los eritrocitos dándoles la forma típica de media luna, platanito, drepanocitos o "sickle cell"; de aquí el nombre de anemia drepanocítica (AD) o sicklemia. En la siguiente revisión se exponen nuevos aspectos moleculares y fisiopatológicos importantes a tener en cuenta para el correcto diagnóstico y seguimiento.

>>> AUTORES

Gilberto Soler Noda[1*] http://orcid.org/0000-00021156-2143
Lilia Zenaida Escalona Muñoz[2]
http://orcid.org/0000-0002-0820-9541 Kirenia Peña Leyva[3] http://orcid.org/0000-0002-9338-9654

[1]Instituto de Hematología e Inmunología. La Haba-na. Cuba.
[2]Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana. Cuba.
[3]Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Tecnología de la Salud. La Habana. Cuba.

>>> CORRESPONDENCIA:

Gilberto Soler Noda
gsolern@infomed.sld.cu

>>> RESUMEN

Introducción: La enfermedad por hemoglobina S es una anemia hemolítica crónica hereditaria cuyas manifestaciones clínicas provienen de la tendencia de esta hemoglobina de polimerizar y deformar los eritrocitos dándoles la típica forma de media luna, platanito, drepanocitos o "sickle cell"; de aquí el nombre de anemia drepanocítica o sicklemia.

Objetivo: Describir los nuevos aspectos moleculares, fisiopatológicos y el diagnóstico de la anemia drepanocítica.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Conclusiones: La comprensión de la complejidad y multiplicidad de eventos que conducen a complicaciones graves en la anemia drepanocítica y nuestra incapacidad para predecir el curso clínico en cada caso particular ayudaría en la prevención de estos eventos.

Palabras claves: hemoglobinopatías; HbS; anemia drepanocítica; sicklemia; hemoglobinas anormales.

>>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hemoglobina S (HbS) es una anemia hemolítica crónica hereditaria cuyas manifestaciones clínicas provienen de la tendencia de la HbS de polimerizar y deformar los eritrocitos dándoles la forma típica de media luna, platanito, drepanocitos o "sickle cell"; de aquí el nombre de anemia drepanocítica (AD) o sicklemia.[1]

La mayor incidencia de AD corresponde a África tropical, donde 45 % de la población es portadora de la mutación. El gen ^{S} presenta tres haplotipos prevalentes: Benin, Senegal y Bantú, presentes también en la población negra de Estados Unidos y Jamaica. Los haplotipos Benin y Senegal son prevalentes en la población norteafricana y litoral mediterráneo, en especial, Grecia; Italia y parte de la península Ibérica, lo que pone de manifiesto la expansión de población africana en estas áreas de poblaciones blancas. En América Latina y Caribe, 1 de cada 100 individuos de piel negra es portador del gen[2]

Esta hemoglobinopatía es frecuente en personas con antepasados originarios del África subsahariana, la India, Arabia Saudita o los países del Mediterráneo. Las migraciones incrementaron la frecuencia del gen en el continente americano. En algunas zonas del África subsahariana, el porcentaje de niños que nacen con este trastorno puede llegar al 2 %. La prevalencia del rasgo

drepanocítico (portadores sanos que han heredado el gen mutante solamente de uno de los progenitores) oscila entre el 10-40 % en África ecuatorial y disminuye al 1-2 % en la costa norte, y a menos de 1 % en Sudáfrica. Esta distribución se debe a que el rasgo drepanocítico confiere una ventaja de supervivencia frente al paludismo, con el consiguiente aumento de la frecuencia del gen mutante en las zonas con elevada transmisión del paludismo.[3] Teniendo en cuenta el alto grado de mestizaje de la población cubana; que la HbS es la hemoglobinopatía más frecuente en nuestro país y que su amplio espectro de complicaciones e interacciones pueden constituir una emergencia médica; el objetivo de esta investigación fue describir los nuevos aspectos moleculares, fisiopatológicos y el diagnóstico de la anemia drepanocítica y los síndromes asociados. Una mejor comprensión de este defecto requiere de conocimientos genéticos y bioquímicos por lo que este puede ser un material docente útil en la formación del personal médico y paramédico de nuestro país.

>>> MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través de los sitios web PubMed, Science Direct, Scielo y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años sobre HbS y anemia drepanocítica. El 72,4 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2015-2019. Se realizó un análisis y resumen de la bibliografía y se tomaron los aspectos más importantes referidos al tema.

Fisiopatología

Bases moleculares de la drepanocitosis

La molécula de Hb contiene dos cadenas en forma de tetrámero. Cada cadena tiene una molécula de heme que une oxígeno. Cuando no tiene oxígeno, la molécula está tensa; cuando este se une, la estructura proteica cambia y ese cambio es trasmitido a las otras moléculas, permitiéndole a las otras cadenas unir oxígeno más rápidamente. Este es el estado relajado y es un proceso reversible.

La HbS se produce por la sustitución de simples nucleótidos (adenina → timina) en el exón 1 del genglobina, lo cual provoca la sustitución en la cadena β-globínica del ácido glutámico por valina en la posición 6 ($\beta^{6glu \rightarrow val}$ o β^{s}). Esto permite interacciones hidrofóbicas anormales entre cadenas adyacentes cuando la molécula se desoxigena, decreciendo su solubilidad. Este cambio ocasiona que la HbS polimerice cuando se desoxigena ya que la valina puede encajar en los bolsillos hidrofóbicos formados por la fenilalanina 85 y leucina 88 de una de las cadenas adyacentes. La polimerización de la Hb desoxigenada es el evento primario indispensable en la patogenia de la enfermedad y depende de la concentración de la HbS intraeritrocitaria, del grado de desoxigenación, pH, temperatura y de la concentración intracelular de HbF.[1]

El polímero es un haz de fibras alineadas, formado por un paquete de 14 pares de cadenas de Hb enrolladas una alrededor de la otra (paracristales) en una forma definida, distorsionando el eritrocito y aumentando la viscosidad interna, interfiriendo con la deformabilidad del eritrocito.[4,5]

Existe un tiempo de retardo durante el cual no se detecta la polimerización y posteriormente, se inicia la llamada nucleación donde se forman los núcleos críticos y la polimerización exponencial continua. La cinética de la reacción tiene un rol crítico en la reología y morfología de los eritrocitos circulantes. El tiempo de tránsito en la microcirculación es relativamente corto en relación con el rango de los tiempos de retardo, y las células SS fallan al sufrir la polimerización. El retardo en la formación de los paracristales hace que la sangre fluya. Si aumenta su tiempo de tránsito, entonces las células SS se equilibran a baja tensión de O_2, y podrían contener polímeros de HbS y hacerse menos deformables y más densas.[6]

Se pensaba que la causa de obstrucción capilar era la falta de deformabilidad del eritrocito durante el tránsito capilar, provocando las crisis vasoclusivas. El mecanismo actual es más complejo que lo esperado. El evento primario incluye la adhesión de los eritrocitos (reticulocitos y células densas) al endotelio venoso poscapilar. La

ELITechGroup
MOLECULAR DIAGNOSTICS

ELITe InGenius
PCR Real Time
Totalmente Automatizado

COVID-19 CORONAVIRUS
-DISPONIBLE-

Patógenos de trasplante

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

Onco-Hematológicas

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

Infecciones Resistencia a Antibióticos

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

Meningitis

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

Enfermedades de transmisión sexual

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

Infecciones Respiratorias

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

Gastro-Intestinal Infection

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

BIODIAGNOSTICO

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

adhesión endotelial de leucocitos con formación de agregados heterocelulares (leucocitos y células falciformes irreversibles) también contribuye a la obstrucción, resultando en hipoxia local, incremento de la polimerización y prolongación de la oclusión a la vasculatura adyacente. La transmigración de los leucocitos a través de las uniones endoteliales añade un incremento inflamatorio. Últimamente se le ha dado importancia a la desregulación del tono vasomotor, por perturbación de mediadores vasodilatadores como el óxido nítrico (ON). La obstrucción conlleva a que se active la coa-gulación con formación de fibrina que rodea el cúmulo celular, la cual está asociada a la disfunción de la membrana lipídica observada en estas células, que induce a la expresión anormal de fosfatidilserina sobre ella.[7]

El proceso de desdrepanocitosis (en el cual los paracristales se desarreglan y las células adquieren una apariencia y viscosidad normal) es más rápido, porque los polímeros colocados en forma paralela se rompen en lo que la molécula se oxigena. De esta manera cuando las células entran en el pulmón, deben estar polimerizadas antes de pasar por la microcirculación. Al primer "soplo" de oxígeno, las células se despolimerizan y pasan sin ser problema.[8]

Cuando el proceso de formación y disolución de paracristales se hace prolongado o repetitivo, el citoesqueleto se altera en forma permanente y se hacen más propensos al secuestro y a fenómenos obstructivos. Las células se hacen más densas, hay pérdida de agua y cationes y el proceso se hace irreversible. Por otra parte, hay aumento de moléculas de IgG en la membrana que podrían jugar un papel en la destrucción prematura.[9]

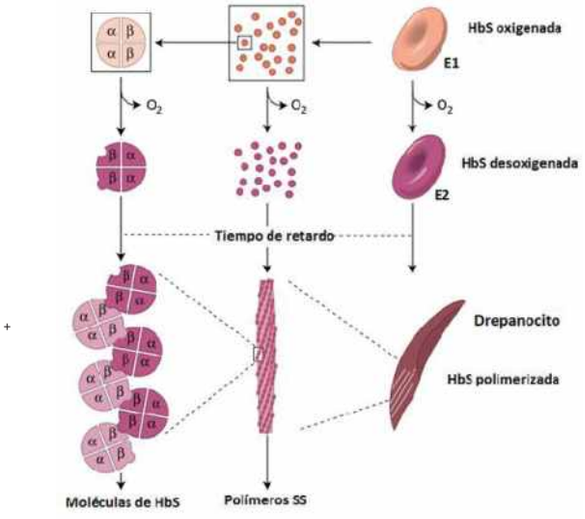
Las alteraciones patológicas son producto de la anemia, infecciones, daño orgánico agudo reversible y daño crónico irreversible. Las manifestaciones comienzan en la infancia, luego se pasa por una etapa poco sintomática en la adolescencia y luego en la etapa de adulto joven se incrementa el daño orgánico.

Efecto en los eritrocitos

Los eritrocitos adquieren la forma alarga típica del drepanocito en el proceso de desoxigenación como resultado de la polimerización de la HbS, fenómeno que es reversible en la reoxigenación. Sin embargo, la presencia de polímeros HbS reduce la deformabilidad con aumento de la viscosidad de la sangre. El "sicklismo" prolongado o repetitivo de los eritrocitos va dañando progresivamente la membrana de estos, causando salida de agua y de iones K^+ y Cl^- por la vía de Gardos conduciendo a la deshidratación de la célula, aumentando la concentración intracelular de Hb (células densas) y disminuyendo el tiempo en la formación de los polímeros HbS.[1]

La segunda consecuencia importante es el daño a la membrana con perturbación en la organización de los lípidos con exposición de fosfatidilserina cargada negativamente en la superficie de la célula siendo su localización normal la monocapa interna. Los eritrocitos se vuelven anormalmente adherentes al endotelio vascular vía moléculas de adhesión vascular 1, trombospondina y fibronectina (fig.1).[10]

>> **Figura. 1 -** Inducción de los drepanocitos. El O2 es liberado de la oxi-HbS (E1) generando desoxi-HbS (E2). Los cambios conformacionales exponen el bolsillo hidrofóbico en el sitio de remplazo de la valina (columna izquierda) el cual se une al sitio hidrofóbico complementario en la otra subunidad del tetrámero de Hb donde solo uno de los dos sitios β6-valina en cada tetrámero de HbS realiza el contacto. La columna central muestra el ensamblaje de la desoxi-HbS en una fibra helical de 14 cadenas. El tiempo de retardo es inversamente proporcional a la concentración intracelular de Hb. Los polímeros de desoxi-HbS distorcionan el eritrocito, el cual adopta la forma elongada de drepanocito o "sickle cell".



GEMATEC
equipamiento para medicina

mindray
healthcare within reach

CAL 6000

Nueva línea de análisis celular
Hematología que potencia su laboratorio

Aliado en la gestión de resultados

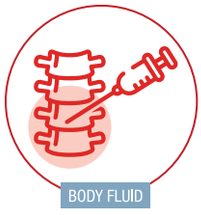
Análisis celular 3D, especificidad superior

Grupo par en tiempo real

Compartimiento STAT cerrado

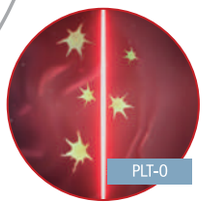
Contadores hematológicos alineados
220 test/hora

Análisis de fluidos biológicos



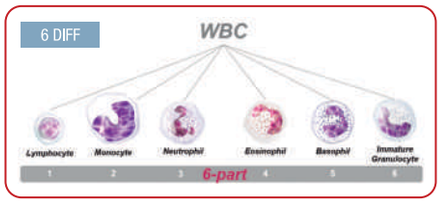
Reexaminación y test reflejo automáticos

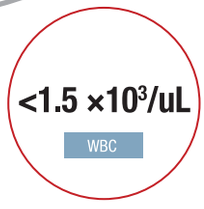
Reticulocitos: recuento y nuevos parámetros



Medición óptica de plaquetas

6 poblaciones leucocitarias





Confirmación automática de leucocitopenias

www.gematec.com.ar

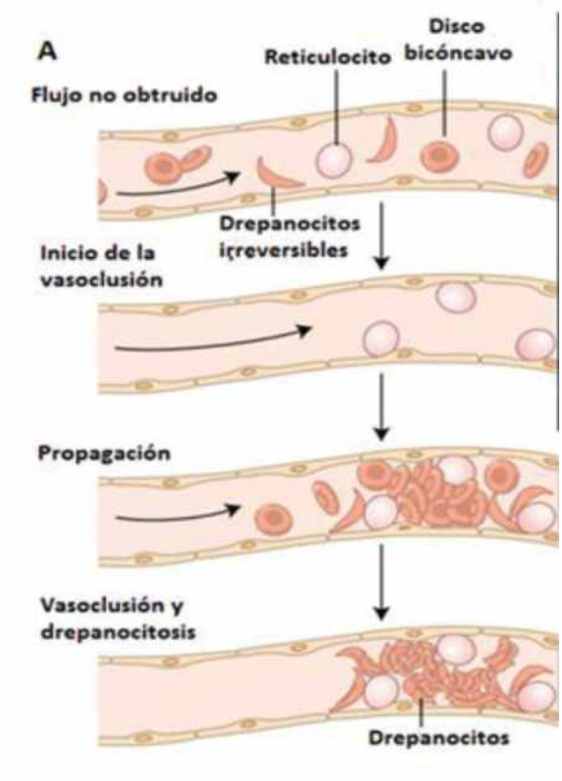
Int. Ávalos 3651 | (1605) | Munro, Buenos Aires, República Argentina | Tel./Fax: (54 11) 4512 5666 | ventas@gematec.com.ar

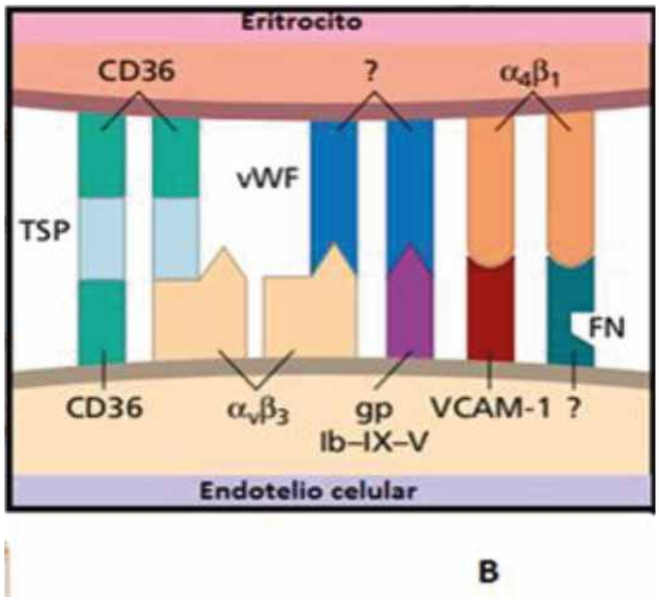
Vasoclusión

Varios factores contribuyen al fenómeno vasoclusivo: el flujo sanguíneo lento producto de una anormal regulación del tono vascular como resultado de la disminuida vasodilatación mediada por ON; agravado por el aumento de la viscosidad de la sangre provocado por la disminución de la deformabilidad de los eritrocitos, fenómeno llamado reología anormal. La vasoclusión es iniciada por la adhesión de células jóvenes (deformables) al endotelio vascular seguido del atrapamiento de los rígidos drepanocitos irreversibles. La adhesión ocurre en las vénulas poscapilares y es promovida por la leucocitosis, plaquetas activadas y citocinas inflamatorias. La influencia genética modula la tendencia a la vasoclusión independientemente de la mutación debido a las variaciones fenotípicas observadas en los individuos con esta entidad (fig. 2).[10,11]

Los reticulocitos adhesivos inician la vasoclusión por su adhesión al endotelio vascular del vaso sanguíneo. Los eritrocitos poco deformables se acumulan detrás del sitio de adhesión resultando en la oclusión del segmento vascular conteniendo numerosos drepanocitos.

>> **Fig. 2** - Adhesión endothelial y vasoclusión en la AD.





A) Los reticulocitos adhesivos inician la vasoclusión por su adhesión al endotelio vascular del vaso sanguíneo. Los eritrocitos poco deformables se acumulan detrás del sitio de adhesión resultando en la oclusión del segmento vascular conteniendo numerosos drepanocitos.
(B) En el eritrocito los receptores relevantes incluyen CD36 el cual se une a la trombospondina (TSP) y a la integrina α4β1 que une fibronectina (FN) y moléculas de adhesión celular 1 (VCAM-1). En las células endoteliales los receptores incluyen Cd36, integrina αvβ3, los complejos glucoproteicos Ib, IX y V (GP-Ib–IX–V) que se unen al factor von Willebrand (vWF) y VCAM-1. Los signos de interrogación señalan receptores no identificados.(10)

Hemólisis

La AD se caracteriza por anemias crónicas con hemólisis intra y extravascular. El "sicklismo" induce fragmentación de la membrana y lisis mediada por activación del sistema de complemento que causa destrucción intravascular de los eritrocitos. El daño a la membrana también provoca hemólisis extravascular por el atrapamiento de los eritrocitos poco deformables que son fagocitados por macrófagos. Los pacientes tienen expandido el espacio medular pero los niveles séricos de eritropoyetina son más bajos que los esperados debido a la baja afinidad de la HbS por el O_2. Los individuos con deleción concomitante de uno o ambos genes α-globínicos o con los haplotipos Senegal o Arab-India tienen altos niveles basales de Hb.[12]

Síndromes asociados con la anemia drepanocítica
Rasgo drepanocítico

El rasgo drepanocítico (HbAS) es una condición benigna que no presenta manifestaciones hematológicas y los pacientes tienen una vida y desarrollo normal, afectando entre el 8-10 % a los afroamericanos y entre el 25-30 % de individuos del África occidental. En electroforesis la relación HbA-HbS es de 60:40 debido a la gran afinidad de las cadenas α-globínicas por las cadenas β^A- globínicas. Los individuos con este rasgo pueden tener dañada la habilidad para concentrar la orina y pueden presentar hematuria, en mujeres embarazadas existe un incremento en la susceptibilidad a padecer infecciones del tracto urinario. Se ha reportado muerte súbita en individuos bajo entrenamiento físico intenso y de infarto esplénico en altitudes muy altas. Se aconseja brindar consejería genética en estos casos.[13]

Enfermedad HbS-HbC

La HbC es común en descendientes africanos y los estados heterocigóticos HbSC acontecen entre 25-50 % de los pacientes con AD. Las complicaciones vasoclusivas se asemejan a los HbSS pero su presentación es menos grave. La esplenomegalia y el riesgo de secuestro perduran toda la vida. En estos pacientes se observa retinopatía proliferativa benigna durante la segunda década de vida. Los niveles de Hb se mantienen en un rango entre 100-120 g/L, mucho más alto que en los pacientes HbSS, los eritrocitos son relativamente microcíticos con alta concentración hemoglobínica corpuscular media. En sangre periférica se observan *target cells*, cristales intraeritrocíticos y escasos drepanocitos. La patogénesis involucra daño a la membrana con la consiguiente pérdida de agua y cationes e incremento en la concentración de la HbS. Al igual que los pacientes con HbSS, la prueba de solubilidad es positiva. La corrida electroforética es muy similar para HbSC, HbSE y HbSO-Arab a pH 8,4 y la distinción se realiza basada en la etnicidad y en la electroforesis a pH 6,5.[14]

HbS-β-talasemia

El estado heterocigótico HbS-β-talasemia ocurre en menos de 10 % de los pacientes con síndromes drepanocíticos. La mayoría presentan el fenotipo β^+ y una proporción de HbA entre 3-25 %. La presentación clínica es ligera y se correlaciona con la presencia de la HbA. Menos frecuente es el fenotipo HbS-β^0 pero su presentación clínica es tan grave como las formas HbSS. Los eritrocitós son microcíticos e hipocrómicos, en periferia se observan numerosos *target cells* y drepanocitos, reticulocitos entre 10-20 % y altos niveles de HbA_2.[15]
HbS-α-talasemia

La herencia concomitante de α-talasemia

(–α/αα o –α/–α) con la AD es común y los pacientes presentan una anemia, hipocromía y microcitosis menos grave. La gravedad clínica es similar a la observada en pacientes HbSS con un complemento normal de genes α-globínicos.[16]

HbS-hemoglobina fetal hereditaria persistente (HFHP)

Aproximadamente 1 de cada 100 pacientes con HbSS presenta elevados niveles de HbF por mutaciones delecionales o no delecionales que mantienen la expresión del gen-globínico después del nacimiento. Tales individuos tienen entre 20-30 % de HbF y menos de 2,5 % de HbA_2. Los niveles de Hb son normales con microcitosis, y *target cells* observados en periferia. El curso clínico es benigno y las complicaciones vasoclusivas son muy raras debido a la inhibición de la precipitación de la HbS por los niveles elevados de HbF.[17,18]

HbS-Hb"Lepore"

La herencia conjunta de Hb"Lepore" con HbS produce un cuadro clínico similar al observado en la S-β-talasemia pero con niveles bajos de HbA_2.[19]

HbS-HbD

En los individuos heterocigóticos para la HbS y la HbD o HbG se produce una anemia hemolítica moderadamente grave con *target cells* y drepanocitos irreversibles en sangre periférica y las manifestaciones clínicas son similares a una AD ligera.[20]

HbS-HbO"Arab"

La HbO"Arab" es similar a la HbC en electroforesis alcalina y produce anemias hemolíticas moderadamente graves en asociación con la HbS. La enfermedad es más grave que la HbSC y en sangre periférica se observan numerosos drepanocitos.[21]

HbS-HbE

La enfermedad por HbSE causa hemólisis ligera sin marcadas anomalías morfológicas en los eritrocitos. La HbE se encuentra solo en 30 % del total de la Hb por la naturaleza talasémica de la mutación. Los pacientes generalmente son asintomáticos pero se ha observado de forma ocasional complicaciones vasoclusivas y anemia grave.[22]

Diagnóstico de laboratorio

Hallazgos en sangre periférica

El cuadro hematológico en sangre periférica depende del tipo de síndrome drepanocítico del que se trate. Los niveles de Hb son normales en el período neonatal, pero la anemia se comienza a establecer entre el 3er y 4to mes de vida cuando empieza a declinar la HbF observandose en periferia drepanocitos irreversibles y eritrocitos semejantes a "tabaquillos". En la enfermedad por HbSS los eritrocitos son normocíticos y normocrómicos con policromatofilia, muchos drepanocitos irreversibles y algunos *target cells*. Los conteos de reticulocitos se encuentran entre 10-20 % y son observados normoblastos. Los eritrocitos son microcíticos en presencia de α-talasemia o con deficiencia de hierro. En la HbS-β-talasemia son prominentes los drepanocitos irreversibles, *target cells* y eritrocitos microcíticos e hipocrómicos. La morfología de los eritrocitos en la HbSC se caracteriza por el predominio de *target cells* y raros drepanocitos irreversibles. De forma ocasional se observan corpúsculos de Howell-Jolly indicativos de la disminución de la función esplénica. Los leucocitos se encuentran elevados (12-20 × 10^9/L) producto de la maduración de los neutrófilos al igual que los conteos plaquetarios (300–500 × 10^9/L) causado por la afección esplénica.[23]

Otros hallazgos

La medida de los factores de la coagulación en la anemia drepanocítica son indicativos de ligera activación del sistema. La velocidad de sedimentación globular es consistentemente baja. Los niveles séricos de bilirrubina no conjugada y de lactato deshidrogenasa son elevados y la haptoglobina muy deprimida.[24]

Electroforesis de Hb

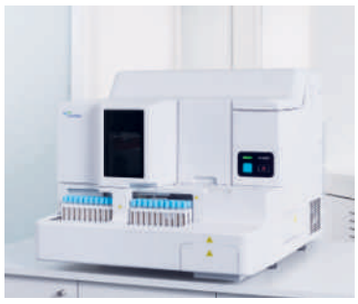
La HbS puede ser identificada en electro-

Analizadores de hemostasia
Soluciones para cada laboratorio

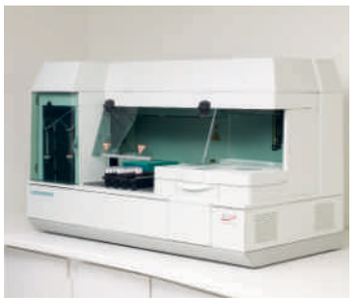
Conflanza, conveniencia y eflciencia en costos.

Sistema BFT II

Sysmex® CA-600 series



Sysmex® CS-2500



Sistema BCS® XP

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

Ahora disponible también agregación plaquetaria en Sysmex® CS-2500 y en el Sistema BCS® XP.

Simplicidad. Control. Mejores resultados.

siemens-healthineers.com/ar/

SIEMENS Healthineers

foresis en acetato de celulosa a pH 8,4. Aunque las Hb D y G tienen la misma movilidad electroforética con este método, puede ser diferenciada con el empleo de la electroforesis en agar citrato a pH 6,2 o en foco isoeléctrico de capa fina. Con electroforesis no se puede distinguir entre la HbSS y la HbS-β^{o}-talasemia. El diagnóstico de S-β^{o}- talasemia es sugerido por la microcitosis y elevados niveles de HbA_2, y confirmado por el hallazgo del rasgo β-talasémico en uno de los padres. La HbA y la HbS es observada tanto en los HbAS como en el HbS-β^{+}-talasémicos, pero en el primero se encuentra alrededor de 50 % mientras que en el segundo se encuentran entre 5-30 %. Los niveles de HbF son variablemente elevados con niveles altos observados en los haplotipos Arab-Indian y Senegal.[25,26]

Otros ensayos para detectar la HbS

Los drepanocitos pueden ser inducidos cubriendo una gota de sangre con una lámina cubreobjeto y sellándolo para excluir el O_2 o por adición de una gota de metabisulfito de sodio al 2 %. La prueba de solubilidad para la HbS emplea un agente reductor para hemolisar los eritrocitos. La desoxi-HbS es insoluble y tiende a enturbiar la solución. Ambos ensayos son inútiles para distinguir el rasgo HbAS de la HbSS y no son empleados para realizar el diagnóstico primario.[27] Son útiles para ayudar en la identificación de bandas electroforéticas anormales como la HbS y para la identificación del rasgo HbAS en las unidades de concentrados de eritrocitos para transfundir.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal está dirigido en la detección de la mutación GAG→ GTG en células fetales responsable de la enfermedad por anemia drepanocítica. La consejería genética es difícil debido a la marcada variabilidad en las manifestaciones clínicas dentro del mismo genotipo y la habilidad para predecir el fenotipo individual. El diagnóstico de preimplantación y selección de embriones saludables ofrece una solución pero no está exento de problemas éticos.[27,28]

Diagnóstico neonatal

El diagnóstico neonatal es recomendado para identificar la enfermedad por anemia drepanocítica en el período neonatal. La muestra de sangre obtenida por punción capilar en el talón es recogida en papel de filtro y examinadas por electroforesis o cromatografía. Los neonatos con HbSS y HbS- β^{o}-talasemia tienen un patrón FS (indicativo de la relativa abundancia en la muestra). En el rasgo drepanocítico el patrón de Hb es FAS, mientras que en recién nacidos con HbS-β^{+}-talasemia el patrón es FSA. La presencia de un patrón FSC sugiere enfermedad por HbSC. Los estudios familiares permiten realizar el diagnóstico definitivo; cuando los padres no están presentes el medio diagnóstico de elección son los ensayos moleculares.[29]

En esencia, dada la complejidad y multiplicidad de eventos que conducen a complicaciones graves en la AD y nuestra incapacidad para predecir el curso clínico en cada caso particular; la comprensión creciente, pero aún inadecuada, de la fisiopatología, ayudaría en la prevención de estos eventos con la ayuda de pacientes y familiares. El diagnóstico rápido y certero de estas complicaciones en nuestros servicios de urgencia resultaría en una mejor atención, que se traduce en mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Gilberto Soler Noda: Concepción y diseño del trabajo, obtención, análisis e interpretación de datos, redacción y corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.
Lilia Zenaida Escalona Muñoz: Análisis e interpretación de datos, y corrección del manuscrito en su versión final.
Kirenia Peña Leyva: Redacción y la corrección del manuscrito en su versión final.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, *et al*. Sickle cell disease. Nature Reviews Disease Primers. 2018;4:18010.

Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. Arch Dis Child. 2015;100:48-53. http://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303773

Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN. *et al*. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. Nature communications. 2010;1:104. http://doi.org/:10.1038/ncomms1104

Kato GJ. New Insights into Sickle Cell Disease: Mechanisms and Investigational Therapies. Current opinion in hematology. 2016;23(3):224-32. http://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000241

Das R, Mitra A, Mitra G, Maity D, Bhat V, Pal D, *et al*. Molecular insights of inhibition in sickle hemoglobin polymerization upon glutathionylation: hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry and molecular dynamics simulation based approach. Biochemical Journal. 2018; BCJ20180306. http://doi.org/10.1042/BCJ20180306

Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. Blood. 2017; blood-2017-02-765891. http://doi.org/10.1182/blood-2017-02-765891

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017;376:1561-73. http://doi.org/10.1056/NEJMra1510865

Esin AI, Bergendah ILT, Savolainen V, Marsh J, Warnecke T. The genetic basis and evolution of red blood cell sickling in deer. Nature Ecology & Evolution. 2018;2:367-76. http://doi.org/10.1038/s41559-017-0420-3

Garneau AP, Marcoux AA, Frenette-Cotton R, Mac-Way F, Lavoie JL, Isenring P. Molecular insights into the normal operation, regulation, and multisystemic roles of K+-Cl–cotransporter 3 (KCC3). American Journal Physiology. 2017;3131(5):516-32. http://doi.org/10.1152/ajpcell.00106.2017

Postgraduate Haematology, FifthEdition. Edited by A. Victor Hoffbrand, Daniel Catovsky, Edward G.D. Tuddenham. Copyright © 2005 Blackwell Publishing Ltd, 9600 Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK.

Heeney MM, Hoppe CC, Abboud MR, Inusa B, Kanter J, Ogutu B, *et al*. A Multinational Trial of Prasugrel for Sickle Cell Vaso-Occlusive Events. New England Journal of Medicine. 2016[acceso: 15/05/2020];374(7):625-35. Disponible en: https://www.nejm.org/doi-/full/10.1056/NEJMoa1512021

Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. J Clin Invest. 2017;127(3):750-60.
http://doi.org/10.1172/JCI89741
Nayar S, Acharya S, Acharya R, Kishore S, Thakur B. Spectrum of Haemoglobinopathies: A Hospital Based Study in Uttarakhand. Journal Of Clinical & Diagnostic Research. 2017;11(12):18-21.
http://doi.org/10.7860/JCDR/2017/31731.10947
Garnier Y, Ferdinand S, Etienne-Julan M, Elana G, Petras M, Doumdo L, *et al*. Differences of microparticle patterns between sickle cell anemia and hemoglobin SC patients. PLoS ONE. 2017;12(5):0177397.
http://doi.org/10.1371/journal.pone.0177397
Lin MI, Paik E, Mishra B, Burkhardt D, Kernytsky A, Pettiglio M, *et al*. CRISPR/Cas9 Genome Editing to Treat Sickle Cell Disease and B-Thalassemia: Re-Creating Genetic Variants to Upregulate Fetal Hemoglobin Appear Well-Tolerated, Effective and Durable. Blood. 2017[acceso: 15/05/2020];130(S1):284. Disponible en: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/284
Opi DH, Ochola LB, Tendwa M, Siddondo BR, Ocholla H, Fanjo H, *et al*. Mechanistic studies of the negative epistatic malaria-protective interation between sickle cell trait and α+thalasaemia. EBio Medicine. 2014;1(1):29-36.
http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.006
Rivera-Paz EE, Espinal-Palacios AG, Palencia EP, Hernández AP. Anemia de células falciformes con persistencia de hemoglobina fetal como factor protector: reporte de caso. Rev Mex Pediatr. 2016;82(2):55-9.
Lin MI, Paik EJ, Mishra BP, Chou S, Zhang Y, Tomkinson K, *et al*. Re-Creating Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH) to Treat Sickle Cell Disease (SCD) and β-Thalassemia. Blood. 2016[acceso: 15/05/2020];128(22):4708.
Disponible en:
http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4708
Paglietti ME, Satta S, Sollaino MC, Barella S, Ventrella A, Desogus MF, *et al*. The Problem of Borderline Hemoglobin A2 Levels in the Screening for β-Thalassemia Carriers in Sardinia. Acta Haematol. 2016;135:193-9.
Italia K, Upadhye D, Dabke P, Kangane H, Colaco S, Sawant P, *et al*. Clinical and hematological presentation among indian patients with common hemoglobin variants. Clinica Quimica Acta. 2014;431:46-51. http://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.028
Bezirgiannidou Z, Christoforidou A, Kontekaki E, Anastasiadis AG, Papamichos SI, Menexidou H, *et al*. Hyperhemolytic Syndrome Complicating a Delayed Hemolytic Transfusion Reaction due to anti-P1 Alloimmunization, in a Pregnant Woman with HbO-Arab/β-Thalassemia. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.
2016;8(1):e2016053.
http://doi.org/10.4084/MJHID.2016.053
Chotivanich K, Udomsangpetch R, Pattanapanyasat K, Chierakul W, Simpson J, Looareesuwan S, *et al*. Hemoglobin E: a balanced polymorphism protective against high parasitemias and thus severe P. falciparum malaria. Blood. 2002[acceso: 15/05/2020];100(4):1172-6. Disponible en:
http://www.bloodjournal.org/content/100/4/1172
Erramouspe B, Eandi Eberle SJ. Conventional techniques applied to the diagnosis of hemoglobinopathies. Acta bioquím clín latinoam. 2017[acceso: 15/05/2020];51(3):325-32. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300007&lng=es
Noubouossie D, NS Key, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: Relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. Blood Review. 2016;30(4):245-56. http://doi.org/10.1016/j.blre.2015.12.003
Yoon CS, Tan YM, Law HY. AB091. Comparison of two haemoglobin electrophoresis platforms for the detection of haemoglobinopathies. Annals of Translational Medicine. 2017;5(S2):AB091. http://doi.org/10.21037/atm.2017.s091
Begum K, Mannan MA, Sanyal M, Hosen I, Chakraborty S, Shekhar H. Molecular Diagnostic Approach Prevails Superior Over Conventional Gel-Electrophoresis Method in Detecting Sickle Cell Anemia. J Mol Biomark Diagn. 2018;9:382. http://doi.org/10.4172/2155-9929.1000382
McGann PT, Hoppe C. The pressing need for point-of-care diagnostic for sickle cell disease: A review of current and future technologies. Blood Cells Molecules and Diseases. 2017;67:104-13.
http://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.08.010
Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, *et al*. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. European Journal of Human Genetics. 2015;23:426-37.
http://doi.org/10.1038/ejhg.2014.131
Camilo-Araújo RF, Silverio Amancio OM, Figueiredo MS, Cabanãs-Pedro AC, Pellegrini Braga JA. Molecular analysis and association with clinical and laboratory manifestations in children with sickle cell anemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36(5): 334-9.
http://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.06.002

DIESSE

Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

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

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA
HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A
GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
fT4
fT3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

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

BIODIAGNOSTICO

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

17 de abril: Día Mundial de la Hemofilia. Soluciones de Coagulación Roche Diagnóstica

>>> El 17 de abril de 2021 se celebra el Día mundial de la hemofilia. Este evento busca reunir a la comunidad mundial de trastornos de la coagulación.

>>> La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII o IX. Esta patología afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge sin antecedentes familiares. Hay dos tipos de hemofilia: **hemofilia A** (deficiencia de factor VIII) y **hemofilia B** (deficiencia de factor IX). Los factores de coagulación son proteínas de la sangre que hacen que ésta se coagule; si los coágulos no se forman adecuadamente la hemorragia persiste.

En neonatos, con frecuencia se sospecha la existencia de hemofilia al presentarse hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hematomas en sitios de venopunción, etc. Así mismo, se pueden originar hematomas glúteos, subcutáneos en piernas, hemartrosis en tobillos o rodillas en pacientes con hemofilia severa.

Desde el punto de vista clínico, la hemofilia se diagnóstica a través de análisis de sangre realizados en laboratorio. En esta parte del proceso, Roche se propone dar a los profesionales de la salud las herramientas necesarias para un diagnóstico de alta calidad, que contribuya con el seguimiento y tratamiento adecuado, así como acompañar al paciente y su entorno en este transitar.

Para esto, los resultados de las pruebas son vitales y éstos dependen de la calidad de la muestra, el método, los equipos, los reactivos etc. En este sentido, Roche, a través de sus analizadores de hemostasia, pone su experiencia al servicio del paciente desde el laboratorio, donde los equipos permiten una rutina totalmente automatizada que disminuye la posibilidad de error, mejora el flujo de trabajo, optimiza los recursos elevando al máximo su rendimiento y amplía la capacidad de carga de reactivos para una mayor productividad.

Los laboratorios de coagulación actuales necesitan satisfacer la creciente demanda clínica de resultados rápidos y precisos, al tiempo que mantienen la rentabilidad. Los nuevos analizadores de coagulación abordan esa necesidad de mayor eficiencia, mejor flujo de trabajo y resultados confiables al ofrecer características innovadoras que revolucionarán las pruebas de coagulación actuales.

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

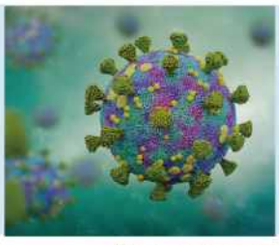
etc internacional

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

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

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

PerkinElmer
For the Better



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

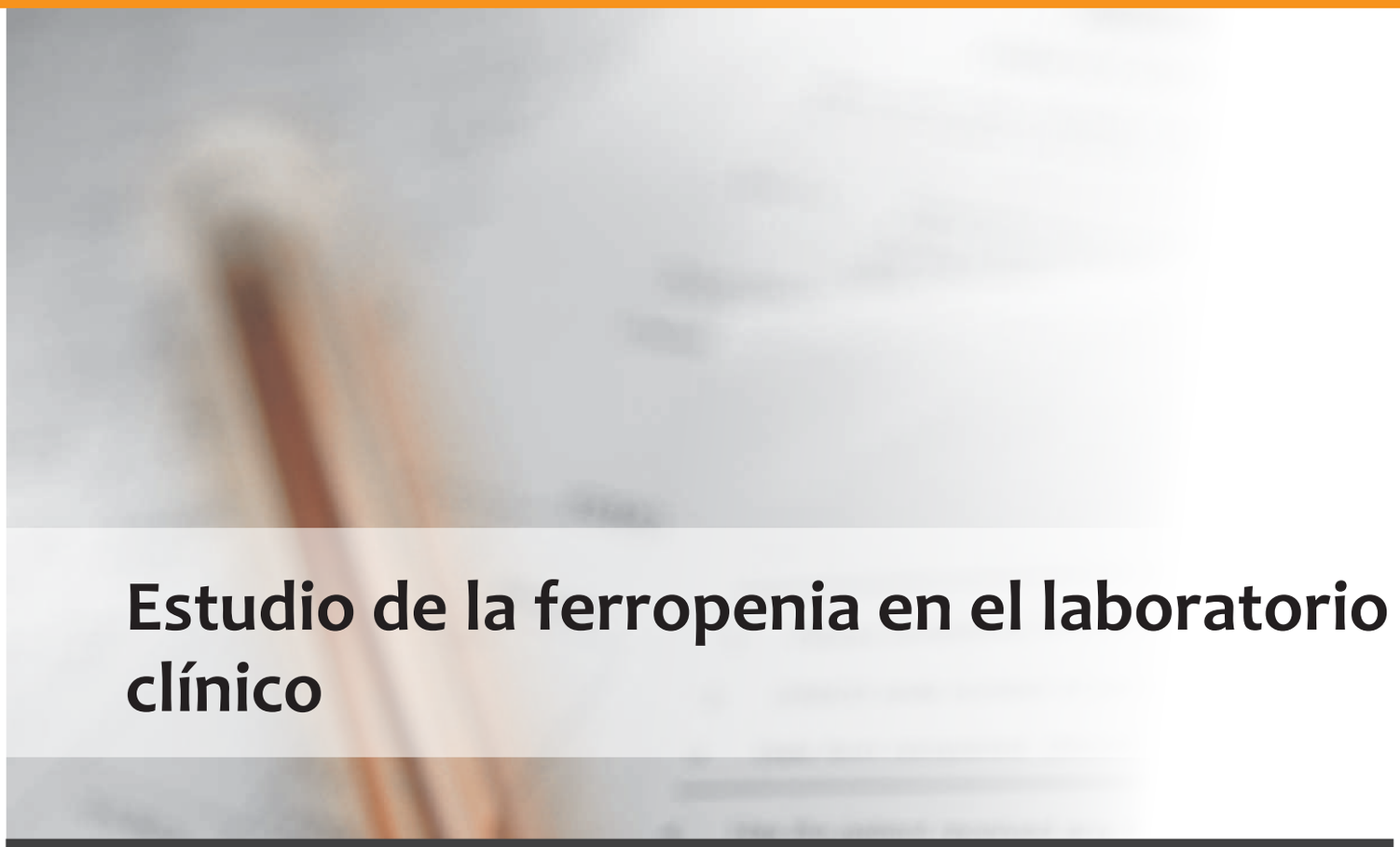
No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*

etc internacional

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

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

Contáctenos por mayor información
www.etcint.com.ar



Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico

>>> El significado clínico del diagnóstico morfológico de la sangre periférica, de los índices hematimétricos, y de las magnitudes proteicas utilizadas habitualmente en la exploración de la ferropenia serán analizadas en siguiente el documento que pretende establecer las recomendaciones para la adecuada utilización en el laboratorio clínico de dichos parámetros , en relación al manejo del paciente ferropénico.

>>> AUTORES

D. Pérez Surribas[a,b] A. Gella Concustell[a,b] E. Cruz Iglesias[c] S. Hermoso Durán[d]
E. Urrechaga Igartua[e] M.J. Alcaide Martín[f] A. Merino González[g]

[a] *Comisión de Proteínas, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML)*
[b] *Laboratori Pasteur, Andorra la Vella, Andorra*
[c] *Comisión de Neuroquímica y Enfermedades Neurológicas, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML)*
[d] *Institut de Neurociències i Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*
[e] *Laboratorio Central-Bioquímica, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España*
[f] *Laboratorio Dr. Grasa Biec, Zaragoza, España*
[g] *Comisión de Biología Hematológica, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML)*
[h] *Laboratorio de Hematología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, España*
[i] *Laboratorio de Urgencias, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*
[j] *Centro de Diagnóstico Biomédico-CORE, Hospital Clínic, Barcelona, España*

>>> CORRESPONDENCIA.

D. Pérez Surribas
Mail: d.perez@laboratoripasteur.com

>>> RESUMEN

El hierro es un elemento químico esencial para todos los organismos vivos, necesario para un amplio espectro de funciones metabólicas vitales. La exploración del metabolismo del hierro puede ser difícil en algunas situaciones, tales como en el paciente con una enfermedad crónica, por la respuesta de los biomarcadores frente a la inflamación. En los últimos años el laboratorio clínico ha incorporado nuevos biomarcadores a los

CREATING A
BETTER FUTURE
Diestro

El futuro de su
laboratorio comienza hoy

12 cuotas
SIN INTERÉS

PROMOCIÓN ANIVERSARIO
1991 - 2021

www.diestroweb.com

*Oferta válida para Analizadores de Electrolitos Diestro en cualquier modelo y configuración hasta el 30/04/2021 o hasta agotar stock de 30 unidades. Consultar disponibilidad antes de confirmar su orden de compra. Forma de pago: 1er cuota anticipo + 11 cheques posdatados contra entrega del instrumento.

tradicionalmente empleados, con el fin de mejorar su contribución al diagnóstico y seguimiento de la ferropenia. Se ha realizado una búsqueda sistemática de la evidencia científica publicada en los diez últimos años para los siguientes biomarcadores: el diagnóstico morfológico de la sangre periférica, los índices hematimétricos, y las concentraciones plasmáticas de transferrina (y sus índices), ferritina, receptor soluble de transferrina y hemoglobina, en la ferropenia. Se emiten recomendaciones para estos biomarcadores en relación al diagnóstico y manejo del paciente ferropénico.

Este documento constituye una nueva versión de uno elaborado en el año 2006 por parte de la Comisión de Proteínas[1]. Entre otros cambios, incluye el estudio de la morfología de sangre periférica, junto a los índices hematimétricos y reticulocitarios.

Este documento tiene la conformidad de las tres Sociedades (AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML) como Recomendación profesional en el ámbito del Laboratorio Clínico.

>>> INTRODUCCIÓN

El hierro es un elemento químico esencial para todos los organismos vivos. Este metal de transición es necesario para llevar a cabo un amplio espectro de funciones metabólicas tan importantes como el control del transporte de electrones a través de la cadena respiratoria, la síntesis de ADN y el aporte de oxígeno a los tejidos. Habitualmente, el hierro realiza su función unido a proteínas. Así, podemos hallar el hierro como: cofactor de varias enzimas (oxidasas, peroxidasas, catalasas e hidroxilasas), componente esencial de proteínas de transporte (transferrina, hemoglobina, mioglobina) o elemento activo en la cadena de transporte de electrones (citocromos y proteínas de hierro-azufre).

Principalmente, se atribuye su importancia biológica a su facilidad oxido-reductora. El hierro posee la capacidad de aceptar o donar un electrón, por lo que puede encontrarse en dos estados de oxidación: el ion férrico (hierro (III), la forma oxidada), y el ion ferroso (hierro (II), la forma reducida). Sin embargo, esta misma propiedad es la base de su toxicidad ya que, cuando no está unido a proteína o se encuentra en elevadas concentraciones, cataliza la producción de radicales hidroxilo (reacción de Fenton) que originan peroxidación de lípidos de membrana, proteínas y ácidos nucleicos y resulta finalmente en un estrés oxidativo que conduce hacia la muerte celular

Por tanto, el balance entre absorción, almacenamiento, utilización, transporte y eliminación de hierro se halla estrictamente regulado por complejos circuitos homeostáticos en el que intervienen numerosas proteínas especializadas. Tal es su complejidad, que la prevalencia de las entidades clínicas relacionadas con la homeostasis del hierro es elevada, incluyendo diferentes manifestaciones clínicas y abarcando todo el espectro desde la deficiencia de hierro, con o sin anemia, hasta la sobrecarga férrica hereditaria o adquirida.

El contenido total de hierro de un individuo sano se mantiene entre 3,5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre. Puede considerarse que el hierro en el organismo se distribuye en tres grandes compartimentos: funcional, depósito y transporte. Aproximadamente, el 60-70% está constituido por hierro funcional que se localiza esencialmente en la hemoglobina de los hematíes maduros (circulación; 1800 mg) y precursores eritroides (médula ósea; 300 mg), y en la mioglobina (músculo esquelético; 300 mg). Entre el 30-40% del hierro restante es almacenado (hierro de depósito) en las células del parénquima hepático (1000 mg) y en los macró-fagos del sistema reticuloendotelial (600 mg) en forma de ferritina y hemosiderina. Únicamente 3-4 mg de hierro (0,1- 0,2% del hierro del organismo) circulan en el plasma como hierro intercambiable unido a la transferrina.

Metabolismo

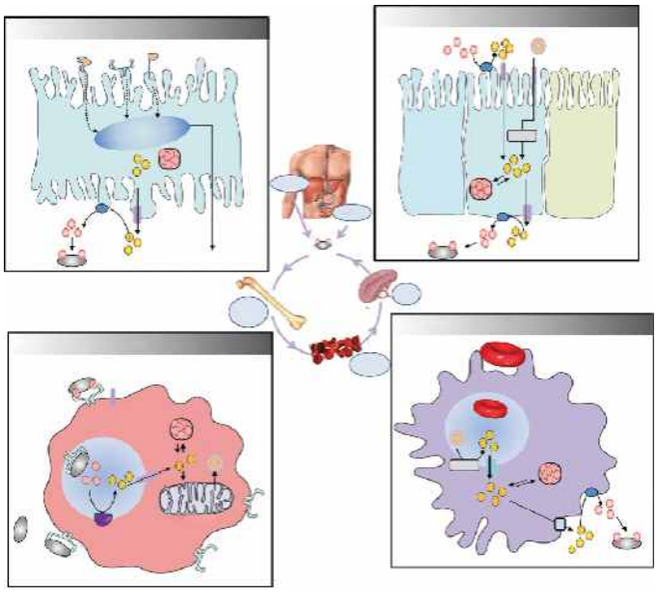
Absorción de hierro

Diariamente se absorben 1-2 mg de hierro a través de la dieta por los enterocitos duodenales. En la dieta el hierro puede encontrarse en forma inorgánica o no hemínico (hierro (III), o hierro (II)),

o mayoritariamente, como hierro hemínico (Fe-hemo). Inicialmente, el hierro (III) se reduce a hierro (II) por la acción de la reductasa citocromo B duodenal (DcytB)El hierro (II) generado es transportado dentro de la célula por el transportador de metales divalentes 1 (DMT-1). El hierro unido al grupo hemo, por el contrario, entra al enterocito a través de un proceso que no se conoce totalmente. Si bien la entrada del hierro está cuestionada, ésta puede estar mediada por la proteína transportadora de hemo (HCP). De esta forma, el grupo hemo internalizado es posteriormente degradado por la hemoxigenasa 1 (HOX1) y se libera el hierro (II) Una vez internalizado, el hierro puede ser almacenado dentro de los enterocitos intestinales en forma de ferritina, o bien puede ser transportado a la sangre. El hierro (II) es liberado a la circulación portal a través de la membrana basolateral mediante la proteína transportadora ferroportina El último paso requiere la hefestina, una oxidasa homóloga a la ceruloplasmina, que oxida el hierro (II), para que pueda ser transportado por transferrina. La transferrina facilita la distribución y el intercambio celular del hierro en los tejidos mediante la interacción con los receptores de transferrina celulares. Este transporte de hierro es inhibido por la unión de la hormona peptídica hepcidina a la ferroportina. La hepcidina se une a la ferroportina y se forma un complejo que induce un cambio conformacional, resultando internalizado en una vesícula por endocitosis. Posteriormente, dicho complejo hepcidinaferroportina sufre degradación lisosomal, el hierro queda así atrapado intracelularmente en el enterocito, con la consecuente disminución de la absorción del hierro En una homeostasis férrica normal, la hepcidina inhibe el transporte de hierro al plasma desde el intestino al impedir la absorción en los enterocitos duodenales Véase la

Transporte y uso de hierro

>> **Figura I:** Homeostasis del hierro



El hierro (III) plasmático vehiculado por la transferrina se une a los receptores de la transferrina (TfRs) situados en la membrana celular de los progenitores eritroides de la médula ósea, principal consumidor de hierro del organismo (véase apartado Receptor soluble de transferrina). El complejo es internalizado en las células mediante vesículas endosómicas, donde al acidificarse, los iones hierro (III) son liberados del complejo TfR1-Transferrina, reducidos a hierro (II) por la ferroreductasa STEAP3 y enviados al citosol mediante los transportadores de hierro DMT-1 El hierro citoplasmático o bien permanece almacenado en forma de ferritina o es empleado en la mitocondria fundamental-mente para la síntesis del grupo Fe-hemo de la hemoglobina y las agrupaciones proteicas de hierro-azufre

Almacenaje y reciclaje de hierro

Junto con el bazo y la medula ósea, el hígado es uno de los principales reservorios de hierro. El hierro (II) puede ser liberado al torrente sanguíneo por la acción conjunta de ferroportina y ceruloplasmina. El hígado es también productor de hepcidina, hormona que está íntimamente implicada en la homeostasis de hierro. La hepcidina secretada por los hepatocitos circula por el plasma unida a a2-macroglobulinaLa producción de esta hormona, ade- más de estar regulada por el grado de saturación de transferrina y el nivel de TFRs, también responde a estímulos inflamatorios e infecciosos, así como a estados de hipoxia El macrófago, célula retículoendotelial, es responsable de reciclar el hierro de los glóbulos rojos senescentes. El hierro liberado del grupo hemo por acción de la HOX1 puede ser almacenado intracelularmente por la ferritina o la hemosiderina, o ser entregado a los progenitores eritroides para la formación de nuevos eritrocitos. La ferroportina es responsable del transporte del hierro (II) del macrófago a la circulación, para ello requiere la acción de la ceruloplas- mina, que lo oxida a hierro (III), para que sea unido a la apotransferrina, de la misma manera que ocurre en los hepatocitos. En una homeostasis férrica normal, la hepcidina inhibe el transporte de hierro al plasma, gracias a la acción sobre la ferroportina, desde los macrófagos hepáticos y esplénicos, que reciclan el hierro de los hematíes senescentes y desde los hepatocitos que almacenan hierro

Deficiencia de hierro

La causa más frecuente de anemia en todo el mundo es la eritropoyesis con restricción del hierro, que se produce como consecuencia de uno o más tipos de déficit de hierro o ferropenia. La deficiencia de hierro puede distinguirse entre déficit absoluto de hierro, déficit funcional de hierro y secuestro de hierro por inflamación (también llamado anemia de enfermedades crónicas o anemia inflamatoria)

Déficit absoluto de hierro

Es la alteración nutricional más frecuente y ampliamente distribuida, la principal causa de anemia y un problema importante de salud pública Es especialmente común en niños en edad preescolar y adolescente, mujeres en edad fértil y ancianos. La deficiencia de hierro se relaciona con una absorción insuficiente (ingesta dietética insuficiente o inadecuada, enfermedades gastrointestinales e infecciones), requerimiento de hierro fisiológicamente aumentado (períodos de crecimiento rápido, lactantes, embarazo, lactancia), pérdidas de sangre agudas o crónicas (hemorragias perinatales o digestivas, pérdidas menstruales excesivas, pérdidas de sangre por otros órganos). Aunque el déficit absoluto de hierro es un proceso continuo puede desglosarse en tres etapas

Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

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

MP Biomedicals

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

NovaTec Immundiagnostica GmbH

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

Zika

NovaTec Immundiagnostica GmbH

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

CHEMBIO Diagnostic Systems, Inc.

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

Chikungunya

NovaTec Immundiagnostica GmbH

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

BIODIAGNOSTICO

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

secuenciales

Depleción de los depósitos de hierro: El hierro de depósito esta disminuido, descendiendo progresivamente la concentración de ferritina sérica.

Eritropoyesis ferropénica: La eritropoyesis disminuye debido a la deficiencia de hierro de depósito. Característicamente se observa ferropenia, índice de saturación de transferrina bajo, aumento de la concentración de transferrina y del receptor soluble de transferrina. Sin embargo, la concentración en sangre de hemoglobina es casi normal.

Anemia ferropénica (déficit absoluto de hierro): El hierro de depósito ya se ha consumido y la concentración sanguínea de hemoglobina se halla significativamente disminuida. La anemia ferropénica se caracteriza por presentar hematíes con un menor volumen corpuscular medio (microcíticos) y menor concentración de hemoglobina corpuscular media (hipocrómicos), que también se refleja en un aumento de los eritrocitos hipocrómicos. Además, la concentración plasmática de ferritina es baja, si no coexiste inflamación.

Deficiencia de hierro funcional

Se caracteriza por una incorporación insuficiente de hierro a los progenitores eritroides pese a que los depósitos de hierrototales del organismo son suficientes. Aparece cuando la movilización del hierro no es suficientemente rápida para satisfacer el aumento de la demanda durante la estimulación intensa por la eritropoyetina endógena o con el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. El déficit de hierro funcional también puede desarrollarse durante el aumento de la eritropoyesis mediado por la eritropoyetina endógena en respuesta a la anemia o a una flebotomía. En un sentido más amplio, este tipo de déficit es un componente principal de la anemia de enfermedades crónicas.

Anemia de enfermedades crónicas

Se instala en el contexto de enfermedades autoinmunes, crónicas, infecciosas o neoplásicas. El común denominador es el componente inflamatorio, por lo que también se denomina como anemia inflamatoria. Se observa en la mayoría de los casos en pacientes con enfermedades infla- matorias crónicas, cuando se bloquea la liberación de hierro de los macrófagos del sistema reticuloendotelial, enterocitos y hepatocitos, de forma que el suministro de hierro disponible en el plasma disminuye. Representa la segunda forma de anemia más prevalente. El secuestro del hierro está impulsado por la activación crónica de células inflamatorias y la producción excesiva de citocinas, principalmente proinflamatorias (IL-1þ, IL-6, TNF-a e IFN-µ). Las citocinas proinflamatorias tienen las siguientes funciones: 1) estimulan la captación y almacenamiento de hierro en los macrófagos del sistema reticuloendotelial (acumulación de ferritina y hemosiderina), 2) inhiben tanto la proliferación y diferenciación de células progenitoras eritroides (efectos inhibidores de IFN-µ, TNF-a e IL-1, inducción de apoptosis por TNF-a), como la respuesta de la médula ósea a la eritro-poyetina, y 3) reducen la vida media de los hematíes. La expresión aumentada en hepatocitos de hepcidina, proteína de fase aguda cuya síntesis es estimulada por IL-6 y endotoxina, produce en modelos experimentales anemia, inhibiendo la absorción duodenal de hierro. Las citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IL-13) favorecen la reten-ción de hierro en los macrófagos activados y participan en la inducción de ferropenia e hiperferritinemia de las enfermedades crónicas inflamatorias

Objeto

El objeto de este documento es una revisión sobre el significado clínico del diagnóstico morfológico de la sangre periférica, de los índices hematimétricos, y de las magnitudes proteicas utilizadas habitualmente en la exploración de la ferropenia, que son las siguientes: 1) concentraciones plasmáticas de transferrina y sus índices (capacidad de fijación de hierro, coeficiente de fijación de hierro por la transferrina e índice de saturación de transferrina), 2) ferritina, 3) receptor soluble de transferrina, 4) hemoglobina. Asimismo, el documento pretende establecer recomendaciones para la adecuada utilización de los parámetros mencionados en el laboratorio clínico. La resume la evidencia científica que la revisión bibliográfica puso de manifiesto y que motivó la

realización del documento.

>> **Tabla 1** Detalles de la búsqueda sistemática realizada en el primer semestre de 2016

Fuente	Palabra clave	Filtro	Total	Sel
Guías de práctica clínica				
Canadian Medical Association	Anemia, Hypochromic [MeSH]	Diagnosis, Evaluation,	10	3
Institute for clinical Systems Improvement	Anemia, Iron-Deficiency [MeSH] Iron Overload [MeSH]	Management, published in the last 10 years	0	0
National Guideline Clearinghouse	Hemochromatosis [MeSH]		49	6
Clinical Practice Guidelines			0	0
World Health Organization			0	0
National Institute for Health and Care Excellence			0	0
Health Improvement Scotland			0	0
Guiasalud.es			4	1
New Zealand Guidelines Group			0	0
Motores de búsqueda				
Pubmed	((((Proteins [MeSH]) OR Biomarker [MeSH]) AND ((Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp]) AND abstract[text] AND ''last 10 years''[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]) AND systematic[sb] AND medline[sb]))) AND (((((((Anemia, Hypochromic [MeSH]) OR Anemia, Iron-Deficiency [MeSH]) OR Iron Metabolism Disorders [MeSH]) OR Kidney Failure, Chronic [MeSH]) OR Iron Overload [MeSH]) OR Hemochromatosis [MeSH]) AND ((Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND abstract[text] AND ''last 10 years''[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]) AND systematic[sb] AND medline[sb]))	Review, Systematic Reviews, Clinical Trial, Abstract, published in the last 10 years, Humans, English, French, Spanish, Systematic Reviews, MEDLINE.	220	82
Google académico	''anemia hypochromic''	(2006-2016) (Ingles, Frances y Español) [PDF]	66	3
	''anemia iron deficiency'' AND ''biomarker''		78	3
	iron metabolism disorders AND ''biomarker''		43	11
	''kidney failure chronic''		83	3
Bases de datos de revisión sistemática				
Cochrane Library	Iron Metabolism Disorders		22	3
	Iron		93	2
	Anemia, Iron-Deficiency		29	1
	Hypochromic anaemia		14	0
University of York	Iron Metabolism		21	0
	Iron Metabolism Disorders		1	0
	Iron		510	0
	Anemia, Iron-Deficiency		2	0
	Hypochromic anaemia		0	0
Healthevidence.org	Iron Metabolism		4	0
	Iron Metabolism Disorders		0	0
	Iron		53	1
	Anemia, Iron-Deficiency		27	0
	Hypochromic anaemia		0	0

MEGANALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

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

FUNDADO POR 194 BIOQUÍMICOS
22 AÑOS

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

Magnitudes biológicas para la exploración de la ferropenia

Morfología eritrocitaria y observación del frotis

Dado que la anemia ferropénica se debe a una disminución de la síntesis de hemoglobina, el diagnóstico morfológico de esta entidad se realiza mediante la simple observación de la morfología eritrocitaria en la extensión de sangre periférica ten˜ida con May Grünwald-Giemsa. En la anemia ferropénica los hematíes son microcíticos (con volumen corpuscular medio o VCM< 80 fL) e hipocromos debido a su menor contenido hemoglobínico. Junto al menor valor del VCM, es interesante comprobar el valor aumentado de la dispersión de la curva de distribución eritrocitaria (ADE), lo que pone de manifiesto la anisocitosis eritrocitaria. Además de la microcitosis ferropénica, los valores de la hemoglobina corpuscular media o HCM se encontrarán también disminuidos, siendo el reflejo de la hipocromía manifiesta observada en el frotis sanguíneo.

Junto a las alteraciones eritrocitarias, es muy frecuente en la observación del frotis sanguíneo el hallazgo de un elevado número de plaquetas (trombocitosis reactiva). No obstante, la trombocitosis no suele superar los valores de 700 x 10^9/L. Además, el núcleo de los leucocitos puede presentar un cierto grado de hipersegmentación, aunque esta alteración morfológica no es tan marcada como en la anemia megaloblástica. Tanto la trombocitosis como la leucocitosis, si acompañan a la ferropenia, desaparecen con el tratamiento

La disminución de la síntesis de hemoglobina, en más del 90% de los casos, obedece a un déficit de hierro. En el 10% restante, otros mecanismos que determinan el equilibrio del hierro en el organismo pueden estar implicados, como por ejemplo la llegada insuficiente de hierro a los eritroblastos por anemia inflamatoria, o trastornos congénitos de la síntesis de cadenas de globina (talasemias) y defectos congénitos en la síntesis del grupo hemo (anemias sideroblásticas). Los trastornos mencionados también darían lugar a una microcitosis junto a hipocromía en la observación del frotis de sangre periférica, por lo que antes de iniciar el tratamiento con hierro debe realizarse el correcto diagnóstico diferencial de la anemia hipocroma y microcítica

La tinción con May Grünwald-Giemsa es la más recomendable y ampliamente utilizada para poner de manifiesto las alteraciones morfológicas de las células sanguíneas. Aunque los tiempos de tinción, diluciones y pH del tampón pueden ser variables en cada laboratorio, y en los diferentes equipos de tinción automatizada, por lo general se utiliza un minuto para la fijación con May Grünwald y 10 minutos para la tinción con Giemsa.

Transferrina

La transferrina es una glucoproteína con una masa molecular de 79,6 KDa y forma elipsoidal, que presenta una cadena peptídica de 679 aminoácidos. La parte glucídica la constituyen dos cadenas complejas de oligosacáridos N-enlazadas, que varían en su grado de ramificación, presentando cada una de ellas un residuo de ácido siálico en posición terminal

La proteína dispone de dos puntos de unión reversible para dos iones hierro Fe (III), uno en el extremo carboxiterminal y otro en el amino-terminal. Su migración electroforética corresponde a la zona β1-globulina, y es su concentración la mayoritaria de esta fracción. Su síntesis es fundamentalmente hepática, y se produce cuando la ferritina intracelular de los hepatocitos disminuye. El gen que la codifica se sitúa en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21), cerca del correspondiente al receptor de la transferrina. La molécula sintetizada inicialmente tiene de 19 a 20 aminoácidos más, y antes de pasar a la circulación sufre una proteólisis, y posteriormente una glicosilación. Tiene una semivida de 8 días. Se han descrito más de 20 variantes genéticas de transferrina. La transferrina existe en la circulación como apotransferrina y formas mono-diférricas

La función principal de la transferrina es el transporte del hierro procedente bien de la absorción intestinal, del catabolismo de la hemoglobina o de los depósitos tisulares, hacia su posterior

bioars
ORGENTEC
Magnüs
vircell
MICROBIOLOGISTS
QUIDEL
HELENA LABORATORIES
mindray
QUIDEL
HELENA LABORATORIES
QUIDEL
BIOCARTIS
ESTRATEGIAS
MODERNAS
EN EL DIAGNÓSTICO
RANDOX
GOLDSITE
SENTINEL DIAGNOSTICS
RBCBioscience
ALLSHENG
JARA
DIA. PRO
LEPU MEDICAL
FUJIFILM
Value from Innovation
YHLO
Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina -Tel:+5411 4555 4601
Mail: pl@bioars.com.ar
Web: www.bioars.com.ar

cesión mayoritariamente a los reticulocitos y los eritroblastos para la síntesis de la hemoglobina, o para almacenaje en depósitos hepáticos, a través de la interacción con receptores específicos. La transferrina tiene también un papel protector, ya que su unión con el hierro evita los efectos adversos que éste podría causar si circulara libremente. La transferrina también está relacionada con el transporte del Zn(II), Mn(II), Cr(III), Cu(III), y quizás posea un papel detoxificante de estos metales. Asi mismo, tiene una acción bacteriostática al limitar el hierro necesario para el crecimiento bacteriano

La concentración plasmática de transferrina se encuentra elevada en la ferropenia, en el embarazo y durante el tratamiento con anticonceptivos orales, ya que los estrógenos aumentan su síntesis. Se halla disminuida en las siguientes situaciones:1) el déficit congénito de transferrina, 2) en cualquier inflamación crónica o neoplasia, 3) en infecciones, 4) en estados de catabolismo o pérdida proteica, tales como la malnutrición y el síndrome nefrótico, 5) en los estados en que el organismo tiene una presión oncótica elevada, tales como el mieloma múltiple o las enfermedades hepatocelulares, y 6) en los estados de sobrecarga férrica.

La sensibilidad en el diagnóstico de la ferropenia se ve limitada, ya que en los estados de ferropenia asociados a una malnutrición hay una disminución de la síntesis de transferrina, y su concentración plasmática permanece dentro del intervalo de referencia.

Los principios de medida más utilizados para la determinación de la transferrina son la inmunonefelometría y la inmunoturbidimetría. Existe un material de referencia internacional certificado (ERM-DA-470k) con valores asignados para diferentes proteínas incluyendo la transferrina

Capacidad de fijación de hierro

La **capacidad total de fijación de hierro** (CTFH) es la concentración de hierro máxima que puede transportar un volumen determinado de suero. Dado que la transferrina es la principal proteína de transporte de hierro en la sangre, es una medida indirecta de su concentración. El método clásico de Ramsay se basa en la determinación de la concentración de hierro que es capaz de fijar el suero tras la saturación con hierro Fe (III) y la eliminación del exceso mediante adsorción con carbonato de calcio o magnesio. La **capacidad latente de fijación de hierro (CLFH)** es la capacidad de reserva de transporte de hierro que tiene el suero. Puede medirse directamente o calcularse mediante la siguiente fórmula:
CLFH (µmol hierro/L) = CTFH (µmol hierro/L) - sideremia (µmol hierro/L)

La **capacidad de fijación de hierro por la transferrina** (CFTf) es la concentración de hierro teórica que transporta la transferrina presente en un volumen determinado de suero. En el cálculo de la capacidad de fijación del hierro por la transferrina, se considera que cada molécula de transferrina es capaz de transportar dos iones Fe (III).

CFTf (µmol hierro/L) = Transferrina (µmol/L) x 2

Dado que la masa molecular de la transferrina es de 79,6 kDa, la fórmula queda como:
CFTf (µmol hierro/L) = Transferrina (g/L) x 25,1

La capacidad de la saturación de la transferrina representa la concentración plasmática de la transferrina, y se eleva y disminuye por las mismas causas que ésta. Su utilidad clínica es la misma que la de la transferrina, además del cribado de la hemocromatosis hereditaria, aunque es menos efectivo para ello que el índice de la saturación de la transferrina.

Coeficientes de saturación.

El **coeficiente de saturación** es el cociente expresado como porcentaje entre la sideremia y la capacidad total de fijación de hierro por el suero. Determina qué porcentaje de las proteínas de transporte del hierro en el suero (mayoritariamente la transferrina) se encuentran saturadas con hierro.

El **índice de saturación de transferrina** (IST) es el cociente expresado como porcentaje entre la sideremia y la capacidad de fijación del hierro por la transferrina.
IST = Hierro (µmol/L) x 100 / CFTf (µmol hierro/L)

El IST expresa el porcentaje del hierro presente en el suero en relación con la totalidad del hierro que teóricamente puede asumir la transferrina presente en este sistema.

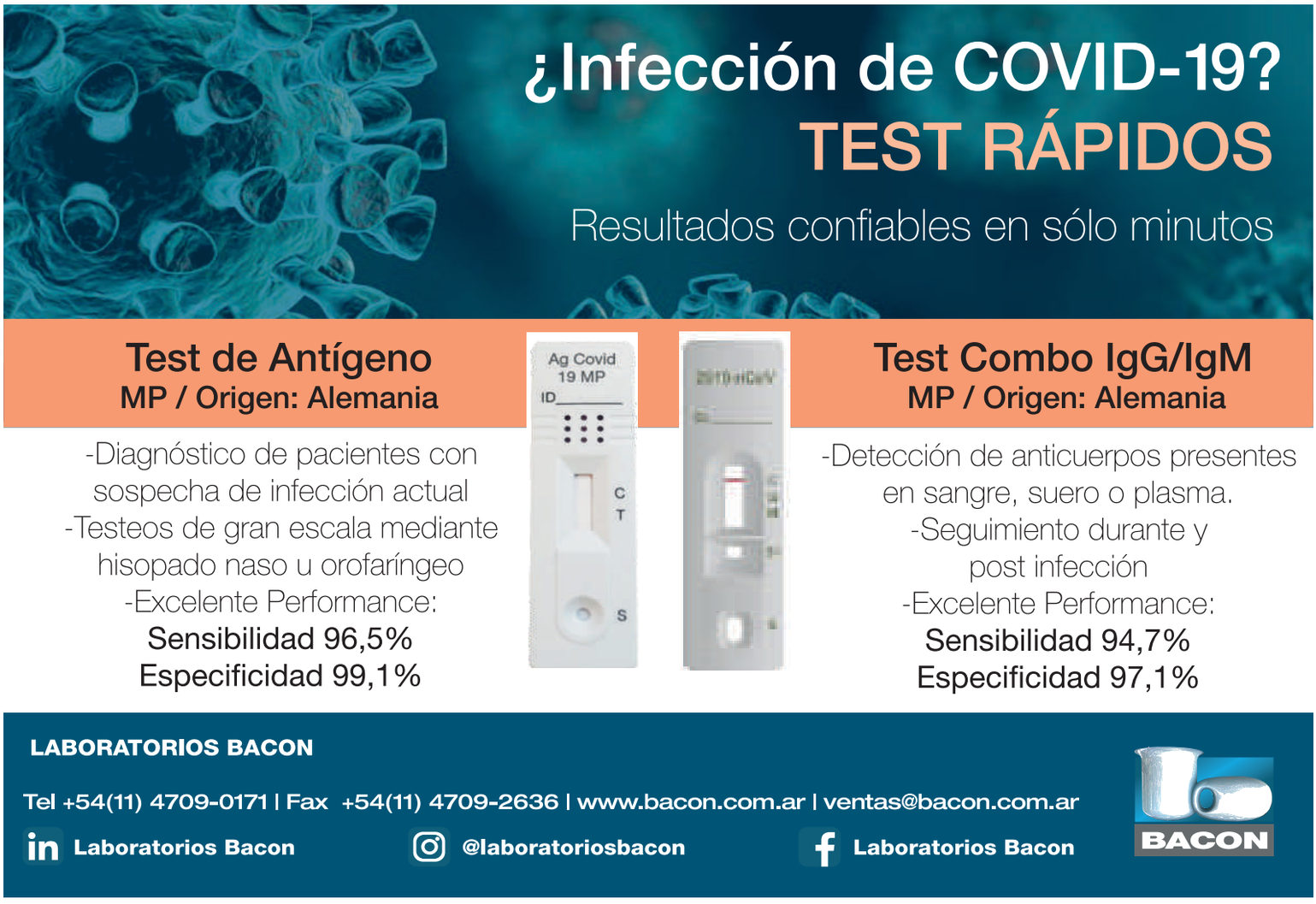
El IST se halla elevado en la hemocromatosis hereditaria, la ingestión excesiva del hierro, las talasemias, la deficiencia de la vitamina B_6, las anemias aplásicas, y las anemias sideroblásticas. Se encuentra disminuido en la eritropoyesis ferropénica, las enfermedades malignas del estómago e intestino delgado, y en el embarazo.

El IST es un marcador de la eritropoyesis en relación al hierro: define el hierro presente en el compartimento funcional, en contraposición al que se encuentra en el compartimento de reserva. Por otro lado, la saturación de transferrina parece ser un test válido para el cribado de pacientes seleccionados con sospecha de sobrecarga férrica y enfermedad hepática para realizar el estudio genético de hemocromatosis hereditaria.

Un IST elevado se ha sugerido como marcador de riesgo de enfermedad coronaria, diabetes mellitus (DM), cáncer o mortalidad. Asimismo, se ha propuesto el estrés oxidativo que induce el hierro como mecanismo subyacente entre la asociación de índice de la saturación de la transferrina elevado y DM, cáncer, y mortalidad total. Se requieren estudios adicionales para valorar la posible utilización de este índice como marcador de riesgo

Ferritina

Las ferritinas constituyen una amplia super-familia de proteínas de almacenamiento del



hierro. La apoferritina forma un recipiente aproximadamente esférico, con una cavidad central de 80 A° de diámetro capaz de contener hasta 4500 átomos de hierro (III) en forma de hidróxido de fosfato férrico insoluble ([($FeOOH_8$). FeO. PO_3H_2]) Cada molécula tiene una masa molecular de aproximadamente 450 KDa y un diámetro de 120 A°. La estructura de la apoferritina está compuesta por 24 subunidades unidas por enlaces no covalentes.

Las subunidades pueden estar formadas por dos tipos de polipéptidos: el monómero H (heavy, heart), que tiene 182 aminoácidos, un peso de 21 KDa y un punto isoeléctrico ácido (4,8 --- 5,2), y el monómero L (light, liver), que con- tiene 174 aminoácidos, con una masa molecular de 18,5 KDa y un punto isoeléctrico más básico (5,3 -- 5,8). Las cadenas H confieren actividad de ferroxidasa al heteropolímero, y las cadenas L proporcionan sitios de nucleación para la fijación de hierro. Ambas subunidades presentan aproximadamente 55% de homología en la secuencia de aminoácidos. La proporción de estas subunidades varia ampliamente dependiendo del tipo de tejido, así, el corazón y el riñón son ricos en el monómero H, y en el hígado y el bazo predomina el monómero L.

Las propiedades electroforéticas, inmunológicas y metabólicas de las isoferritinas aisladas de diferentes tejidos dependen esencialmente del cociente H/L de la molécula. Las ferritinas ricas en subunidades H poseen elevada actividad de ferroxidasa y almacenan hierro de forma limitada (menos de 1000 átomos de hierro [III] por molécula de ferritina). Las ferritinas ricas en subunidades L, características de tejidos que almacenan hierro como el hígado y el bazo, contienen más de 1500 átomos de hierro por molécula de ferritina.

La forma molecular que contiene el hierro se denomina holoferritina o simplemente ferritina. La mayor parte de las células del organismo contienen ferritina en el cito- sol, y es especialmente abundante su expresión en las células relacionadas con la síntesis de hemoglobina (eritroblastos y reticulocitos), con su degradación (macrófagos), o con su reserva (hepatocitos)La ferritina citosólica es producida por el retículo endoplásmico liso y no está glicosilada. La síntesis de ferritina es regulada principalmente a nivel post-transcripcional en el citosol y depende de la concentración de hierro libre intracelular. Este es el sistema de regulación mejor caracterizado. Véase el siguiente apartado.

La ferritina circulante solo contiene cantidades traza de hierro, por lo que no contribuye al transporte interno de hierro. Es sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso y es glicosilada en el aparato de Golgi antes de su liberación. La ferritina plasmática es un homopolímero L (60-80% glicosiladas). La mayoría de las células del organismo producen ferritina y secretan una proporción de ferritina glicosilada al plasma, por lo que la concentración de ferritina plasmática refleja la cantidad de ferritina del organismo y por tanto los depósitos de hierro en ausencia de inflamación o de enfermedades genéticas como el síndrome de hiperferritinemia con cataratas

La ferritina convierte el Fe (II) en Fe (III). Asimismo, facilita hierro en situaciones celulares críticas a la vez que captura el hierro intracelular, y así protege a los lípidos, ADN y proteínas del potencial efecto toxico del hierro.

Existe un tercer tipo de ferritina, ferritina mitocondrial, formada por subunidades de 22 KDa de tipo H codificadas por un gen en el cromosoma 5q23.1La ferritina mitocondrial posee actividad ferroxidasa (citoprotector en anemias sideroblásticas), y además tiene una función moduladora en el tráfico de hierro desde el citoplasma a las mitocondrias, y en la síntesis del grupo hemo

La neuroferrinopatía o enfermedad de los ganglios del adulto, es una enfermedad autosómica dominante extrapiramidal resultante de varias mutaciones en el gen *FTL*, implicado en la síntesis de una región receptiva al hierro de la subunidad L (véase el siguiente apartado). La mutación afecta a la zona que regula la síntesis en función de la disponibilidad de hierro. Estas llevan a una acumulación de hierro dentro de las células cerebrales, con una lesión posterior de los ganglios basales. El síndrome de hiperferritinemia y cataratas congénitas es debido a varias mutaciones en la misma secuencia que la antes mencionada. Cursa con concentraciones séricas de ferritina altas sin

MONTEBIO

STANDARD Q

COVID-19 Ag Test (Nasal)

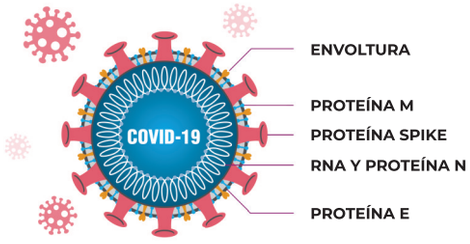
Test más rápido y menos doloroso para el paciente

- **Tiempo de muestra:** 15 minutos
- **Muestra:** Hisopado nasal
- **Temperatura de almacenamiento:** 2-30° C / 36-86° F
- **Pack size:** 25 tests/kits
- ara el paciente
- Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional
- Efectivo en la detección de la variante SARS-CoV-2
- Adecuado para Point of Care Testing
- No requiere equipamiento extra

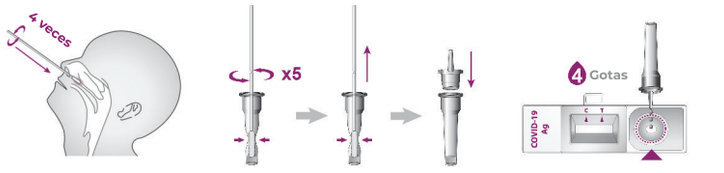
STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal) es un rápido inmunoensayo cromatográfico para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2 presentes en la cavidad nasal en humanos. Este test detecta fragmentos de proteínas del virus SARS-CoV-2 a partir de una muestra nasal de los pacientes. STANDARD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

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

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



PROCEDIMIENTO DEL TEST

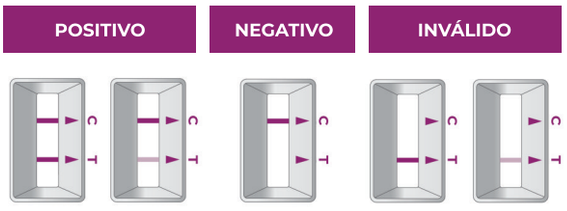


1 **Toma de muestra** de las fosas izquierda y derecha de la cavidad nasal del paciente

2 **Mezcla de muestra** con el buffer de extracción

3 **Aplicación de la muestra** obtención de resultado en 15 minutos

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS



CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal). Resultado del Central Research Laboratory en India

Tipo de muestra		RT-PCR		
		Positivo	Negativo	Total
STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)	Positivo	101	0	101
	Negativo	3	399	402
	Total	104	399	503
Sensibilidad: 97.12% - Especificidad: 100%				

INFORMACIÓN PARA PEDIDOS

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)

Cat. No.	Producto	Temperatura de almacenamiento	Test / Kit
09COV31D	STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)	2-30°C/36-86°F	25

MONTEBIO

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

sobrecarga de hierro, y cataratas congénitas por la acumulación de hierro en el cristalino. Se transmite mediante herencia autosómica dominante.

En ausencia de inflamación, la concentración plasmática de ferritina se correlaciona estrechamente con los depósitos de hierro del organismo: 1 µg/L de ferritina sérica corresponde a 8-10 mg de hierro almacenado en un adulto sano Véase la Tabla 2. Hay diferencias fisiológicas en función de la edad y el sexo: los recién nacidos tienen concen-traciones séricas altas de ferritina, que disminuyen en los primeros 5 meses de vida. Durante la infan-cia van aumentando hasta el fin de la adolescencia. Existe una alta variación intraindividual, con un coeficiente de variación biológica intraindividual (CVi) del 20%.

>> **Tabla 2** Causas de concentraciones bajas y altas en suero de ferritina

Disminución	Deficiencia de hierro
	Embarazo
	Pérdidas crónicas de sangre
	Hipotiroidismo
	Déficit de ácido ascórbico
	Síndrome de piernas inquietas
Aumento	Enfermedad hepática
	Respuesta de fase aguda (inflamación, infección)
	Neoplasias (linfoma, leucemia, carcinomas…)
	Anemia de enfermedad crónica
	Insuficiencia renal crónica
	Talasemia
	Anemia sideroblástica
	Hemocromatosis hereditaria
	Hiperferritinemia hereditaria con cataratas congénitas
	Hipertiroidismo
	Primer trimestre embarazo
	Enfermedad de Still
	Síndrome hemofagocítico
	Ataxia de Friedreich

Las indicaciones para la medida de la concentración plasmática de la ferritina son la detección de deficiencia de hierro y la monitorización del tratamiento. La ferritina es una proteína de fase aguda que aumenta significativamente en procesos inflamatorios, infección, hepatopatías (incluyendo hemocromatosis hereditaria), y ciertas neoplasias. El aumento de la concentración de ferritina en enfermedades crónicas, independiente de los depósitos de hierro constituye la principal limitación del uso de la ferritina para la detección de deficiencia de hierro. Aunque la ferritina no es un buen marcador para la detección de sobrecarga férrica, resulta útil para monitorizar el tratamiento con sangrías de la hemocromatosis hereditaria.

Actualmente hay una gran variedad de procedimientos de medida de la ferritina basados en el inmunoanálisis. Existe un material de referencia de la Oficina Comunitaria de Referencia (BCR) preparado originalmente a partir de ferritina humana del hígado o el bazo, certificado por la Organización Mundial de la Salud, y distribuido por el Instituto Nacional de Patrones Biológicos y Control (NIBSC). El material de referencia empleado actualmente, NIBSC 94/572, consiste en una dilución en plasma humano de la subunidad L de una ferritina recombinante.

Receptor soluble de transferrina

El **receptor de transferrina TfR1** es una glucoproteína transmembrana de estructura homodimérica, de masa molecular 190 kDa. El extremo aminoterminal está en el dominio citoplasmático y se encuentra fosforilado. El dominio extra- celular contiene dos puentes disulfuro (en la posición 89 y que unen los dos monómeros, e incluye una pequeña región glicosilada y 3 subdominios: proteasa, apical y helicoidal. Existe también un tercer segmento transmembrana de carácter hidrofóbico. Cada molécula de receptor puede fijar dos moléculas de transferrina. A un pH de 7,4 la afinidad del TfR1 es mayor para la transferrina diférrica en comparación con la monoférrica o apotransferrina. Los residuos glucídicos del receptor pueden influir en la unión a la transferrina: el TfR1 no glicosilado tiene una menor afinidad por la transferrina. El gen que codifica el receptor de transferrina TfR1 está localizado en el cromosoma 3q29.

El receptor de transferrina TfR1 es esencial para la captación celular de hierro. Se localiza en la mayoría de las células, con la excepción de los hematíes maduros. Su mayor expresión ocurre en los tejidos que sintetizan hemoglobina (precur-

sores eritroides de la médula ósea), y también en células normales en fase de división rápida, en la placenta, y en tejidos neoplásicos. Se distribuye en la superficie celular y a nivel intracelular. El número de TfR1 superficiales está determinado por la proliferación celular, diferenciación celular y la demanda de hierro celular. La regulación positiva de la expresión TfR1 puede resultar de un aumento de la síntesis de TfR de novo o desde la movilización de TfR1 desde el pool de almacenamiento.

Mediante un mecanismo de endocitosis, los receptores de transferrina unidos al ligando (transferrina diférrica) son incluidos en un endosoma especializado, donde mediante la acción de una bomba de protones (ATP-asa dependiente) se produce un descenso en el pH. Este produce cambios co formacionales en las proteínas que resultan en la liberación del hierro unido a transferrina en el citosol. En las células eritroides medulares la mayor parte del hierro liberado se utiliza para la síntesis de hemoglobina, mientras que el exceso se deposita en la ferritina. A pH neutro, la apotransferrina se disocia del TfR1 y son utilizados en nuevos ciclos de fijación y captación de hierro.

El control de la homeostasis del hierro celular está regulado a través de un mecanismo post-transcripcional que implica a la síntesis de TfR1 y ferritina. En el proceso intervienen proteínas capaces de unirse al ARNm citoplasmático, conocidas como proteínas reguladoras del hierro (IRP1 e IRP2). La unión se produce de forma muy específica con "elementos receptivos al hierro" (IRE) situados en las regiones 3' y 5' no traducidas de ARNm, que codifican para TfR1 y ferritina respectivamente. La unión de las IRP al ARN está mediada por la concentración de hierro intracelular. Cuando hay deficiencia de hierro, las IRP se unen con alta afinidad a los IRE. Como resultado, el ARNm de TfR1 se estabiliza, y se facilita la síntesis de TfR1 y la captación de hierro, mientras que la traducción de ferritina está reprimida. Por el contrario, cuando el hierro celular

está en exceso, las IRP no se unen al ARN, lo que permite la traducción de ARNm de la ferritina, y se favorece concomitantemente el almacenamiento de hierro en ferritina. A la vez, la degradación de ARNm de TfR1 es acelerada, y disminuye la síntesis de TfR1 y aumenta la concen-tración de hierro. Este mecanismo regulador per-mite a la célula coordinar la captación y almace-namiento del hierro según el hierro disponible y requisitos del mismo.

Aparte de las demandas de hierro celular, la proliferación de eritrocitos es un estímulo importante para la síntesis y expresión de TfR eritroide. La eritropoyetina (EPO), una glico-proteína predominantemente sintetizada por el riñón, es el principal factor de crecimiento que regula la producción de eritrocitos. Actúa a través de receptores de superficie específicos en células progenitoras de eritrocitos y estimula la prolife-ración, expresión de TfR, esta última posiblemente vía activación del IRP.

El **receptor de transferrina TfR2** presenta moderada homología con TfR1. La homología de aminoácidos con TfR1 es del 66%. Comparado con TfR1, el papel de TfR2 es menos significativo. TfR2 tiene 25 veces menos afinidad por el complejo hierro-transferrina que TfR1. En cambio, la expre-sión de TfR2, es específica y mayor que la de TfR1 en el tejido hepático y duodenal, y no hay mecanis-mo de regulación postranscripcional. El gen que codifica TfR2 está localizado en el cromosoma 3q22. Algunas mutaciones en este gen del TfR2 causan la hemocromatosis hereditaria tipo 3, enfermedad caracterizada por un exceso de absor-ción del hierro de la dieta y unos depósitos de hierro en varios tejidos, sobre todo en el hígado.

Algunos estudios indican que el hígado es el principal regulador de la absorción de hierro de la dieta y de la liberación del hierro almacenado Las moléculas de TfR2 actúan como sensores de la concentración plasmática de transferrina diférrica. La expresión de TfR2 depende directamente de la concentración de transferrina diférrica (holotrans-ferrina), independientemente de la presencia de anemia o de sobrecarga férrica hepática. Existe evidencia de que en el hígado TfR2, hemojuvelina y HFE, son reguladores de la síntesis y secreción de hepcidina

En el suero humano, menos del 1% del receptor de transferrina se halla intacto, la mayoría está en la forma truncada, el **receptor soluble de transferrina.** La forma truncada resulta de la pérdi-da de los dominios citoplasmático y transmem-brana, mediante proteólisis entre los aminoácidos 100 y 101. Se trata de una forma monomérica de masa molecular 85 KDa que forma un complejo con una molécula de transferrina. Se originan en el ciclo endocítico: una pequeña cantidad de TfR endocitados son procesados de un modo diferen-te y, posteriormente, son liberados por exocitosis y se complejan para transferrina en la circulación En los adultos sanos la concentración del receptor soluble de transferrina presenta una distribución normal y no está influida por la edad, sexo y estado pre o postmenopáusico. Sí se han hallado diferen-cias raciales: en negros, las concentraciones del receptor soluble de transferrina son aproxima-damente un 9% mayores que en asiáticos, caucási-cos e hispanos. La variación intraindividual del receptor soluble de transferrina en sujetos sanos es moderada con un CV_i del 12%

Los precursores medulares eritroides (eritroblastos) constituyen la principal fuente de receptor soluble de transferrina (70-80% del total). Existe una buena correlación entre la concentra-ción sérica de receptor de transferrina y la activi-dad proliferativa eritropoyética medular. La con-centración de receptor soluble de transferrina aumenta rápidamente en la eritropoyesis ferropé-nica, y no está afectada por inflamación, infección, hepatopatías, terapia con estrógenos o embarazo. Véase la

No se han elaborado recomendaciones en relación con el uso de anticoagulante, extracción de sangre y el intervalo de tiempo entre esta última y la centrifugación. La concentración del receptor soluble de transferrina en suero aumenta progre-sivamente con el tiempo de centrifugación previa, como resultado del contacto con EDTA que se utilizó como anticoagulante. Existen varios proce-dimientos de medida disponibles basados en el inmunoanálisis para la determinación del receptor

DENGUE

TEST RÁPIDO

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

ONE STEP Anti-Dengue (IgM & IgG) Tri-line Test

Ensayo inmunocromatográfico rápido realzado con oro coloidal, para la detección cualitativa de anticuerpos (IgM e IgG) contra el virus del dengue (DV) en sangre total humana, suero o plasma.

ELISA

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

soluble de transferrina: inmunoensayos enzimáticos basados en el método de doble sandwich de anticuerpos utilizando anticuerpos mono o policlonales, bien en ensayos inmuno-nefelométricos/turbidimétricos. Los procedimientos pueden realizarse usando un volumen de muestra muy pequeño, lo que hace que el receptor soluble de transferrina una magnitud útil para su uso en pacientes pediátricos.

>> **Tabla 3** Causas de concentraciones bajas y altas en suero de receptor soluble de transferrina

Disminución	Eritropoyesis hipoproliferativa: insuficiencia renal crónica, anemia aplásica y enfermedad post-transplante de medula ósea. Aplasia medular (post-quimioterapia) Hemocromatosis hereditaria
Aumento	Trastornos hematológicos con eritropoyesis hiperplásica: anemias, esferocitosis hereditaria, beta talasemia y policitemia vera, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, leucemia linfocítica crónica. Anemia ferropénica Deficiencia de hierro funcional y anemia ferropénica Anemia hemolítica (autoinmune) Eritropoyesis hiperproliferativa (talasemia, anemia megaloblástica)

>> **Tabla 4** Resumen de los nuevos parámetros eritrocitarios y reticulocitarios relacionados con el contenido de hemoglobina celular

Parámetros	Abreviatura (unidades)	Compañía
RBC Hipocromos	Hypo (%)	Siemens
Hb reticulocitaria	CHr (pg)	Siemens
RBC Hipocromos	%HPO (%)	Abbott
Hb reticulocitaria media	MCHr (pg)	Abbott
RBC Hipocromos	Hypo He (%)	Sysmex
Hb Reticulocitaria equivalente	Ret He (pg)	Sysmex
Contenido de Hb reticulocitaria Expresión Hb reticulocitaria	RHCc (pg) RHE (pg)	Horiba ABXMindray

RBC: hematíes, Hb: hemoglobina, %Hypo: porcentaje de RBC hipo cromos (Siemens), CHr: contenido de hemoglobina de reticulocitos (Siemens), %HPO: porcentaje de RBC hipocromos (Abbott), MCHr: Hb reticulocitaria media (MCHr) (Abbott), %Hypo He: porcentaje de RBC hipocromos (Sysmex), Ret He: Hb reticulocitaria equivalente (Sysmex), RHCc: contenido de Hb reticulocitaria (Horiba ABX), RHE: expresion Hb reticulocitaria (Mindray).

Actualmente no existen materiales de referencia certificados para el receptor soluble de transferrina, ni tampoco consenso entre los fabricantes sobre la obtención de calibradores. La disparidad de valores de referencia y valores discriminantes para la concentración de receptor soluble de transferrina, dependiendo del calibrador y el método empleado, dificulta su aplicación clínica en la práctica, y obliga a que el seguimiento para un mismo paciente se realice en un único laboratorio.

Índices que relacionan Receptor soluble de transferrina y ferritina

El índice más utilizado es el índice de ferritina (receptor soluble de transferrina/log ferritina). Este índice es especialmente útil para diferenciar la anemia ferropénica de la anemia de enfermedades crónicas y para detectar deficiencia de hierro en pacientes con anemia de enfermedades crónicas, ya que es más sensible para detectar un déficit de hierro comparado con las medidas aisladas del receptor soluble de trans-ferrina y ferritina

Índices hematimétricos en el diagnóstico de la anemia

La anemia se clasifica en base al volumen corpuscular medio como microcítica, normocítica o macrocítica, y según la concentración corpuscular media de hemoglobina en hipocroma, normocroma o hipercroma.

Calculada a partir de los histogramas de volumen celular, los modernos analizadores reportan la amplitud de distribución de los volúmenes (RDW o ADE) de la distribución eritrocitaria. Así, en la actualidad la anemia se clasifica además en homogénea o heterogénea, de acuerdo con la anisocitosis medida por este índice eritrocitario (RDW/ADE). La hemoglobina corpuscular media o HCM es una magnitud que informa sobre el valor medio del contenido hemoglobínico de los hematíes circulantes y se correlaciona con el volumen corpuscular medio.

Los modernos contadores hematológi-

cos, aplicando principios de impedancia y citometría de flujo, reportan parámetros avanzados junto al hemograma tradicional. La información adicional es potencialmente útil en el diagnóstico diferencial de diversas situaciones clínicas. Cada fabricante emplea la tecnología de manera distinta, de forma que los nuevos parámetros son exclusivos de cada proveedor, tal como se muestra en la

La vida media del eritrocito en sangre periférica es aproximadamente de 120 días y diversas cohortes, o tipos de células con diferentes grados de maduración y contenido hemoglobínico, pueden coexistir al mismo tiempo. El término anisocitosis se refiere a la variedad de volúmenes eritrocitarios, mientras que la anisocromía se refiere a la coexistencia de hematíes con distinto contenido hemoglobínico.

Mientras que el VCM representa el valor medio de los volúmenes de los hematíes, el valor de la ADE representa la desviación estándar, permitiendo estimar la contribución de las subpoblaciones eritrocitarias con volúmenes marginales. Así, estos nuevos parámetros aportan información acerca de los valores de hemoglobina en cada célula individual, además del valor medio de hemoglobina o hemoglobina corpuscular media, ya que permiten medir los porcentajes de subpoblaciones eritrocitarias con contenido de hemoglobina por encima o por debajo de ciertos valores, y clasificarlos en eritrocitos hipocromos e hipercromos respectivamente También son medidos por distintos analizadores los porcentajes de hematíes microcíticos y macrocíticos, o con volúmenes por debajo o por encima de ciertos valores, respectivamente.

Reticulocitos

El recuento de reticulocitos es clínicamente importante para la clasificación fisiopatológica de la anemia. Ésta puede deberse a una insuficiente producción de eritrocitos por la médu-

la ósea, en cuyo caso se acompaña de una reducción del recuento de reticulocitos (anemia arregenerativa), o a un aumento en su destrucción, en cuyo caso se encuentra un aumento en el recuento de reticulocitos como mecanismo compensatorio (anemia regenerativa).

Al ser su vida media de 1-2 días, el recuento de reticulocitos permite además la identificación temprana de la normalización de la eritropoyesis después de la intervención terapéutica (hierro, cobalamina, ácido fólico, etc.), así como la monitorización de la recuperación de la aplasia medular y del trasplante de médula ósea. La recoge las características técnicas del canal de reticulocitos, y los índices derivados, propios de cada uno de los analizadores.

>> **Tabla 5** Métodos automatizados de análisis de reticulocitos y parámetros derivados

Compañía	Instrumento	Método	Colorante	Parámetros
Abbott	CELLDYN Ruby	Absorbancia	Nuevo azul metileno	IRF
	CELLDYN	Fluorescencia	Sybr II	IRF MCHr MCVr
	Sapphire		Nuevo azul metileno	IRF; MRV; HLR;RSf
Beckman Coulter	UniCell DxH	Impedancia	Nuevo azul metileno	IRF; MRV; MSCV;HLR
	LH series	Citometría de flujo	Naranja de tiazol	IRF; MRV; RHCc
Horiba	ABX Pentra DX120	VCS	Oxazine 750	IRF MCVr; CHr
		Impedancia	Polimetina	IRF RetHe ΔHe
Siemens	ADVIA120	Citometría de flujo Fluorescencia		
Sysmex	XE5000XN	Absorbancia Scatter Fluorescencia		

Abbott: IRF: fracción de reticulocitos inmaduros, MCVr: volumen corpuscular medio de reticulocitos, MCHr: hemoglobina reticulocitaria media. Beckman Coulter: MVR: volumen reticulocitario medio, HLR: reticulocitos de dispersión de luz elevada, RFs: red cell size factor, MSCV: volumen esferocitado reticulocitario medio. Horiba ABX: RHCc: contenido de hemoglobina reticulocitaria. Siemens: MCVr: volumen corpuscular reticulocitario, CHr: hemoglobina reticulocitaria. Sysmex: RetHe: hemoglobina reticulocitaria equivalente , ΔHe: delta hemoglobina reticulocios y eritrocitos.

Fracción de reticulocitos inmaduros en el diagnóstico de la anemia.

La fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) es un parámetro basado en el contenido de ácido ribonucleico de los hematíes. Los reticulocitos se pueden subdividir en subpoblaciones, los más inmaduros son ricos en RNA.

La FRI es un índice precoz y sensible de eritropoyesis, ya que los reticulocitos inmaduros aparecen en una proporción mayor cuando la producción de eritrocitos a nivel de la médula ósea aumenta. Dicho índice se puede considerar una medida de aceleración en la producción eritrocitaria y el contaje de reticulocitos, en valor absoluto, una medida cuantitativa de la eficacia de la eritropoyesis

Este parámetro es por lo tanto útil en el diagnóstico diferencialde los siguientes tipos de anemias:

Anemias caracterizadas por un aumento en la eritropoyesis, como por ejemplo las anemias hemolíticas y la esferocitosis hereditaria.

Anemias que cursan con hipoplasia de la médula, en la que los valores están disminuidos.

Anemias agudas en infecciones o síndromes mielodisplásicos, en las que existe una disociación entre el recuento total de reticulocitos (reducido o normal) y la FRI, que puede estar aumentada.

Índices reticulocitarios

Junto al recuento automatizado de reticulocitos, fundamental para la evaluación de la actividad eritropoyética, disponemos de otros índices asociados. Los más prometedores desde el punto de vista clínico son: la hemoglobina reticulocitaria y el volumen reticulocitario. La hemoglobina reticulocitaria refleja la síntesis de hemoglobina en la masa eritrocitaria de la médula ósea, y es una estimación de la cantidad de hierro que llega de manera efectiva a la médula y su adecuación a las necesidades de la eritropoyesis Véase la

Recomendaciones para la práctica clínica

Magnitudes biológicas empleadas

La Tabla 6 muestra las magnitudes biológicas recomendadas por las guías de práctica clínica para el diagnóstico de la anemia ferropénica.

Morfología eritrocitaria

La anemia ferropénica es normocítica y normocrómica en un principio, y después se convierte en hipocroma y microcítica (volumen corpuscular medio <80 fL) con moderada anisocitosis, poiquilocitosis, presencia de algunos eliptocitos y, en ocasiones, de un punteado basófilo fino en el interior de algunos hematíes. El recuento de reticulocitos puede ser normal o ligeramente aumentado, especialmente después de una hemorragia, o cuando se instaura el tratamiento con hierro. Es frecuente la observación de un aumento en el recuento de plaquetas.

El diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica se realiza con respecto a:

>> **Tabla 6** Magnitudes biológicas recomendadas por las guías de práctica clínica para el diagnóstico de la anemia ferropénica

GPC	Magnitudes
BSH 2013[52]	Ferritina mejor marcador para ferropenia Hemograma VCM, HCM Hierro, CTFH, IST cuando ferritina es normal oalta
NHS 2009[53]	Ferritina cuando VCM está bajo y no se trata de mujer gestante (valores poco fiables) sTrR no recomendado
OAML 2012[54]	Ferritina mejor marcador para ferropenia Se desaconseja sideremia, CTFH y IST
BCMA 2010[85]	Ferritina mejor marcador para ferropenia Hemograma VCM, HCM IST en caso de resultado de ferritina dudoso, enfermedad renal crónica, infección crónica, inflamación o cáncer Aumento de hemoglobina 10-20 g/L en 2-4 semanas tras tratamiento indica ferropenia
BSG 2011[56]	Ferritina VCM, HCM
HAS 2011[57]	Ferritina mejor marcador para ferropenia excepto en niños y mujeres gestantes Hemograma IST en caso de inflamación, enfermedad renal crónica, resultado de ferritina dudoso Se desaconseja medida de sideremia aislada, o combinado con ferritina Se desaconseja medida de sTrR
OMS 2004[58]	Ferritina y sSTrR mejores marcadores para ferropenia Hemoglobina

ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test

es un ensayo inmunocromatográfico rápido realzado con oro coloidal para la detección cualitativa de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de todos los isotipos (IgG, IgM, IgA) específico para el VIH-1, incluidos el subtipo O y el VIH-2 simultáneamente.

- Sensibilidad Diagnóstica 99,8 %
- Especificidad 100%
- Resultados en 15 minutos
- Suero, Plasma o Sangre entera
- Kit x 40 determinaciones
- Amplia fecha de vencimiento

CROMOION
ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

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

	Marcadores de inflamación pueden ser útiles (proteína C reactiva, a-glicoproteína ácida)
OMS 2001[59]	Ferritina mejor marcador para ferropenia Zinc-Protoporfirina eritocitaria y IST peores marcadores Se recomienda el uso de varios marcadores: hemoglobina, sTrR+ ferritina o examen médula ósea

GPC: guía de práctica clínica, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular medio, CTFH: capacidad total de fijación de hierro, IST: índice de saturación de transferrina, sTrR: medida del receptor soluble de transferrina en suero.

Procesos inflamatorios crónicos o neoplasias, en los que puede producirse una alteración en la incorporación hemoglobínica del hierro por bloqueo del mismo a nivel de las células del Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF). En estos casos existe una disminución de la sideremia, junto a un aumento del hierro a nivel de los macrófagos y una disminución de los eritroblastos con contenido de hierro ferritínico o sideroblastos en la médula ósea (tinción de Perls).

- β-talasemia menor, que se caracteriza por la presencia de una anemia, junto a una disminución del volumen corpuscular medio e hipocromía y un aumento compensador del recuento de hematíes o pseudopoliglobulia. En la β- talasemia menor, a diferencia de la anemia ferropénica, la hemoglobina A_2 se encuentra aumentada (electroforesis de hemoglobina en sangre).

- Anemia sideroblástica congénita, debida a enzimopatías de la vía de síntesis del grupo hemo (déficit congénito de ácido aminolevulínico sintasa, EC 2.3.1.37) y que se caracteriza por:

a- Presencia de hematíes hipocromos y microcíticos.
b- Aumento de la sideremia.
c- Elevación del hierro medular en las células del SMF y también en los eritroblastos en la médula ósea. Un signo de sobrecarga férrica lo constituye la presencia de hierro en el interior de las mitocondrias de los eritroblastos, fenómeno denominado sideroacrestia, lo que se traduce en la presencia de cuerpos de Pappenheimer en el interior de los hematíes.

Ferritina

La concentración en suero de la ferritina es esencial en el diagnóstico y manejo de pacientes en todas las formas de ferropenia, incluida la ferropenia funcional

Existe cierta disparidad en cuanto a los valores discriminantes recomendados por las guías de práctica clínica halladas para indicar la ausencia de reservas de hierro. El valor más frecuentemente empleado en adulto es el de 15 µg/L Un estudio que utilizó sueros de 203 mujeres, a las que se les había realizado un diagnóstico de ferropenia a través del examen de médula ósea, halló un valor muy parecido, 16 µg/L Por otra parte, otras guías de práctica clínica emplean el valor de 12 µg/L, que proviene de un estudio realizado a partir de tan solo 14 sujetos

Este valor discriminante deja de ser útil en pacientes con inflamación crónica, cáncer, enfermedad hepática o renal. Por ello, distintas guías de práctica clínica no excluyen la presencia de reservas férricas disminuidas en pacientes que presentan valores entre 15 y 100 µg/L. En esta situación puede ser útil medir la concentración sérica de la proteína C reactiva para comprobar la inflamación existente. A nivel clínico se puede observar cómo responde el paciente a un tratamiento con hierro: un aumento de hemoglobina de 10-20 g/L en 2 a 4 semanas es compatible con la existencia de ferropenia (véase la Tabla VII. Sólo se han descrito dos entidades clínicas diferentes a la ferropenia que pueden asociarse a una disminución de la concentración sérica de ferritina, aunque muy raramente y que son el hipotiroidismo y la deficien-cia de ascorbato.

>> **Tabla 7** Valores discriminantes empleados por las guías de práctica clínica para ferritina

GPC	Valores discriminantes (µg/L)
BSH 2013[52]	< 12 diagnóstico de ferropenia < 100 en paciente no hemodializado diagnóstico de ferropenia altamente probable < 200 en paciente en hemodiálisis diagnóstico de ferropenia altamente probable >1200 considerar pruebas para sobrecarga férrica
OAML 2012[54]	Se recomienda emplear valores de referencia por edad y sexo < 15 adulto < 12 diagnóstico de ferropenia 15-50 reservas férricas bajas, ferropenia probable

	51-100 reservas férricas bajas, ferropenia posible ferropenia improbable en ausencia de inflamación >300 puede reflejar inflamación o sobrecarga férrica >800 probable sobrecarga férrica, en ausencia de inflamación
BCMA 2010[55]	**Adulto** <15 diagnóstico de ferropenia 15-50 ferropenia probable 50-100 ferropenia posible > 100 ferropenia improbable persistentemente >1000: considerar pruebas para sobrecarga férrica
	Niño < 12 diagnóstico de ferropenia
BSG 2011[56]	< 30 paciente > 5 años con infección diagnóstico de ferropenia < 15 adulto diagnóstico de ferropenia
HAS 2011[57]	< 12 niño diagnóstico de ferropenia < 50-60 diagnóstico de ferropenia excepto niños o gestantes < 100 diagnóstico de ferropenia en caso de enfermedad inflamatoria intestinal
OMS / CDC 2011[58]	crónica o de insuficiencia renal crónica con diálisis excepto niños o gestantes
	< 12-15 reservas de hierro agotadas cuando no hay infección
OMS/UNICEF /UNU 2001[59]	> 15 hay reservas de hierro cuando no hay infección < 5 años < 12 diagnóstico de ferropenia sin infección < 30 diagnóstico de ferropenia en presencia de infección
	> **5 años** < 15 diagnóstico de ferropenia **Riesgo alto de sobrecarga férrica** > 200 hombre
OMS/UNICEF /UNU 2001[59]	> 150 mujer **Adulto** < 12 diagnóstico de ferropenia < 30 diagnóstico de ferropenia en presencia de una infección **Niño** < 15 diagnóstico de ferropenia

GPC: guía de práctica clínica

Receptor soluble de transferrina

A pesar de los resultados inicialmente prometedores para la medición de la concentración en suero del receptor soluble de transferrina, tan sólo las guías de práctica clínica de la OMS de 2001 y 2004 recomiendan su empleo. Es un marcador caro, implantado en pocos centros y carece de control externo de calidad en muchos países Su utilización no tiene ninguna ventaja respecto a la ferritina, ya que carece de una indicación particular y se desaconseja su uso.

Transferrina y sus índices

Una concentración en suero elevada de transferrina y un valor bajo del índice de saturación de la transferrina son característicos de la deficiencia de hierro funcional. No se recomienda el uso de la medida de la concentración en suero de hierro, transferrina, capacidad total de saturación de transferrina e índice de saturación de transferrina como únicos marcadores, por su baja especificidad diagnóstica. La sideremia (y el índice de saturación de transferrina) presenta un coeficiente de variación intraindividual de 26,5% que obedece a un ritmo circadiano. Existe un gran solapamiento entre sideremias de pacientes ferropénicos y no ferropénicos. En el embarazo, y en la terapia con estrógenos, la concentración en suero de transferrina está elevada, por lo que la capacidad total de saturación de transferrina y el índice de saturación de transferrina no son útiles.

>> **Tabla 8** Valores discriminantes empleados1 para el diagnóstico de anemia en pacientes que viven al nivel del mar (OMS, UNICEF, UNU 1998 64)

Edad o sexo	Hemoglobina		Hematocrito
	g/L	mmol/dL	%
Niños 6 meses a 5 años	110	6,83	33
Niños 5 a 11 años	115	7,14	34
Niños 12 a 13 años	120	7,45	36
Mujer no gestante	120	7,45	36
Mujer gestante	110	6.83	33
Hombre	130	8,07	39

Deben considerarse factores modulantes como altitud en la que vive el paciente, edad y raza.

Hemoglobina

La definición de anemia de la OMS de 1998 es la más ampliamente aceptadaEsta definición se basa en las concentraciones de hemoglobina en sangre, que fueron estimadas a partir de una población normal del mismo sexo y grupo de edad (ver Una concentración de hemoglobina dentro de los valores de referencia no excluye una ferropenia. Una concentración que disminuye en el tiempo puede conducir a su sospecha, sobre todo cuando se observa con un aumento de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW/ADE) y una disminución de volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media

No se recomienda realizar un cribado para anemia en la población general, sino sólo en pacientes con riesgo, o que presentan signos y síntomas de anemia microcítica. No hay evidencia científica que sustente el cribado en niños de 6 a 12 mesesni de ferropenia en niños de menos de cinco años.

Siempre debe determinarse la causa de la anemia, aunque pueda resultar obvia deben descartarse otras posibles causas. Además de anemia ferropénica, la anemia microcítica puede ser debida a una hemoglobinopatía, o una anemia de enfermedad crónica.

Se recomienda el empleo conjunto de índices hematológicos eritrocitarios (volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media) y una combinación de proteínas: concentración sérica de ferritina, hierro, transferrina y el cálculo del índice de saturación de transferrina (la concentración de hierro siempre debe interpretarse al mismo tiempo que la de la transferrina), y la concentración sanguínea de hemoglobina.

Índices hematimétricos

Algunos marcadores del hemograma pueden sugerir ferropenia: el volumen corpuscular medio cuando muestra microcitosis, y la hemoglobina corpuscular media cuando muestra hipocromía. Estos índices son útiles en el diagnóstico y seguimiento en períodos de semanas y meses

La principal utilidad de los nuevos índices hematimétricos estriba en las siguientes situaciones:

Diagnóstico diferencial de la anemia microcítica. Así, en la eritropoyesis con deficiencia de hierro, una fracción mayor de hematíes es hipo en lugar de microcítica, y la relación población microcítica/hipocrómica es la que muestra el mejor rendimiento diagnóstico en el diagnóstico diferencial con respecto al rasgo de la ß- talasemia

Déficit funcional de Fe y control de

fincarossa
CASA DE VINOS

fincarossa

Conocé nuestra Casa

tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis: algunos estudios recientes han demostrado que el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos es útil en la identificación de restricción de hierro en la eritropoyesis en pacientes anémicos tratados con estimulantes de la eritropoyesis, particularmente en la anemia de la enfermedad renal crónica, o en los pacientes hemodializados. La respuesta al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) es estrictamente dependiente de la disponibilidad de hierro. Es decir que se limita por la deficiencia de hierro, que puede ser absoluta o funcional. Ello se traduce en una limitación de la actividad eritropoyética de la médula ósea por la incapacidad para movilizar el hierro suficiente de sus sitios de almacenamiento. El porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (% HPO) es la mejor magnitud para comprobar la ferropenia funcional

Diagnóstico diferencial de anemia hemolítica

La medida de los hematíes hipercrómicos es útil en el diagnóstico de la esferocitosis, ya sea hereditaria o hemólisis inmune.

Índices reticulocitarios

Son útiles en el diagnóstico diferencial de:

Déficit latente de hierro. Se define como déficit latente de hierro (Fe) el estado en el que la disponibilidad de Fe es insuficiente para colmar las necesidades sistémicas, y puede estar presente con o sin anemia

Control de tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. La hemoglobina reticulocitaria es importante porque su reducción indica una eritropoyesis con deficiencia de hierro, incluso en las condiciones en las que los marcadores bioquímicos tradicionales, tales como la ferritina y la saturación de la transferrina no reflejan correctamente el estado del metabolismo férrico (por ejemplo, en las inflamaciones o anemia de la enfermedad crónica). Además, es útil para la monitorización de la respuesta temprana a la terapia con hierro intravenoso porque aumenta perceptiblemente a las 48 --- 72 horas posteriores a dicho tratamiento. Valores bajos de este índice son indicativos en la deficiencia de hierro funcional que aparece en pacientes tratados con eritropoyetina. Un valor de CHr < 29 pg o un valor de Ret-He < 25 pg predicen ferropenia funcional en pacientes que reciben agentes estimulantes de la eritropoyesis. Un valor de Ret-He < 30 pg indica mayor probabilidad de respuesta ante hierro intravenoso (i.v.) en la enfermedad renal crónica. Después del porcentaje de eritrocitos hipocrómicos, la siguiente mejor opción es el contenido de hemoglobina del reticulocito (CHr y RetHe). Si no se dispone de estos marcadores, la concentración de zinc-protoporfirina eritrocitaria es el mejor marcador para el diagnóstico de ferropenia funcional, aunque es menos sensible a cambios agudos y ninguna de las guías de práctica clínica consultadas recomienda su uso

Respuesta a tratamiento con vitamina B_{12}.

Pocos estudios están disponibles en referencia a la utilidad clínica del volumen reticulocitario. En sujetos con reservas de hierro agotadas, este índice aumenta rápidamente después de la terapia con hierro, y disminuye de la misma manera con el desarrollo de una eritropoyesis con deficiencia de hierro. El volumen de reticulocitos disminuye dramáticamente y los reticulocitos son más pequeños que los glóbulos rojos circulantes en la macrocitosis nutricional, después de la terapia con vitamina B_{12} o ácido fólico

Otros

La concentración de eritropoyetina en suero es poco útil para diagnosticar una ferropenia funcional. Valores bajos pueden estar asociados a cáncer y artritis.

La concentración de hepcidina en suero o plasma parece no presentar ventajas sobre el resto de marcadores

La realización de un examen de médula ósea para comprobar las reservas de hierro es raramente justificable. Puede ser útil cuando una concentración de ferritina mayor que 1200 µg/L no parece reflejar reservas de hierro

Estudio en grupos específicos de enfermedad

Ferropenia en cáncer

Para el estudio de este tipo de anemia deben contemplarse diferentes marcadores como son: hemograma (con volumen corpuscular medio), examen morfológico de sangre periférica, recuento de reticulocitos, índices reticulocitarios (corrige con anemia), concentración en suero de hierro, índice de saturación de transferrina, concentración de ferritina, folato, cianocobalamina, presencia de sangre oculta en heces, prueba de Coombs, concentración de haptoglobina, bilirrubina, y pruebas de insuficiencia renal

La concentración de ferritina y el índice de saturación de transferrina se pueden utilizar para decidir el tratamiento de la anemia. Cuando la ferritinemia es < 30 µg/L y el índice de saturación de transferrina < 15% el paciente debe tratarse con hierro y no con agentes estimulantes de la eritropoyetina. Cuando estos valores se hallan entre 30 y 800 µg/L, y 15 y 20% respectivamente, debe administrarse hierro i.v. y agentes estimulantes de la eritropoyesis. Alguna otra guía, por el contrario, establece que la ferritina no es útil para predecir respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis en anemia asociada a cáncer. La concentración de hemoglobina debe medirse dos semanas tras el inicio del tratamiento

El uso de receptor soluble de transferrina mejora el diagnóstico de ferropenia, especialmente cuando hay enfermedad crónica o cáncer intestinal. El índice de transferrina (incluye ferritina) es mejor que la ferritina en la predicción de respuesta de los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

La concentración de hemoglobina se utiliza para decidir sobre la realización de una trasfusión, si el paciente está sintomático, o ha sufrido un síndrome coronario agudo. Así mismo, también para monitorizar el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Véase la Tabla IX.

Ferropenia en enfermedad inflamatoria intestinal

En la mayoría de casos la anemia se debe a la combinación de una anemia ferropénica y una anemia de enfermedades crónicas. Más raramente puede existir una deficiencia de cianocobalamina o folato

>> **Tabla 9** Ferropenia en cáncer

GPC	Recomendaciones
NCCN 2012	Debe investigarse una hemoglobina < 110 g/L o una disminución de > 20 g/L Pruebas a emplear: hemograma con índice VCM, examen de sangre periférica, reticulocitos, índice reticulocitario RI (corrige con anemia), IST, folato, cianocobalamina, sangre oculta en heces, prueba de Coombs,haptoglobina,bilirrubina, filtrado glomerular En paciente asintomático la trasfusión tiene como objetivo lograr hemoglobina 70-90 g/L En paciente sintomático la trasfusión tiene como objetivo lograr hemoglobina 80-100 g/L En paciente con síndrome coronario agudo o infarto agudo de miocardio la trasfusión tiene como objetivo lograr hemoglobina > 100 g/L No debe realizarse trasfusión cuando hemoglobina > 100 g/L Tratamiento con AEE requiere 2 semanas para lograr aumento en hematíes. Se debe medir hemoglobina semanalmente hasta que se alcanza una concentración estable. Se debe reducir la dosis de AEE cuando la hemoglobina aumenta > 10 g/L en 2 semanas o alcanza a una concentración suficiente (no se indica) Debe aumentarse la dosis de AEE cuando el aumento de hemoglobina es < 10g /L después de 4 semanas con epoetina o 6 semanas con darbepoetina Debe suspenderse el tratamiento con AEE si en 8-9 semanas no se ha logrado respuesta En pacientes con cáncer y ferropenia (IST < 15% y ferritina < 30µg /L) está recomendado tratar al paciente previamente con hierro i.v. y no con AEE En pacientes con cáncer y anemia o eritropoyesis ferropénica inducida por quimioterapia (IST < 20% y ferritina < 800 ng/mL) está recomendado tratar al paciente previamente con hierro i.v. y AEE
ASCO / ASH 2010[87]	Deben investigarse otras causas de anemia con marcadores adecuados: examen sangre periférica, hierro, folato, cianocobalamina, reticulocitos, sangre oculta en heces, pruebas de insuficiencia renal Pacientes con hemoglobina < 100 g/L son candidatos a recibir epoetina o darbepoetina para disminuir las trasfusiones Después de 6-8 semanas de tratamiento, en caso de lograr <10-20 g/L de aumento en hemoglobina, se debe interrumpir terapia con epoetina o darbepoetina No hay un valor diana de consenso para la hemoglobina que se debe lograr Debe monitorizarse periódicamente(no hay evidencia sobre la periodicidad ni la frecuencia) el tratamiento con epoetina o darbepoetina mediante hierro, CTFH, IST y ferritina

GPC: guía de práctica clínica, VCM: volumen corpuscular medio, IST: índice de saturación de transferrina, AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis, CTFH: capacidad total de fijación de hierro.

Los marcadores que se recomiendan para el cribado de anemia en este tipo de pacientes son los siguientes: hemograma, ferritina y proteína C reactiva. Cuando hay sospecha de deficiencia de cianocobalamina o folato, deben medirse estos marcadores al menos anualmente

Para el diagnóstico de anemia se recomienda además la medida de los índices del hemograma (amplitud de los volúmenes de la distribución eritrocitaria, volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media), el recuento de reticulocitos y el índice de saturación de transferrina. Puede ser útil para estudios complejos: la medida de la concentración de cianocobalamina, folato, haptoglobina, receptor soluble de transferrina, creatinina, urea, lactato deshidrogenasa, y el porcentaje de eritrocitos hipocromos y hemoglobina reticulocitaria. Si hay evidencia de inflamación se utilizan como valores discriminantes: 100 µg/L para ferritina y 20% para índice de saturación de transferrina. Si la concentración de ferritina es < 30 µg/L es probable que solo se produzca ferropenia, si el valor es >30 y <100 puede ser por la existencia de una combinación de anemia ferropénica y anemia de enfermedad crónica.

En pacientes en remisión o con enfermedad moderada deben evaluarse el hemograma, ferritina, proteína C reactiva cada 6 a 12 meses; mientras que en pacientes con enfermedad activa se recomienda realizar las mismas pruebas cada tres meses.

Ferropenia en enfermedad renal crónica

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica, especialmente cuando está avanzada. Su existencia en este tipo de pacientes contribuye significativamente a los síntomas que sufren y a su calidad de vida. Está asociada a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad. Esta anemia es susceptible a ser tratada con éxito desde hace años. La causa principal es la síntesis inadecuada de eritropoyetina en el riñón, que no permite la producción de hemoglobina. Pueden existir otras causas, como una ferropenia, hemólisis, malnutrición, hiperparatiroidismo secundario, así como la existencia de una inflamación. Esta inflamación tiene dos implicaciones: el bloqueo del hierro en los lugares de depósito que se asocia a una eritropoyesis ferropénica y la dificultad del diagnóstico de ferropenia, por la interpretación de la concentración de ferritina, la capacidad total de saturación de transferrina y el índice de saturación de transferrina

La ferritina es la prueba esencial en el inicio del manejo de pacientes con enfermedad renal crónica. Las guías de práctica clínica emplean un valor discriminante de 12 µg/L, aunque una concentración entre 12 y 1200 µg/L en estos pacientes no permite excluir una eritropoyesis ferropénica. Los pacientes que no están en hemodiálisis con < 100 µg/L y los pacientes en hemodiálisis crónica con < 200 µg/L tienen mayor probabilidad de responder bien a la terapia con hierro i.v. y, por tanto, de que estén ferropénicos.

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis se asocia a una eritropoyesis ferropénica que puede tener lugar a pesar de que el paciente recibe tratamiento con hierro. Por tanto, en estos pacientes es esencial disponer de marcadores para la evaluación de los depósitos de hierro y para la detección temprana de la deficiencia funcional de hierro.

El empleo de índices hematológicos, especialmente el porcentaje de eritrocitos hipocromos es el mejor predictor de respuesta a tratamiento con hierro en pacientes de hemodiálisis. Si no se dispone de él, la hemoglobina reticulocitaria (CHr) o bien la reticulocitaria equivalente (RetHe)

El índice de saturación de transferrina no se recomienda como único marcador para predecir respuesta a un tratamiento con hierro por vía parenteral en pacientes con enfermedad renal crónica. Puede emplearse para monitorizar la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis, solo o conjuntamente con la concentración de ferritinay el contaje de reticulocitos y eritrocitos. El receptor soluble de transferrina se puede utilizar para monitorizar los agentes estimulantes de la eritropoyesis cuando no se dispone de eritrocitos hipocromos o hemoglobina reticulocitaria (CHr, RetHe).

Los índices VCM y HCM son útiles en el diagnóstico y seguimiento en períodos de semanas y meses. Sin embargo, estos índices no son útiles en cambios agudos que se dan en tratamiento con los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Hay controversia para establecer el valor discriminante a partir del cual no se recomienda a los pacientes con enfermedad renal crónica que reciben agentes estimulantes de la eritropoyesis una terapia con hierro por vía i.v.: > 800 µg/L> 1200 µg/Lal existir el riesgo de producirse una sobrecarga.

La medida de eritropoyetina tiene un valor clínico limitado en el diagnóstico de una eritropoyesis ferropénica. En el caso de la hepcidina existe poca evidencia científica que sustente su empleo Véase la Tabla 10.

>>> CONCLUSIONES

Se recomienda el empleo de la concentración plasmática de ferritina para el diagnóstico y manejo de pacientes con ferropenia. El valor discriminante que debe emplearse en adultos es 15 µg/L. No existe suficiente evidencia científica para recomendar un valor para nin˜os o gestantes.

En caso de una concentración de ferritina de interpretación dudosa, o bien en pacientes con inflamación crónica, cáncer, enfermedad hepática o renal, está indicado utilizar la concentración plasmática de transferrina o alguno de sus índices conjuntamente con la ferritina. Se desaconseja el empleo de la sideremia aislada. En el embarazo y en la terapia con estrógenos estos marcado- res no son útiles.

En caso de hallarse una concentración plasmática de proteína C reactiva elevada, o en el contexto de una infección crónica, inflamación o cáncer debe utilizarse un valor discriminante de 100 µg/L para la ferritina. En presencia de una enfermedad renal crónica una concentración hasta 1200 µg/L no excluye una ferropenia.

No está suficientemente demostrada la utilidad clínica del receptor soluble de transferrina, aunque este marcador o los índices que lo relacionan con la ferritina puede tener algún papel

>> Tabla 10 Ferropenia en enfermedad renal crónica

GPC	Recomendaciones
BSH 2013[52]	Ferritina esencial al inicio del manejo del paciente con ERC < 12 μg/L indica ferropenia en paciente con ERC, > 12 y > 1200 no excluye eritropoyesis ferropénica < 1200 μg/L el paciente se pueda beneficiar de tratamiento con hierro iv VCM y HCM sólo útiles para seguimiento de semanas y meses IST no se recomienda como único marcador para predecir respuesta a hierro iv sTrR útil en monitorización tratamiento con AEE cuando no se dispone de HRC, CHr o RetHe < 110 g/L hemoglobina debe hacerse estudio
KDIGO 2012[66]	Pruebas exploración inicial anemia en ERC: hemoglobina, índices eritrocitarios, leucocitos, fórmula leucocitaria, plaquetas, reticulocitos, ferritina, IST, cianocobalamina y folato Cuando se hace terapia con AEE debe monitorizarse con IST y ferritina cada 3 meses. Al inicio del tratamiento hay que medirlos a menudo cuando se cambia dosis Hemoglobina > 100 g/L en adulto con ERC no dependiente de diálisis no debe iniciarse terapia con AEE. Cuando hemoglobina < 100 g/L debe iniciarse según la velocidad de descenso, respuesta a terapia con hierro, riesgo de trasfusión, riesgos de terapia con AEE y síntomas de anemia Hemoglobina 90-100 g/L en adulto con ERC estadio 5 dependiente de diálisis debe iniciarse terapia con AEE Hemoglobina > 115 g/L en adulto con ERC tratado con AEE, debe interrumpirse AEE. > 110-120 g/L en niño IST < 30% y ferritina < 500 μg/L en paciente con ERC y anemia hay que administrar hierro i.v. Deben emplearse los mismos valores cuando el paciente recibía AEE y no hierro. IST < 20% y < 100 μg/L en niños con ERC y anemia que no están recibiendo hierro hay que dar hierro oral o iv. Deben emplearse los mismos valores cuando el paciente recibía AEE y no hierro. Emplean valores discriminantes de la OMS 1998 para hemoglobina en anemia Debe medirse hemoglobina en pacientes sin anemia 1/año (ERC estadio 3), 2/año (ERC estadio 4-5 no dependiente de diálisis), 4/año (ERC estadio 5 dependiente de hemodiálisis y ERC estadio 5 dependiente de diálisis peritoneal). Debe medirse hemoglobina en pacientes con anemia no tratados con AEE 4/año (ERC estadios 3-5 no dependientes de diálisis y ERC estadio 5 dependiente de diálisis peritoneal), 1/mes (ERC dependiente de diálisis)
NCGC 2015[67]	Emplean valores discriminantes de la OMS 1998 para hemoglobina en anemia Mejor prueba para diagnosticar ferropenia y respuesta a terapia con hierro: HRC > 6%. Si no se dispone, CHr < 29 pg o bien RetHe. Si no se dispone, IST < 20% y ferritina < 100 μg/L (estas pruebas siempre juntas). IST o ferritina solas no sirven para evaluar ferropenias en pacientes con ERC Cuando se trata con AEE no se debe intentar llevar hemoglobina a normalidad, sino entre 100 y 120 g/L en adultos y niños > 2 años, y 95-115 g/L en niños < 2 años Hay que dar tratamiento con hierro en pacientes que reciben AEE, con el objetivo de mantener HRC < 6%, o bien CHr > 29 pg, o bien IST > 20%, a menos que ferritina > 800 μg/L No se recomienda medir eritropoyetina en enfermos con ERC para diagnóstico o monitorización de anemia Cada tres meses hay que monitorizar utilizando HRC > 6%, si no se dispone de HRC o se va a tardar más de 6 horas, debe usarse CHr > 29 pg o RetHe. Si no, IST (< 20%) y ferritina (< 100 μg/L) conjuntamente
NICE 2015[91]	Mejor prueba para diagnosticar ferropenia y respuesta a terapia con hierro: HRC > 6%. Si no se dispone, CHr < 29 pg o bien RetHe. Si no se dispone, IST < 20% y ferritina < 100 μg/L (estas pruebas siempre juntas). IST o ferritina solas no sirven para evaluar ferropenias en pacientes con ERC Cuando se trata con AEE no se debe intentar llevar hemoglobina a normalidad, sino entre 100 y 120 g/L en adultos y niños > 2 años, y 95-115 g/L en niños < 2 años Hay que dar tratamiento con hierro en pacientes que reciben AEE, con el objetivo de mantener HRC < 6%, o bien CHr > 29 pg, o bien IST > 20%, a menos que ferritina > 800 μg/L

GPC: guía de práctica clínica, ERC: enfermedad renal crónica, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular medio, IST: índice de saturación de transferrina, medida del receptor soluble de transferrina en suero, HRC % eritrocitos hipocromos, CHr y RetHe: contenido de hemoglobina del reticulocito, AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

en la enfermedad renal crónica cuando no se dispone de otros marcadores más específicos.

La medida de eritropoyetina y hepcidina tiene un valor clínico limitado o poco documentado para el estudio de la ferropenia.

El diagnóstico morfológico de la anemia ferropénica se realiza mediante la simple observación de la morfología eritrocitaria en la extensión de sangre periférica teñida con May Grünwald-Giemsa.

La anemia ferropénica es normocítica y normocrómica en un principio, y después se convierte en hipocroma y microcítica.

El diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica se debe realizar con procesos inflamatorios crónicos, β- talasemia menor y anemia sideroblástica congénita.

Los nuevos índices hematimétricos son útiles en el diagnóstico diferencial de: la anemia microcítica, déficit funcional de Fe y control de

tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis y la anemia hemolítica.

Conflicto de intereses

No existe.

>>> BIBLIOGRAFÍA

Pérez Surribas D, Viedma JA. Proteínas del metabolismo del hierro Aplicaciones clínicas. Química Clínica. 2006;25:24---9.

Crichton RR, Wilmet S, Legssyer R, Ward RJ. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mam- malian cells. J Inorg Biochem. 2002;91:9---18.

Del Castillo Busto ME, Montes-Bayón M, Sanz-Medel A. The potential of mass spectrometry to study iron-containing pro- teins used in clinical diagnosis. Anal Chim Acta. 2009;634:1---14.

McKie AT. An Iron-Regulated Ferric Reductase Associated with the Absorption of Dietary Iron. Science. 2001;291:1755---9.

Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeu- chi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. Cell. 2005;122:789---801.

Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. Cell Metab. 2005;1:191---200.

Arezes J, Nemeth E, Hepcidin, iron disorders: new biology, clinical approaches, Int J. Lab Hematol. 2015;37 Suppl 1: 92---8.

Larson DS, Coyne DW. Understanding and exploiting hepcidin as an indicator of anemia due to chronic kidney disease. Kidney Res Clin Pract. 2013;32:11---5.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC, Balancing Acts:. Molecular Control of Mammalian Iron Metabolism. Cell. 2004;117:285---97.

Sebastiani G, Pantopoulos K. Disorders associated with systemic or local iron overload: from pathophysiology to clinical practice. Metallomics. 2011;3:971---86.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. Cell. 2010;142:24---38.

Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, Hrdy I, Halada P, Kuchel PW, et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to a-2-macroglobulin in blood. Blood. 2009;113: 6225---36.

Ganz T, Hepcidin. a key regulator of iron metabolism and media- tor of anemia of inflammation.Blood. 2003;102:783---8.

Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). Transfusion. 2012;52:1584---92.

Stoltzfus R. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. J. Nutr. 2001. 2001;131:616---35.

Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum trans- ferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood. 1998;92: 2934---9.

Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Poor Response to Treatment of Renal Anemia with Eryth- ropoietin Corrected by Iron Given Intravenously. Br Med J. 1989;299:157---8.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352:1011---23.

Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. Eur J Intern Med. 2014;25:12---7.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352:1011---23.

Merino A. Manual de Citología de Sangre Periférica.;1; Ed Acción Médica. Madrid, 2005.

Vives Corrons JL. Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: Hematología Clínica 4 a Edición. Ed Hardcourt, 2002.

Jamieson GA, Jett M, DeBernardo SL. The Carbohydrate Sequence of the Glycopeptide Chains of Human Transferrin. J Biol Chem. 1971;246:3686---93.

Merlini G, Blirup-Jensen S, Johnson AM, Sheldon J, Zegers I. IFCC Committee on Plasma Proteins (C-PP) Standardizing plasma pro- tein measurements worldwide: a challenging enterprise. Clin Chem Lab Med. 2010;11:1567---75.

Ramsay WNM. The determination of the total iron-binding capa- city of serum. Clin Chim Acta. 1957;2:221---6.

Szo¨ke D, Panteghini M. Diagnostic value of transferrin. Clin Chim Acta. 2012;413(15---16):1184---9.

Worwood M. The laboratory assessment of iron status - an update. Clin Chim Acta. 1997;259:3---23.

Carrondo MA. Ferritins, iron uptake and storage from the bac- terioferritin viewpoint. EMBO J. 2003;22:1959---68.

Jensen P-D. Evaluation of iron overload. Br J Haematol. 2004;124:697---711.

Levi S, Corsi B, Bosisio M, Invernizzi R, Volz A, Sanford D, et al. A human mitochondrial ferritin encoged by an intronless gene. J Biol Chem. 2001;276:24437---40.

Napier I, Ponka P, Richardson DP. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. Blood. 2005;105:1867---74.

Cook J, Baynes R, Skikne B. Iron deficiency and the measure- ment of iron status. Nutr Res Rev. 1992;5:189---202.

Flemming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. N Eng J Med. 2005;352:1741---4.

Ganz T. Is TfR2 the iron sensor? Blood. 2004;104:3839---40.

Camaschella C. Why do humans need two types of transferring receptor? Lesson from a rare genetic disorder. Editorial. Hae- matologica. 2005;90:296---8.

Leong W-I, Lönnerdal B. Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. J Nutr. 2004;134:1---4.

Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and media- tor of anemia of inflammation. Blood. 2003;102:783---8.

Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. Br J Haematol. 1986;64:277---81.

Vernet M. Le récepteur de la transferrine: rôle dans le meta- bolism du fer et intérêt en biologie clinique. Ann Biol Clin. 1999;57:9---17.

Finch C, Bellotti V, Stray S, Lipschitz D, Cook J, Pippard M, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. West J Med. 1986;145:657---63.

Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin recep- tor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood. 1990;75:1870---6.

Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. Ann Clin Biochem. 1998;35:693---708.

Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 1997;89:1052---7.

Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Review Biomarkers of hypochromia: the contemporary assessment of Iron status and erythropoiesis. Biomed Research International. 2013:603---786.

Archer N, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;52:256---72.

Piva E, Brugnara C, Chiandetti L, Plebani M. Automated reti- culocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med. 2010;48:1369---80.

HZW. Platelets and reticulocyte new parameters: why and how to use them? Rev Bras Hematol Hemother. 2016;38:283---4.

Buttarello M, Bulian P, Farina G, Petris MG, Temporin V, Tof- folo L. Five fully automated methods for performing immature reticulocyte fraction Comparison in diagnosis of bone marrow aplasia. Am J Clin Pathol. 2002;117:871---9.

Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical Utility of Reticulocyte Parameters. Clin Lab Med. 2015:133---63.

Torres Gómez A, Casano J, Sanchez J, Madrigal E, Blanco F, Alva- rez MA. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemia. Clin Lab Haematol. 2003;25:283---8.

Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? Int J Lab Hematol. 2016;38 Suppl 1:1231---2.

Thomas W, Hinchliffe R, Briggs C, Macdougall I, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol. 2013;161:639---48.

United Kingdom National Health Service Clinical Knowledge Summaries. Anemia - iron deficiency. London: Clinical Know- legde Summaries;2009. [Fecha de consulta: 28/12/2017]. Disponible en: http://www.cks.nhs.uk/clinical topics/ by clinical specialty/haematology.

Goddard A, James M, McIntyre A, Scott B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011:16---309.

Haute Autorité de Santé.2011. [Fecha de consulta: 28/12/2017]. Disponible e n : https://www.has-sante.fr/ portail/jcms/c 1051506/fr/choix-des-examens-du- meta

World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in popula- tions.2011. [Fecha de consulta: 28/12/2017]. Disponible een: http://www.seqc.es/es/comisiones/comision-de-calidad- analitica/ id:4/.

Bovy C, Gothot A, Krzesinski JM, Beguin Y. Mature eryth- rocyte indices: new markers of iron availability. Haematologica. 2005;90:549---51.

David O, Grillo A, Ceoloni B, Cavallo F, Podda G, Biancotti PP, et al. Analysis of red cell parameters on the sysmex XE 2100 and advia 120 in iron deficiency and in uraemic chronic disease. Scand J Clin Lab Invest. 2006;66:113---20.

Wayne Thomas D, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Little- wood T, Cavill I, On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of func- tional iron deficiency. Br J Haematol. 2013;161:639---48.

Rooney S, Hoffmann JJML, Cormack OM, Mcmahon C. Screening and confirmation of hereditary spherocytosis in children using a CELL-DYN Sapphire haematology analyser. Int Jnl Lab Hem. 2015;37:98---104.

Capone D, Cataldi M, Vinciquerra M, Mosca T, Barretta S, Ragosta A, et al. Reticulocyte Hemoglobin Content Helps Avoid Iron Overload in Hemodialysis Patients: A Retrospective Observatio- nal Study. In vivo. 2017;31:709---12.

Ceylan C, Miskioglu M, Colak H, Kiliccioglu B, Ozdemir E. Evalua- tion of reticulocyte parameters in iron deficiency, vitamin B12 deficiency and þ thalassemia minor patients. Int J Lab Hematol. 2007;29:327---424.

Rodgers G III, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer and chemotherapy-induced anemia. JNCCN. 2012;10:628---53.

Rizzo D, Brouwers M, Hurley P, Seinfeld J, Somerfield M, Temin

Chen YC, Hung SC, Tamg DC. Association between trans- ferrin receptor-ferritin index and conventional measures of iron responsiveness in hemodyalisis patients. Am J Kid Dis. 2006;47:1036---44.

López Gómez JM, Abad Estebanez S. Anemia en la enfer- medad renal crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. [Fecha de consulta: 28/12/2017]. Dispo- nible en: http://www.revistanefrologia.com/es-monografias- nefrologia-dia-articulo-anemia-dialisis-41.

National Institute for Health and Care Excellence. Chro- nic kidney disease: managing anaemia 2015. [Fecha de consulta: 28/12/2017]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng8.

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

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

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

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

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

Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología
Modalidad: online
Organiza: Universidad Nacional de La Rioja
Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

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

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

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

Curso online: Actualización en Medicina Tran-sfusional. Presente y Futuro
Fecha: 10 de abril
Organiza: IFCC
Web: infobioquimica.com

EL LABORATORIO CLÍNICO EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN. BASES FARMACOGENÓMICAS DE LA TERAPÉUTICA (74-2). Curso virtual

Fecha: mayo a septiembre de 2021.
Organiza: Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad de Buenos Aires
Web: http://www.ffyb.uba.ar/

>>> PRESENCIALES NACIONALES

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

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

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

>>> INTERNACIONALES

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

XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021
Fecha: Mayo 2021
Lugar: Munich Alemania
Email: info@rwgroup.com.ar
AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC CONFERENCE
Fecha: Septiembre 2021
Lugar: Brisbone Australia
Email: conference@aacb.asn.au

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

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

BIOAGENDA // EMPRESAS

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

>>> 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

>>> 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

>>> Cisma Laboratorios S.A
San Lorenzo 158, Tres Arroyos, Buenos Aires Arg.
Tel: (+54) 2893 15406395 (+54) 2893 420867
Web: cismalab.com.ar
Emai: cismalab@cismalab.com.ar

>>> Diagnos Med S.R.L.
Conesa 859 (1426)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4552 2929
info@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

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

Bacteriología

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

Biología Celular

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

Biología Molecular

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

Birología

B.G Analizadores S.A

Bromatología

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

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.

Biocientífica 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

Biocientífica S.A

fincarossa

CASA DE VINOS

@fincarossa

Disfrutá nuestros Vinos

BUSCA NUEVOS CLIENTES
POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

PARA MÁS INFO

261 681-6777

ventas@revistabioanalisis.com

www.revistabioanalisis.com

Revista bioanálisis

www.revistabioanalisis.com