



**Estudio de la citoqueratina-18 como marcador no invasivo en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico**

Características de recién nacidos hijos de madre con IgM positiva para el Virus Herpes Simplex

Mecanismos de resistencia de las superbacterias impacto en la salud mundial. Un artículo de revisión

Papel del IFN- $\lambda$  en la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico: mecanismos Biomoleculares

**DIESSE**  
DIAGNOSTICS EVOLUTION

# Analizador Multiparamétrico Totalmente Automatizado

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



**CHORUS TRIO**

## Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA  
ADENOVIRUS IgG  
BORDETELLA PERTUSSIS IgA  
BORRELIA IgG  
BORRELIA IgM  
BRUCELLA IgG  
BRUCELLA IgM  
CHIKUNGUNYA IgG  
CHIKUNGUNYA IgM  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG  
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH  
COXACKIE VIRUS A MIX  
COXACKIE VIRUS B MIX  
CYTOMEGALOVIRUS IgG  
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY  
CYTOMEGALOVIRUS IgM  
DENGUE IgG  
DENGUE IgM  
DIPHTERIA IgG  
ECHINOCOCCUS IgG  
ECHO VIRUS N MIX  
ECHO VIRUS P MIX  
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  
LEPTOSPIRA MIX  
LISTERIA MONOCYTOGENES  
MEASLES IgG  
MEASLES IgM

MUMPS IgG  
MUMPS IgM  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG  
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM  
PARAINFLUENZA MIX  
Parvovirus B19 IgG  
Parvovirus B19 IgM  
POLIOVIRUS IgG  
Q FEVER  
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



**BIODIAGNOSTICO**

Tel./Fax: +54 11 4300-9090

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



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

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software  
para la gestión integral  
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

## Staff Revista Bioanálisis <<

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

## >>> Editorial

En este número de febrero, nuestra revista, como es habitual, promueve la difusión de nuevos conocimientos, promoviendo la interacción y cooperación entre expertos e investigadores.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico es una de las principales causas de daño hepático. La citoqueratina 18 ha emergido como un marcador no invasivo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esta enfermedad.

La resistencia antimicrobiana ha provocado que bacterias multirresistentes se conviertan en una amenaza global para la salud pública. Por esta razón creemos relevante una revisión detallada.

EL herpes simple congénito es una condición poco frecuente, pero con una alta morbimortalidad. Por su diagnóstico complejo, los autores de la investigación proponen la detección de IgM en las madres como indicador presuntivo en el recién nacido.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que provoca inflamación en multiorgánica. La producción aberrante de interferón tipo I desempeña un papel crucial en su patogénesis, como pudieron observar sus autores.

Agradecemos a nuestros lectores su continuo apoyo.  
 ¡Hasta nuestra próxima edición!

“La ciencia es la estética de la inteligencia” (Gaston Bachelard)

Dra. Paola Boarelli  
 Directora de Contenidos  
 info@revistabioanalisis.com



**Estudio de la citoqueratina- 18  
 como marcador no invasivo en pacientes  
 con enfermedad de hígado graso  
 no alcohólico**

**Pág. 8.**

>> **Pág 36.** Innovación en el diagnóstico temprano del dengue: una pieza clave para controlar la enfermedad

>> **Pág 38.** Reuniones de la Asociación de Laboratorio de Alta Complejidad ALAC

Formación de Posgrado. **Pág 62** <<

BioAgenda // Empresas. **Pág 64** <<

Mecanismos de resistencia de las superbacterias y su impacto en la salud mundial.  
Un artículo de revisión.

**Pág. 24.**



Características de recién nacidos hijos de madre con IgM positiva para el Virus Herpes Simplex

**Pág 40.**

Papel del IFN- $\lambda$  en la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico: mecanismos Biomoleculares

**Pág.50.**



# EN MANLAB® CADA PACIENTE ES ÚNICO.



## CERTIFICACIONES AUDITORÍAS INTERNAS Y EXTERNAS

Certificación **IRAM - ISO 9001:2015 RI: 9000-1609**, con alcance: "Análisis bioquímicos, en sus etapas pre analítica, analítica y pos analítica, de muestras recibidas por derivación en las áreas de: Hematología, Hemostasia, Química clínica, Endocrinología, Proteínas, Autoinmunidad, Screening neonatal, Medicina genómica, Andrología, Infectología molecular, Filiaciones, Microbiología, Toxicología-Monitoreo de Drogas, Histocompatibilidad y Citología."

**Controles de calidad internos** centralizados por **Unity Biorad-RT**.

**Controles de calidad externos: RIQAS-PEEC-PCCNB-EMQN-NSCLC-ISFG-SLAGF.**



GESTION  
DE LA CALIDAD

RI-9000-1609





TRAZABILIDAD



PROCESOS



LOGÍSTICA

SMO

## SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Contamos con un sólido **Departamento de Calidad** que trabaja activamente en buscar oportunidades de mejora, brindando apoyo a todos los sectores e involucrándose en los procesos, capacitando y brindando herramientas para la mejora continua.

Todos nuestros procesos se gestionan por medio de nuestro **sistema documental digital LOYAL**. Esto nos permite mantener actualizado los documentos en una única e inequívoca fuente de consulta, estandarizando su gestión.

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





## Estudio de la citoqueratina-18 como marcador no invasivo en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico

>>> Este artículo revela importantes hallazgos acerca de cómo la citoqueratina-18 puede ayudar en el diagnóstico y seguimiento de esta afección hepática. Los resultados indican que los niveles de citoqueratina-18 son significativamente más altos en pacientes con la enfermedad y que disminuyen con el tratamiento, lo que sugiere su potencial como un marcador útil en la práctica clínica.

### >>> AUTORES

Marcia Suárez<sup>1</sup>, Jorge Narvaez<sup>1</sup>, Carolina Beloso<sup>2</sup>, María Noel García<sup>1</sup>, Juan Otegui<sup>1</sup>, Martín Nuñez<sup>1</sup>, Gastón Nieto<sup>1</sup>, Mercedes Perendones<sup>1</sup>

1 Universidad de la República. Facultad de Medicina. Hospital. Pasteur Servicio de Hepatología. Unidad Académica Médica 2. ASSE.

2 Universidad de la República. Instituto Clemente Estable. Departamento de Genética Clínica. Montevideo – Uruguay

Correspondencia: ma.sual@hotmail.com

Fuente: *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. 9, (nov. 2024), e306. DOI: <https://doi.org/10.26445/09.01.6>.

### >>> RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por hígado graso no alcohólico es una de las principales causas de afección hepática. La citoqueratina 18 surge como marcador no invasivo para la valoración de fibrosis hepática. El objetivo del trabajo fue validar el uso de la citoqueratina 18 en sangre periférica en el diagnóstico y evolución de los

pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico.

**Metodología:** Para validar la citoqueratina 18 en el diagnóstico se realizó un estudio de tipo caso-control. El grupo caso fueron los pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólico vinculado al síndrome metabólico, captados entre 2/2/2019 al 2/2/2020. El grupo control fueron personas donantes de sangre. Se parearon 1-1 por edad y sexo. Se cuantificó la citoqueratina 18 en sangre periférica de ambos grupos. Para validar la citoqueratina 18 en la evolución de los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico se realizó un trabajo prospectivo, longitudinal. El grupo de pacientes captados fueron seguidos durante un año bajo tratamiento estándar, finalizando el mismo se realizó la cuantificación de citoqueratina 18 en sangre periférica. Las variables continuas se expresan con la media y desvío estándar. Se analizó con test de t Student, error  $\alpha < 5\%$

**Resultados:** 13 pacientes integran el grupo caso (12 mujeres), de  $53 \pm 11$  años, con IMC  $35.01 \pm 8.9$  kg/m<sup>2</sup>. El valor de citoqueratina 18 pre-tratamiento fue de  $1410 \pm 120$  UI, y el valor post-tratamiento fue de  $117 \pm 56$ ,  $p < 0,005$ . El grupo control fueron 13 personas (12 mujeres),

# Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

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



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



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

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

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.

d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.



SOFTWARE INTELIGENTE

**NextLAB BY Genetrics S.A**

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

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

[info@nextlab.com.ar](mailto:info@nextlab.com.ar)

de  $43,4 \pm 8,1$  años e IMC  $28,10 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> El valor de citoqueratina 18 fue de  $193 \pm 7.2$  UI,  $p < 0.005$  vs grupo caso pretratamiento.

Conclusiones: La citoqueratina 18 es más elevada en los pacientes con enfermedad hígado graso no alcohólico, siendo estadísticamente significativa y disminuye con el tratamiento con significación estadística, pudiendo constituirse en un marcador útil en este grupo de pacientes.

*Palabras clave:* enfermedad hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico, citoqueratina 18.

## >>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es actualmente considerada la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo.

Este aumento significativo está en directa relación con la epidemia de sobrepeso-obesidad-diabetes mellitus y síndrome metabólico, en relación inversa con los significativos avances en la detección y tratamiento de otras enfermedades hepáticas como son las hepatitis virales.

Se estima que en un futuro cercano será la primera causa de indicación de trasplante hepático, asimismo dado su alta prevalencia condiciona la viabilidad del órgano donante.

Aunque tradicionalmente se ha considerado a la EHGNA como una enfermedad hepática de pronóstico benigno, en realidad, se trata de una entidad clínica de curso dinámico, que, dejada a su libre evolución, puede derivar en situaciones clínicas graves hepáticas y no hepáticas que ensombrecen el pronóstico del paciente.

Está demostrado su rol como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (independiente de otras comorbilidades) siendo esta la principal causa de muerte en estos pacientes. (1)

Como enfermedad hepática, engloba un amplio espectro de formas clínicas, desde la esteatosis simple, esteatohepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma (aún en hígado no cirrótico).

Ante el impacto a nivel de la salud pública es necesario el desarrollo de herramientas diagnósticas, en lugar de la biopsia hepática, que sean aplicables y reproducibles en la población. De este modo entra en relevancia la utilización de métodos no invasivos.

### 1) Epidemiología

La EHGNA afecta a personas de cualquier edad, sexo y etnia. Aunque su prevalencia en la población general no se conoce con exactitud, los datos provenientes de estudios poblacionales la estiman en un 20 a 30% para países occidentales y un 15% en países

asiáticos. (2,3)

En 2016 se publicó un meta-análisis que incluyó 22 países (más de 8 millones de personas) observando una prevalencia de esta enfermedad en la población adulta a nivel global del 25% (IC 95%, 22.10 - 28.65). (4)

En Uruguay no existen datos acerca de la prevalencia de la EHGNA, tomando en cuenta la fuerte asociación de comorbilidades y los estudios de prevalencia de obesidad ENSO II, realizados en el año 2009 mostraron que el 54% de la población uruguaya tiene sobrepeso/ obesidad y el 25.6% una cintura mayor a 100 cm. La prevalencia de diabetes es del 8%, mientras que la de hipertensión arterial llega al 34%. Extrapolando estos datos nos permiten inferir una prevalencia de esta enfermedad de aproximadamente 600.000 personas (20%). (5)

En nuestra experiencia, la prevalencia de EHGNA en los pacientes asistidos durante el período noviembre 2021 – noviembre 2022 en la policlínica de hepatología del Hospital Pasteur, es de 32% constituyendo la patología hepática más prevalente en la actualidad.

### 2) Definición e Historia natural

La EHGNA es una entidad clínico-patológica que engloba un espectro de lesiones caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado, en ausencia de consumo significativo de alcohol ( $\leq 20$ -30 g de etanol/día), infección viral o drogas. (6)

En el congreso de Viena 2023 surgen el concepto de MASLD (enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica) que incluye a todos los pacientes con al menos un elemento de síndrome metabólico y el concepto de MetALD que asocia a los pacientes MASLD con consumo significativo de alcohol. (7)

Al hablar de EHGNA se incluye: la esteatosis simple (ES), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y finalmente la cirrosis hepática.

La ES consiste en la acumulación de grasa en los hepatocitos fundamentalmente en forma de triglicéridos (esteatosis) de por lo menos un 5% a forma macrovesicular. No existe daño hepatocelular ni fibrosis. Aproximadamente el 10 al 40% de los pacientes con ES progresarán a EHNA en un período de 8 a 13 años.

La EHNA es considerada como la esteatosis asociada a cambios necro-inflamatorios con grados variables de fibrosis. Un 15% de estos pacientes con un estadio de fibrosis  $\leq 2$  progresarán a CH en un período de 8 a 13 años, cifra que aumenta hasta el 25% en los pacientes con un estadio de fibrosis  $\geq 3$ . Estos pacientes tienen una sobrevida más baja que la población general, siendo las causas de muerte más frecuentes la enfermedad cardiovascular y la enfermedad hepática

avanzada. (8,9)

### 3) Etiopatogenia

Los principales factores etiológicos son aquellos que integran el síndrome metabólico que tienen como sustrato la insulino-resistencia (IR). (10) Es por esta razón que para algunos autores la EHGNA es la repercusión hepática del síndrome metabólico. (11)

Aunque clásicamente se la ha considerado una enfermedad de las mujeres de mediana edad, obesas y diabéticas, en recientes publicaciones se ha observado un nuevo perfil de la EHGNA, el diagnóstico se realiza a una edad más temprana, la frecuencia en hombres es mayor (53%) y la mayoría de los pacientes no son diabéticos ni obesos. (9)

Estudios poblacionales indican que la prevalencia de EHGNA es mayor en poblaciones hispanas que en las caucásicas y afroamericanas (6), lo que ha llevado a plantear la existencia de mutaciones puntuales (polimorfismos) de determinados genes, que aumentarían el riesgo de EHGNA.

En el 45% de los casos no se identifica ningún

factor predisponente conocido para la EHGNA.

Con respecto a la patogenia de la enfermedad, aún hoy en día continúa mal definida. En 1988 Day y cols sugieren un proceso que se origina en dos etapas o impactos, dando origen a la teoría de los dos impactos o "two hits". (12)

El primer impacto consiste en una acumulación excesiva de grasas en el hígado (esteatosis) postulándose como determinante de esto a la insulino-resistencia. Se plantea que el estrés oxidativo correspondería al segundo impacto con la consiguiente activación de citoquinas proinflamatorias y la peroxidación lipídica. (13,14) Recientes publicaciones sugieren que la apoptosis puede tener un rol central y ser una manifestación del segundo impacto (15), existiendo además una correlación positiva entre la apoptosis, la relación de TGO/TGP (transaminasa glutámico oxalacética/ transaminasa glutámico piruvato) y el grado de inflamación y fibrosis. (16)

### 4) Diagnóstico de inflamación y fibrosis hepática

El "gold standard" es la biopsia, siendo esta un método invasivo, costoso y que conlleva riesgos para el paciente. Tras el advenimiento de los métodos de

## Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano  
Bromatológico  
Veterinario  
Agronómico  
Bioanalítica  
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

**IACA**  
LABORATORIOS

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



GESTIÓN DE LA CALIDAD  
R1 9000-402  
Norma IRAM - ISO 9001 2015



CERTIFICADO  
MANAGEMENT SYSTEM

diagnóstico no invasivos de fibrosis hepática, la biopsia está cayendo en desuso, siendo su práctica cada vez menos frecuente.

Dentro de los métodos no invasivos se encuentran aquellos que utilizan fórmulas matemáticas basadas en parámetros clínicos y séricos (scores) y otros basados en técnicas de imagen (ultrasonografía o resonancia magnética) de mayor sensibilidad y especificidad.(17)

El principal método imagenológico es la elastografía, la cual puede realizarse por resonancia magnética o ultrasonido. Esta última puede darse por ondas de compresión o por ondas de cizalla y es la técnica de elección en la actualidad. La rapidez, fiabilidad y el gran volumen de tejido hepático analizado son sus principales ventajas, así como la posibilidad de repetirla sin riesgos para el paciente, a los efectos de realizar un control evolutivo de la situación clínica.(18,19)

El estudio informa la rigidez en Kilopascales (KPa), existiendo una correlación entre los mismos y los distintos grados de fibrosis (F0-F4).

La utilidad de estos scores reside en que son fácilmente reproducibles y la obtención de sus parámetros suele ser sencilla. Sin embargo, los parámetros utilizados no son específicos del hígado, encontrándose múltiples variables que influyen en sus valores. Los más utilizados para la EHGNA son el NAFLD score, FIB-4 y APRI. Los mismos son de libre acceso, existiendo calculadoras *on line*. (20,21)

##### 5) Rol de las citoqueratinas

Como se planteaba en la etiopatogenia, actualmente se considera que la apoptosis tiene un rol jerárquico en esta enfermedad. Las células destinadas a morir activan las caspasas que "clivan" las proteínas con residuos de aspartato, siendo uno de sus blancos moleculares la citoqueratina 18 (CK 18) que es la mayor proteína que forma parte de los filamentos intermedios de los hepatocitos. (22)

Los filamentos intermediarios son proteínas que forman parte de una familia muy diversa de elementos fibrilares celulares (CK 1 a CK 20) que constituyen uno de los tres principales grupos de la estructura del citoesqueleto. (23,24)

A nivel del hepatocito se expresan CK 8 y CK 18, en los conductos epiteliales de la vía biliar y vesícula biliar CK 7, CK 8, CK 18 y CK 19, en la cápsula de Gleason encontramos vimentina, CK 8 y CK 14. (25)

En los últimos años surgen trabajos con el objetivo de determinar el uso de CK 18 como marcador de apoptosis hepática y su vinculación con la EHGNA.

Uno de los primeros estudios en 2006 incluyó 44 pacientes en los que se realizó biopsia hepática por sospecha de EHGNA, todos estos pacientes presentaban enzimas hepáticas persistentemente elevadas por más de 3 meses con evidencia clínica de síndrome metabólico, en ausencia de otra causa que explique la elevación de las transaminasas. A estos pacientes se les determinó mediante técnica de ELISA la concentración de los fragmentos de CK 18 generados por las caspasas mediante el reconocimiento de su anticuerpo monoclonal, encontrando que la CK 18 es un predictor independiente de EHGNA en pacientes con sospecha de EHGNA.(23)

En febrero de 2017 se publicó un meta-análisis (incluye 25 estudios) que tiene como propósito evaluar el valor diagnóstico de los biomarcadores del suero CK 18, factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) y el papel combinado de ambos marcadores en el diagnóstico de EHGNA. Los resultados sugieren que el aumento de circulación de ambos marcadores se asocia a EHGNA y se pueden utilizar para la evaluación inicial. El uso combinado de ambos elementos tiene mayor especificidad y sensibilidad que cada uno por separado. (26)

En agosto de 2022 se publica un estudio realizado en Alemania donde se estableció un modelo con ratones modificados genéticamente induciéndolos a la fibrosis hepática. Posteriormente a un grupo de casos se le inhiben los receptores de la CK 18 observando reducción de la fibrosis hepática. De este modo se identifica a la CK 18 y sus vías como diana para desarrollar tratamientos de la fibrosis. (27)

El presente trabajo tiene por objetivo general validar el uso de CK 18 en sangre periférica como herramienta diagnóstica y evolutiva en pacientes con EHGNA. Los objetivos específicos son: a) cuantificar y comparar los valores de CK 18 en sangre periférica de pacientes con y sin EHGNA b) valorar la utilidad de la CK 18 en sangre periférica como parámetro evolutivo de los pacientes con EHGNA pre y post-tratamiento.

### >>> METODOLOGÍA

1- Tipo de estudio: Para el objetivo de determinar el valor de CK 18 en pacientes con o sin EHGNA se realizó un estudio caso-control. Para el objetivo de determinar la utilidad del valor de CK 18 en la evolución del paciente con EHGNA pre y post-tratamiento se realizó un estudio prospectivo, analítico. Los casos son pacientes portadores de EHGNA captados en la Policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur (Montevideo, Uruguay). Los controles son personas donantes de sangre machedos 1-1 por sexo. Se planteó que el grupo caso fuera de 17 pacientes en virtud de la cantidad de kits de CK 18 que se adquirieron.

2- Período del estudio: El período de captación de los

# Diestro

Analizadores de Electrolitos.

Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>Ca<sup>++</sup>Li<sup>+</sup>

pH

Ca<sup>++</sup>@  
pH7.40

Tecnología argentina  
que conquista el mundo.

Presentes en:



## Hospitalar

By Informa Markets

21 AL 24 MAY. SÃO PAULO EXPO



pacientes fue de 12 meses (06/2019 a 06/2020) y el período de seguimiento fue de 12 meses para cada paciente desde el momento de captación.

3- Criterios de inclusión: Paciente de ambos sexos, mayores de 18 años, portadores de EHGNA en sus tres variantes clínicas (esteatosis simple, esteatohepatitis y cirrosis).

4-Criterios de exclusión: Sin criterio imagenológico compatible con EHGNA, presencia de otra enfermedad hepática concomitante, neoplasia activa extrahepática o hepática (\*), proceso infeccioso generalizado y/o hepático (colecistitis, colangitis, absceso) en curso (\*), no dar el consentimiento escrito para el ingreso al estudio. Aquellos pacientes que ingresados al estudio no concurren al 75% de los controles clínicos serán retirados del estudio.

(\*) A efectos de evitar falsos positivos, ya que la CK 18 se eleva en situaciones de sepsis y enfermedad neoplásica como carcinoma de pulmón, hígado, próstata y colon.

5- Procedimiento: Se diseñó un formulario a efectos de la recolección de los siguientes datos:

a) Datos patronímicos. Antecedentes personales de consumo de alcohol, consumo de fármacos y/o hierbas en los últimos 3 meses, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, patología tiroidea. Antecedentes familiares y/o personales de enfermedad celíaca, colagenopatías, vitiligo. Síntomas de la esfera hepato-biliar. Tratamiento habitual.

b) Examen físico: datos antropométricos de peso y talla. Se calculó el IMC. Perímetro abdominal. Medición de presión arterial. Examen general se buscó la presencia de elementos de insuficiencia hepática y/o hipertensión portal, elementos de hiperinsulinismo clínico (acantosis nigricans). Examen abdominal (hepatomegalia, dolor hipocondrio derecho).

c) Ecografía de abdomen: para diagnóstico de esteatosis hepática y presencia de lesiones nodulares.

d) Análítica sanguínea de valoración general y hepática: a todos los pacientes se les realizó: hemograma, azoemia, creatininemia, glicemia, funcional y enzimograma hepático, crisis sanguínea, perfil lipídico.

e) Análítica screening de patología tumoral: a todos los pacientes se les solicitó PSI (tres determinaciones). A los hombres PSA.

f) Análítica sanguínea para descartar otras causas de daño hepático: a todos los pacientes se les realizó proteinograma electroforético, determinación de inmunoglobulina G y M, serología para VIH y VDRL, serología para hepatitis A, B y C, TSH, metabolismo del hierro (ferritina e índice de saturación de transferrina), en los pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune hepática y/o sistémica se solicitó auto-anticuerpos ANA, ASMA, LKM1, AMA. En los pacientes con enfermedad hepática sin causa aclarada se solicitó cupremia.

g) Determinación de CK 18. La sangre extraída a los pacientes al inicio del estudio y al finalizar los 12 meses de control por paciente, fue procesada en el

Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Biodiversidad y Genética del IIBCE. A partir de las muestras de sangre de los pacientes se separó el suero y del resto se realizó la extracción de ADN que fue almacenado a 4°C y el suero a - 80 °C en freezer. La cuantificación de CK 18 se realizó mediante un Kit comercial (RayBio® Human Cytokeratin 18 ELISA KIT) siguiendo las recomendaciones del fabricante. En el grupo control se realizó una única determinación de CK-18. En el grupo caso se realizaron 4 determinaciones de CK-18 al inicio del protocolo y al final del mismo. El valor promedio de dichas determinaciones es lo que se consideró para el estudio.

h) Elastografía de transición (Fibroscan®). Fue realizada por el mismo técnico a todos los pacientes al momento del ingreso al estudio.

i) Cálculo de los scores FIB-4 y APRI al momento del ingreso al estudio.

j) Tratamiento. Se realizó tratamiento específico de acuerdo a las características biométricas del paciente y sus factores de riesgo. En cada control mensual se verificaba la presencia de síntomas, control de peso y se valoró adherencia al tratamiento.

6- Definiciones: se consideraron las siguientes

EHGNA: pacientes con ecografía abdominal (u otro estudio imagenológico) que confirme la presencia de esteatosis hepática y que no presente otra causa posible de afección hepática aguda y/o crónica.

Cirrosis hepática: presencia de elementos clínicos y/o paraclínicos de insuficiencia hepatocítica crónica y de hipertensión portal. La insuficiencia hepatocítica se manifiesta clínicamente por la presencia de síndrome de hiperestrogenismo, síndrome hemorrágico, pudiendo asociar o no, síndrome pigmentario y síndrome ascítico-edematoso. Las alteraciones paraclínicas son: tasa de protrombina  $\leq 70\%$ , INR  $> 1.2$  y albúmina  $\leq 3$  g/l, en ausencia de otras enfermedades que lo expliquen. La hipertensión portal se evidencia por la presencia de alguno de los siguientes hallazgos: várices esófago-gástricas, gastropatía por hipertensión portal, esplenomegalia, circulación colateral por cortocircuitos portosistémicos y/o por la presencia de ascitis.

Consumo de alcohol: se considera significativo un consumo  $\geq 20$  g al día en mujeres o de 40 g/día en hombres. Para calcular la cantidad de gramos de alcohol que tiene una bebida hay que multiplicar los ml de alcohol por 0.8 (densidad del alcohol: 0.8 gramos por ml). La gradación alcohólica indica la cantidad de alcohol (en ml) que tiene cada bebida.

Obesidad: lo definimos como un índice de masa corporal (IMC)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>. Se calcula sobre la fórmula del peso en kilogramos dividido (talla)<sup>2</sup> en metros.

Enfermedad autoinmune hepática: se aplicará el score de hepatitis autoinmune con puntaje probable y/o posible. Se considerará cirrosis biliar primaria la presencia de patrón colestásico con AMA positivos y/o biopsia hepática compatible.

FIB-4 score incluye la edad, determinación de

transaminasas y plaquetas. Los puntos de corte son  $< 1,30$  (F0-F1) y  $> 2,67$  (F3-F4), los valores intermedios son indeterminados (F2).

APRI score incluye la relación de transaminasas y el valor plaquetario. Los puntos de corte son  $< 0,5$  (F0-F1) y  $> 1,5$  (F3-F4), los valores intermedios son indeterminados (F2).

7- Análisis estadístico: Las variables continuas se expresaron con su tendencia central y medidas de dispersión. Las variables cuantitativas se expresaron por su frecuencia y porcentaje en las muestras totales. Para el análisis univariado se utilizó las pruebas de t Student. En todos los casos se consideró como significativo un error  $\alpha < 5\%$ .

8 – Ética: Se contó con el consentimiento de todos los pacientes que ingresaron al estudio.

El trabajo fue aprobado por el comité de ética en la investigación del Hospital Pasteur.

## >>> RESULTADOS

Análisis global de la población  
Grupo caso

De los 17 pacientes captados, 4 fueron excluidos por no completar los controles solicitados, por lo que la población de análisis fueron 13 pacientes.

En la tabla 1 se presentan las principales características epidemiológicas de la misma.

>>> Tabla 1: Características clínicas de la población caso (n= 13)

Sexo	F: 12 M: 1
Edad (años)	54,4 $\pm$ 11,5 años
Consumo alcohol	0
Consumo fármacos y/o hierbas hepatotóxicas	1
Diabetes mellitus	7
Hipertensión arterial	8
Dislipemia	13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,59 $\pm$ 6,93
Perímetro abdominal (cm)	110,30 $\pm$ 10,34
Síntomas y/o signos de la esfera hepatobiliar	0
Hiperinsulinismo clínico	2

En la tabla 2 se presentan los resultados del estudio de elastografía de transición (Fibroscan®) y el cálculo de los scores realizados (FIB-4, APRI) vinculados con el grado de fibrosis hepática que cada uno estima (F0 – F4). F0 – F1 sin fibrosis significativa, F3-F4 con fibrosis significativa, F2 dudoso (se sugiere completar con otros



## +25 años de trayectoria

acompañando a los principales laboratorios de análisis clínicos de Argentina. **Sostenemos una política de innovación y excelencia continua** en materia de búsqueda, selección y comercialización de equipamiento médico de última generación.

HACÉ TU CONSULTA  
ESCANEANDO EL QR



¡Conocé nuestra propuesta!

[ventas@gematec.com.ar](mailto:ventas@gematec.com.ar)

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



### NUESTRO DESAFÍO

Ofrecer tecnologías innovadoras para hacer más eficiente cada área del laboratorio.

### NUESTRA PASIÓN

Acompañar al laboratorio en cada etapa de su evolución.

### NUESTRO COMPROMISO

Ser socios en el diagnóstico.

### NUESTROS VALORES

Cordialidad, innovación y excelencia.

# Cepheid's GeneXpert®

## Diagnóstico molecular rápido, preciso y fácil.

Con el sistema **GeneXpert®** y el menú de pruebas **Xpert®**, Cepheid ofrece resultados útiles cuando los clínicos más los necesitan.



La tecnología del sistema **GeneXpert®** de Cepheid es la piedra angular de nuestra exclusiva visión del diagnóstico molecular, que nos permite ofrecer una gama completa de pruebas PCR/CBNAAT (Cartridge Based Nucleic Acid Amplification Test) en una sola estación de trabajo consolidada y totalmente escalable. El sistema **GeneXpert** está disponible en una configuración de 2, 4, 16, 48 u 80 módulos. Además, nuestro **GeneXpert Xpress** aprobado por CLIA está disponible para el control y el acceso a la primera línea, donde sea que lo necesite.

### GeneXpert® II

GX-II Processing Unit:  
Ancho: 16.13 cm  
Alto: 30.48 cm  
Profundidad: 29.72 cm

### GeneXpert® IV

GX-IV Processing Unit:  
Ancho: 27.94 cm  
Alto: 30.48 cm  
Profundidad: 29.72 cm

### GeneXpert® XVI

GX-XVI Processing Unit:  
Ancho: 57.79 cm  
Alto: 65.53 cm  
Profundidad: 33.66 cm



Tel: +5411 4300-9090  
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar



## Menú de pruebas Xpert® CE-IVD

		Número de pruebas	Número de catálogo	
Vías respiratorias	Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus	Detección y diferenciación rápidas de SARS-CoV-2, gripe A, gripe B y RSV (virus respiratorio sincitial), con la incorporación de una tercera diana génica para SARS-CoV-2, con resultados en unos 36 minutos	10	XP3COV2/FLU/RSV-10
	Xpert Xpress CoV-2 plus	Detección rápida de SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19, con tres dianas génicas en tan solo 20 minutos*	10	XP3SARS-COV2-10
	Xpert Xpress SARS-CoV-2	Detección rápida de SARS-CoV-2 en tan solo 30 minutos*	10	XPRSARS-COV2-10
	Xpert Xpress Strep A	Detección rápida del ADN de estreptococo del grupo A en tan solo 18 minutos*	10	XPRSTREPA-CE-10
	Xpert Xpress Flu/RSV	Detección y diferenciación rápidas de los virus de la gripe A y B, y del RSV (virus respiratorio sincitial) en tan solo 20 minutos^	10	XPRSFLU/RSV-CE-10
Infecciones asociadas a la atención sanitaria y otras enfermedades infecciosas	Xpert MRSA NxG	Prueba de vigilancia activa de SARM en unos 45 minutos*	10 120	GXM RSA-NXG-CE-10 GXM RSA-NXG-CE-120
	Xpert SA Nasal Complete	Pruebas prequirúrgicas de S. aureus y SARM en aproximadamente 1 hora	10 120	GXSACOMP-CE-10 GXSACOMP-120
	Xpert MRSA/SA BC	Detección de SARM y S. aureus en hemocultivos positivos en aproximadamente 1 hora	10	GXM RSA/SABC-CE-10
	Xpert MRSA/SA SSTI	Detección de infecciones de la piel y tejidos blandos por SARM y S. aureus en aproximadamente 1 hora	10	GXM RSA/SA-SSTI-CE
	Xpert Carba-R	Detección y diferenciación de KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48 en 50 minutos	10 120	GXCARBAP-CE-10 GXCARBAP-CE-120
	Xpert Norovirus	Identificación y diferenciación de Norovirus GI y GII en menos de 1 hora*	10	GXNOV-CE-10
	Xpert EV	Detección de enterovirus en LCR en 2,5 horas	10	GXEV-100N-10
	Xpert C. difficile BT	Detección de la infección por Clostridioides difficile con detección independiente de toxina binaria y diferenciación de la cepa 027 en unos 45 minutos	10	GXCDIFFBT-CE-10
	Xpert vanA/vanB	Detección rápida de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) para la prevención y el control de brotes activos en unos 45 minutos	10	GXVANA/B-CE-10
	TB (tuberculosis) y enfermedades infecciosas emergentes	Xpert MTB/RIF Ultra	Detección del complejo Mycobacterium tuberculosis y de las mutaciones asociadas a la resistencia a la rifampicina en menos de 80 minutos	10 50
Xpert MTB/XDR		Detección del complejo Mycobacterium tuberculosis y mutaciones asociadas a la resistencia farmacológica a isoniazida, fluoroquinolonas, fármacos inyectables de segunda línea y etionamida en menos de 90 minutos, utilizando la tecnología GeneXpert de 10 colores	10	GXMTB/XDR-10
Xpert Ebola		Detección del virus del Ébola Zaire en unos 90 minutos	10 50	GXEbola-CE-10 GXEbola-CE-50
Virología sanguínea, salud de la mujer y salud sexual	Xpert CT/NG	Detección de las infecciones por Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae en unos 90 minutos	10 120	GXCT/NGX-CE-10 GXCT/NGX-CE-120
	Xpert HPV	Detección del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Identifica el VPH tipos 16 y 18/45; notifica de forma combinada otros 11 tipos de alto riesgo en menos de 1 hora	10	GXVPH-CE-10
	Xpert Xpress GBS	Detección intraparto de estreptococos del grupo B (GBS) durante la dilatación/expulsión en aproximadamente 30 minutos*	10	XPRSGBS-CE-10
	Xpert TV	Detección de Trichomonas vaginalis en muestras de hombres y mujeres en aproximadamente 1 hora*	10	GXTV-CE-10
	Resistance Plus® MG FlexiBle®	Detección de M. genitalium y resistencia a macrólidos en unas 2 horas	10	S2A-2000410
	Xpert HBV Viral Load	Detección y cuantificación del virus de la hepatitis B (VHB) en menos de 1 hora	10	GXHBV-VL-CE-10
	Xpert HCV Viral Load	Detección y cuantificación del virus de la hepatitis C (VHC) en 105 minutos	10	GXHCV-VL-CE-10
	Xpert HCV VL Fingerstick	Detección y cuantificación del virus de la hepatitis C (VHC) en aproximadamente 1 hora	10	GXHCV-FS-CE-10
	Xpert HIV-1 Qual XC	Detección del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en unos 90 minutos	10	GXHIV-QA-XC-CE-10
	Xpert HIV-1 Viral Load XC	Detección y cuantificación del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en unos 90 minutos	10	GXHIV-VL-XC-CE-10
Oncología y genética humana	Xpert Bladder Cancer Detection	Detección de la presencia de cáncer de vejiga en pacientes con hematuria en unos 90 minutos	10	GXBLAD-CD-CE-10
	Xpert Bladder Cancer Monitor	Monitorización cualitativa de la recurrencia en pacientes con diagnóstico previo de cáncer de vejiga en unos 90 minutos	10	GXBLAD-CM-CE-10
	Xpert Breast Cancer STRAT4	Medición semicuantitativa de ESR1, PGR, ERBB2 y MKi67 de tejido FFPE de cáncer de mama invasivo en 70 minutos	10	GXBCSTRAT4-CE-10
	Xpert BCR-ABL Ultra	Medición estandarizada de los niveles de transcritos de BCR-ABL p210 en personas con leucemia mieloide crónica (LMC) en menos de 2 horas	10	GXBCRABL-10
	Xpert FII & FV	Identificación de factores de riesgo genético de trombosis en unos 30 minutos	10	GXFII FV-10
Xpert BCR-ABL Ultra p190	Monitorización cuantitativa de los niveles de transcritos de ARNm de BCR-ABL p190 en personas con leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) en aproximadamente 2,5 horas	10	GXBCRABLp190-CE-10	

\* Con terminación precoz del ensayo para resultados positivos.

^ Con terminación precoz del ensayo solo para resultados positivos de gripe o RSV (virus respiratorio sincitial). Notificación de negativos y resultados combinados de gripe RSV (virus respiratorio sincitial) en 30 minutos.

# Distribuido en exclusiva por Cepheid en el marco del programa FlexiBle para el sistema GeneXpert® CE-IVD. Producto sanitario para diagnóstico in vitro. No todas las pruebas están disponibles en todos los países.

métodos).

>> Tabla 2: Resultado de fibroscan® y scores aplicados (n=13)

	Fibroscan ®	FIB-4	APRI
F0-F1	9	10	8
F2	3	2	4
F3-F4	1	1	1

#### Grupo control

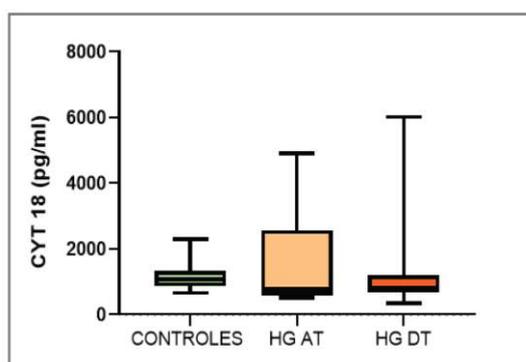
Estuvo integrado por 13 personas donantes de sangre, 12 mujeres y 1 hombre pareados por edad y sexo con el grupo caso. Edad media  $43,4 \pm 7.66$  años.

En la tabla 3 y gráfica 1 se presentan los resultados globales del valor promedio de CK 18 para el grupo control y el grupo caso al inicio (pre-tratamiento) y final del proyecto luego de 12 meses de control y tratamiento (post-tratamiento)

>> Tabla 3: Valores promedios de CK 18 grupo control y grupo caso (pre y post -tratamiento) Abreviatura. CK 18: citoqueratina 18

	Grupo caso pre-tratamiento	Grupo caso post-tratamiento	Grupo control
CK 18 UI/L	$1410 \pm 120$	$117 \pm 56$	$193,5 \pm 140$

>> Gráfica 1: Resultados de CK 18 en el grupo controles y en el grupo caso pre tratamiento (HG AT) y post-tratamiento (HG DT). Abreviatura. CK 18: Citoqueratina 18



Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (grupo caso vs grupo control) al inicio del proyecto (pre-tratamiento) con una  $p < 0.005$ .

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo caso entre el inicio y el final del proyecto (tras 12 meses de tratamiento) con una  $p < 0.001$ .

En la tabla 4 se presentan los resultados por paciente del Fibroscan®, scores realizados y valor promedio de la CK 18 pre-tratamiento.

>> Tabla 4: Valores de fibroscan®, scores y CK 18 al

inicio del protocolo por paciente. Abreviatura CK 18: citoqueratina 18.

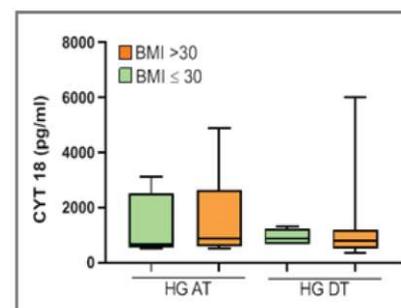
Paciente	Fibroscan ®	FIB-4	APRI	CK 18 (UI/L)
1	F 0	F0	F0	2694
2	F 2	F0	F0	1771
3	F 0-1	F0	F0	2556
4	F 2	F0	F2	5509
5	F 2	F2	F0	700
6	F 0-1	F0	F0	669
7	F 0	F0	F2	922
8	F 0	F0	F0	573
9	F 0-1	F2	F2	843
10	F 0	F0	F0	627
11	F 0	F0	F0	713
12	F 3	F0	F2	406
13	F 0	F4	F3	351

#### Análisis según IMC

En el grupo caso 9/13 pacientes tenían un IMC mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ , con un valor medio de CK 18 de  $1506,4 \pm 166 \text{ UI/l}$  al inicio del proyecto y un valor medio de CK 18 de  $120,6 \pm 60 \text{ UI/l}$  al finalizar el proyecto (luego de 12 meses de tratamiento).

Esta diferencia tuvo significación estadística con una  $p < 0.005$  tanto para pre-tratamiento como para el post-tratamiento. En la gráfica 2 se presentan los resultados.

>> Gráfico 2: Determinaciones de CK 18 en el grupo caso pre -tratamiento (HG AT) y post-tratamiento (HG DT) para pacientes con IMC mayor o menor a  $30 \text{ kg/m}^2$



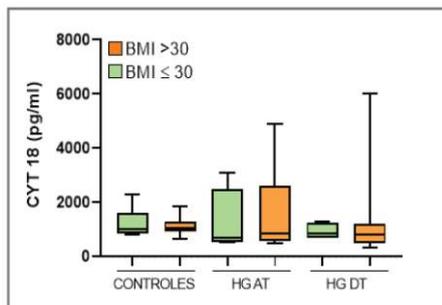
En el grupo control 7/13 personas tenían un IMC mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ , con un valor medio de CK 18 de  $207,4 \pm 160 \text{ UI/l}$ .

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos tanto al inicio del proyecto (pre-tratamiento) como al final del mismo (post - tratamiento) con una  $p < 0.001$  y  $p < 0.005$  respectivamente.

En la gráfica 3 se presentan los resultados de CK 18 del grupo control y caso (pre y post- tratamiento) para quienes presentan un IMC mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ .

>> Gráfica 3: Resultados de CK 18 en el grupo controles y el el grupo caso pre tratamiento (HG AT) y post-tratamiento (HG DT) para IMC (BMI) mayor a 30

kg/m<sup>2</sup>.



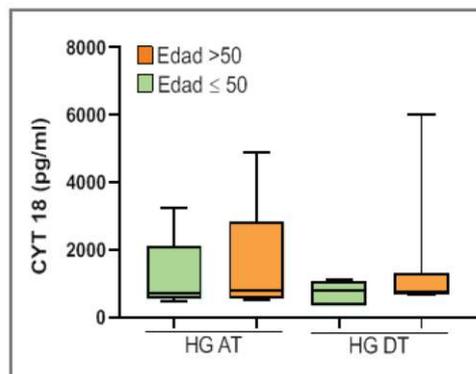
Análisis según edad

En el grupo caso 7/13 pacientes tenían más de 50 años, con un valor medio de CK 18 de  $1107 \pm 82$  UI/l al inicio del proyecto y un valor medio de CK 18 de  $110 \pm 37$  UI/l al finalizar el proyecto (luego de 12 meses de tratamiento).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con  $p < 0.005$  tanto pre-tratamiento como post-tratamiento. En la gráfica 4 se presentan los resultados.

>> Gráfica 4: Resultados de CK 18 pre-inicio de

tratamiento (HG AT) y post- tratamiento (HG DT) para el grupo de pacientes con EHGNA mayores o menores de 50 años.



En el grupo control 3/13 personas tenían más de 50 años, con un valor medio de CK 18 de  $164 \pm 105$  UI/l.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos tanto al inicio del proyecto (pre-tratamiento) como al final del mismo (post- tratamiento) con una  $p < 0.005$  y  $p < 0.05$  respectivamente.

# Biocientífica

## Línea Schep

Fácil detección por PCR en tiempo real

En Biocientífica celebramos 40 años renovando el compromiso de hacer biotecnología para mejorar la calidad de vida. Conocé la línea completa de productos Schep para diagnóstico molecular, 100% I+D y producción argentina.

Schep Dengue Screen

Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST



Schep Flurona Type

Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex



40 ANIVERSARIO 1983-2023

#ADNdeInnovación

Conocé la línea completa de productos:

- Detección del virus dengue: Schep Dengue Screen (IVD)
- Monitoreo de leucemia: Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex (IVD) Para leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA)
- Detección de los virus SARS-CoV-2, Influenza A y B: Schep Flurona Type (IVD)
- Detección de SARS-CoV-2: Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST (IVD)

Los kits incluyen todos los componentes necesarios para realizar la PCR en Tiempo Real.

Más información escanée acá:

+54 11 4857-5005  
 biocientifica.com.ar  
 ventas@biocientifica.com.ar

¡Seguinos!



## >>> DISCUSIÓN

Al igual que otros estudios poblacionales, en nuestro trabajo encontramos que predomina la población femenina, con una edad media de 54,4 años y con alta prevalencia de factores de riesgo metabólicos.

La obesidad definida como un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> estaba presente en 9/13 pacientes (FR 0.69), la media poblacional del IMC fue de 33,59 ± 6,93 Kg/m<sup>2</sup> y del perímetro abdominal de 110.30 ± 10,34 cm.

7/13 pacientes (FR 0.53) tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 8/13 (FR 0.61) eran hipertensos y la totalidad de ellos tenían diagnóstico de dislipemia.

Por tanto nuestra población pertenece al “grupo tradicional” de pacientes con EHGNA con alta prevalencia de elementos de síndrome metabólico, siendo posible plantear la insulino-resistencia como causa patogénica, destacamos que solo 2/13 pacientes tenían elementos clínicos sugestivos de hiperinsulinismo lo que pone de manifiesto que el hallazgo de los mismos tienen un bajo impacto clínico en el diagnóstico.(28)

En cuanto a la forma clínica de la enfermedad, ningún paciente tenía síntomas y/o signos sugestivos de afección de la esfera hepatobiliar, lo que traduce la necesidad de la búsqueda de esta afección por métodos paraclínicos. Se recomienda la realización de ecografía de abdomen en todo paciente con síndrome metabólico a efectos de confirmar el diagnóstico de EHGNA, visto las implicancias que el mismo tiene en el pronóstico del paciente.

En cuanto al estadio de la enfermedad, si miramos globalmente los métodos no invasivos realizados en el estudio (tabla 3), encontramos que solo un paciente tenía un F3-F4 sugiriendo un grado de fibrosis significativa, mientras que la mayoría se encontraba en un F0-F1 (sin fibrosis significativa), estos hallazgos son similares a otros estudios poblacionales donde el cúmulo mayor de la población se encuentra en estadios iniciales (esteatosis simple).

Sin embargo, cuando se analizan los resultados por paciente individual (tabla 4), se constata que los hallazgos no son uniformes por método no invasivo aplicado. El paciente con F3-F4 por los scores, tiene un F0 en la elastografía. Hay que destacar que los puntos de corte de KPa del fibroscan<sup>®</sup> para la EHGNA aún están en revisión lo que podría explicar esta discordancia.

En cuanto al análisis de la CK 18 encontramos que los pacientes con EHGNA tienen un valor más elevado que la población normal (hallazgo estadístico significativo), lo que permite validar el uso de la misma en esta enfermedad, tal cual está siendo evidenciado por trabajos internacionales. (29)

Asimismo, se objetiva el descenso del valor de CK 18 en el grupo de pacientes con EHGNA tras un año de tratamiento, que incluso pasa a ser de menor valor que para el grupo control (población sana), por lo que puede considerarse de utilidad la determinación de la CK 18 para en control de los pacientes con EHGNA, valorando la respuesta al tratamiento (hallazgo estadístico muy significativo).

Es por tanto fundamental diagnosticar a los pacientes con EHGNA e iniciar un tratamiento individualizado, multidisciplinario enfocado en el control de los factores de riesgo metabólicos, teniendo como pilar del mismo el descenso de peso gradual y sostenido a través de cambios de hábitos nutricionales y la actividad física – ambos con nivel de evidencia IA. (30,31)

La población de pacientes obesos tiene 65% más riesgo de EHGNA, que pasa a ser del 90% en el grupo de pacientes con obesidad mórbida.(30) En este trabajo buscamos la relación de CK 18 en el grupo de pacientes con IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, encontrado que la misma tiene valores estadísticamente significativa superior a la población de pacientes con EHGNA de menor IMC, y que ambos grupos presentaban un descenso significativo de los valores de CK 18 tras el año de tratamiento cuando se lo compara con el grupo control.

Se conoce que la incidencia de EHGNA tiene un incremento con la edad. Analizamos los pacientes mayores de 50 años, encontrando que esta población tiene un valor de CK 18 significativamente superior a los pacientes de menor edad, objetivándose un descenso de los mismos tras el año de tratamiento.

Presentamos los resultados de la media poblacional de CK 18 al inicio del proyecto por paciente (tabla 4), no siendo posible establecer conclusiones sobre los mismos, consideramos que esto sucede porque se trata de una muestra pequeña de pacientes y que metodológicamente no estaba enfocado para este análisis.

Si bien nuestro trabajo tiene un número muy reducido de pacientes, consideramos que es el primer trabajo nacional sobre el tema, que tiene la potencia de ser un trabajo caso-control y que pone sobre la mesa a la citoqueratina 18, presentándolo como un nuevo marcador serológico no invasivo en el diagnóstico y control evolutivo de los pacientes con EHGNA.

## >>> CONCLUSIONES

Se encontraron valores elevados de CK 18 en pacientes con EHGNA en relación a la población control. Esta tendencia se mantiene en pacientes > 50 años o con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

CK18 plasmática disminuye en pacientes con EHGNA al año de tratamiento con significación

ISO 9001:2015

# CERTIFICAMOS GESTIÓN DE CALIDAD



Somos la primera empresa argentina certificada por TÜV en comercialización, desarrollo, implementación y soporte de software para laboratorios.

**COYA**  
SOFTWARE



En COYA Software nos enfocamos en brindar soluciones integrales a los requerimientos de software y transformación digital, con más de 20 años de trayectoria en el mercado de IT.



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



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



+54 9 342 417 2692



[info@coyasoftware.com](mailto:info@coyasoftware.com)



Parque Tecnológico del Litoral  
Centro, Edificio TIC. Oficina 1.  
Santa Fe, Argentina.

estadística, tanto en la población general como en > 50 años y pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

CK18 plasmática puede ser útil como marcador inflamatorio en pacientes con EGHNA.

Es necesario continuar la línea de investigación, comparándolo con otros marcadores diagnósticos y buscar el punto de corte de CK 18 a correlacionar con los distintos estadios de la enfermedad.

### >>> CONFLICTO DE INTERÉS

No existe ningún conflicto de interés que declarar. El Kit de ELISA para la cuantificación de la CK 18 (RayBio® Human Cytokeratin 18 ELISA KIT) fue comprado por el grupo investigador. Los estudios realizados son los habituales en pacientes con esta patología. Los medicamentos utilizados en el tratamiento fueron provistos por el centro asistencial y son los que se utilizan en el tratamiento habitual de pacientes con esta patología.

### >>> NOTA DE CONTRIBUCIÓN AUTORAL

Marcia Suárez: curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción- borrador original, redacción – revisión y edición.

Jorge Narvaez: curación de datos, investigación, metodología.

Carolina Beloso: análisis formal, investigación, metodología.

María Noel García: investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Juan Otegui: investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Martín Nuñez: investigación, supervisión, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Gastón Nieto: investigación, supervisión, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Mercedes Perendones: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, visualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

### >>> NOTA DE REFERENCIA AUTORAL

Marcia Suárez: Especialista en Medicina interna.

Jorge Narvaez: Especialista en Medicina interna.

Carolina Beloso: Maestría en Ciencias Biológicas Humanas. Ex Grado 2 en Investigación.

María Noel García: Especialista en Medicina interna.

Juan Otegui: Especialista en Medicina interna.

Martín Nuñez: Especialista en Medicina interna y Hepatología de adultos. Ex Asistente Clínica Médica.

Gastón Nieto: Especialista en Medicina interna y Hepatología de adultos. Profesor Adjunto Clínica Médica.

Mercedes Perendones: Especialista en Medicina interne y Hepatología de adultos. Profesor Agregado Clínica Médica.

### >>> NOTA DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio se encuentran disponibles, contactar al autor de contacto.

### >>> NOTA DEL EDITOR

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la Dra. Mabel Goñi.

### >>> BIBLIOGRAFÍA

1-Zhou XD, Cai J, Targher G, Byrne CD, Shapiro MD, Sung KC, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Dec 3;21(1):270. doi: 10.1186/s12933-022-01697-0.

2-Williams C, Stengel J, Asike M, Torres D, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology.*2011;140(1):124131. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038

3-López-Velázquez J, Silva-Vidal K, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia N, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol.* 2014;13(2):166-78

4-Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry K, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment. *Hepatology.*2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.2843

5-Pisabarro R, Gutiérrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y, et al. Se Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más). *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2009 Mar [citado 2023 Jul]; 25(1): 14-26. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902009000100003&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902009000100003&lng=es).

6-Adams K, Lymp J, Sauver J, Sanderson S, Lindor K, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease. A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(1):113-121 doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014

7-Rinella M, Lazarus J, Ratziu V, Francque S, Sanyal A, Kanwal F, Romero D, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Annals of Hepatology.* 2023; doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133.

8-Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49(1):306-317 doi: 10.1002/hep.22603.

9-American Medical Position Statement. Nonalcoholic Fatty Liver Disease When Should the Presence of NAFLD Be Suspected?. *Gastroenterology.* 2002;123:1702-1704

10-Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review the epidemiology and natural history of non- alcoholic fatty. *Aliment Pharmacol Ther.*2011;34(3):274-85 doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x

11-Feldestein A, Gores G. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.*2005;10:3093-9 doi: 10.2741/1765.

12-Choudhury J, Sanyal J. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.*2004;3:575-594 doi: 10.1016/j.cld.2004.04.006

13-Solís-Herruzo J. Progresión de la esteatohepatitis a cirrosis. Papel del estrés oxidativo y la muerte celular. *Gastroenterol Hepatol.*2006;29(Supl 1):101-10.

14-Cortez-Pino H, De Moura M, Day P. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *J Hepatol.*2006;44(1):197-208

15-Ma X, Li Z. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chin J Dig Dis.* 2006;7(1):7-11

16-Bantel H, Ruck P, Gregor M, Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol.*2001;80(3):230-239

17-Reinson T, Buchanan R, Byrne C. Noninvasive serum biomarkers for liver fibrosis in NAFLD: current and future. *Clinical and Molecular Hepatology.*2023;29(Suppl):157-170

18-Pintos M, Perendones M, Goñi M. Transient elastometry of the liver. New diagnostic technique in hepatology. *Arch Med Interna.*2013;35(3):80-84

19-Tapper E, Castera L, Afdhal N. Fibroscan (vibration-controlled transient elastography). Where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2015;13(1):27-36

20-Nalbantoglu I, Brunt E. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.*2014;20(27):9026-9037

21-Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *Gastroenterology.*2006;108(4):251-258

22-Browning J, Horton D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114(2):147-152

23-Ku N, Michie S, Oshia G, Omary M. Chronic hepatitis, hepatocyte fragility and increased soluble phosphoglycokeratins in transgenic mice expressing a keratin 19 conserved arginine mutant. *J Cell Bio.*1995;131(5):1303-1314

24-Steinert P, Steven A, Roop D. The molecular biology of intermediate filaments. *Cell.*1985;42(2):411-20

25-Van de Klundert F, Raats J, Bloemendal H. Intermediate filaments: regulation of gene expression and assembly. *Eur J*

*Biochem.*1993;214(2):351-366

26-He K, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9729107. doi: 10.1155/2017/9729107

27-Knorr J, Kaufmann B, Inzaugarat M, Holtmann T, Geisler K, Hundertmark J et al. Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis. *Hepatology.*2022; 77(6):1968-1982 doi: 10.1002/hep.32776

28-Younossi Z, Golabi P, Paik J, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* Doi:10.1097

29-Arab J, Hernández-Rocha C, Morales C, Vargas J, Solís N, Pizarro M et al. Fragmento sérico de citoqueratina-18 como marcador no invasivo de esteatohepatitis no alcohólica en población chilena. 2017;40(6):388-394 doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.02.009

30-Khneizer G, Rizvi S, Gawrieh S. Non -alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.*2021;1307:417-440 doi: 10.1007/5584\_2020\_532

31-Rinella M, Neuschwander-Tetri B, Shadab M, Abdelmalek M, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hep.* 2023; 77: 1797-1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.



## μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

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

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

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

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10"



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



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

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina [\(54-11\) 4523-4848 \(Rot.\)](tel:+541145234848) [\(54-11\) 4523-2291](tel:+541145232291)





## Mecanismos de resistencia de las superbacterias y su impacto en la salud mundial. Un artículo de revisión.

**>>>** La revisión que se presenta a continuación examina la problemática de la resistencia antimicrobiana, enfocándose en las superbacterias y su impacto en la salud a nivel global. Además, se discuten los mecanismos de resistencia que han surgido como resultado del uso inapropiado de antimicrobianos en la medicina, la agricultura y la ganadería.

### >>> AUTORES

*Esteban Nicolás Mantilla-Cadenal<sup>1</sup>, Evelyn Lizbeth Clavón-Taípe<sup>2</sup>, Tanya Yudith Carrión-Bravo<sup>3</sup>, Naomi Dayanara Vela-Yar<sup>4</sup>, Kevin Vinicio Guacho-Asimbaya<sup>5</sup>, Raúl Eduardo Ruano-Castellanos<sup>6</sup>*

1 Médico Posgradista de Cirugía General, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.

2 Interno Rotativo de Medicina, Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.

3 Interno Rotativo de Medicina, Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.

4 Interno Rotativo de Medicina, Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.

5 Interno Rotativo de Medicina, Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.

6 Interno Rotativo de Medicina, Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.

Correspondencia: nicolasmantillamd@hotmail.com

Fuente: *Pol. Con.* (Edición núm. 102) Vol. 10, No 1. Enero

2025. DOI: <https://doi.org/10.23857/pc.v10i1.8818>

### >>> RESUMEN

La resistencia antimicrobiana (RAM) ha emergido como una de las principales amenazas para la salud pública mundial, comprometiendo décadas de avances médicos. Las superbacterias, organismos capaces de resistir múltiples clases de antibióticos, han proliferado debido a la presión selectiva ejercida por el uso excesivo e inadecuado de antimicrobianos en diversos contextos, incluyendo la atención médica, la agricultura y la ganadería. Los mecanismos de resistencia, que abarcan desde la producción de enzimas destructoras hasta la modificación de dianas farmacológicas, dificultan el control de infecciones y aumentan las tasas de mortalidad y los costos asociados al cuidado de la salud. Este artículo de revisión tiene como objetivo analizar los principales mecanismos moleculares de resistencia bacteriana y evaluar su impacto en la salud global, resaltando la importancia de estrategias



## El alcance de Montebio SRL. está creciendo...

Luego de más de 15 años de trayectoria, hoy ofrecemos soluciones al sector diagnóstico y de investigación & desarrollo de la mano de renombradas marcas y nos proponemos incorporar más productos innovadores. Nuestros test rápidos MONTEBIO® merecen un lugar especial dentro de nuestro portfolio. Es por ello que les presentamos a CELEREST®, la nueva marca que identificará a nuestros ya conocidos test.

**Nuestros test rápidos MONTEBIO® son ahora CELEREST®.**

 CELEREST

MERCK

**Control lab**  
Codo con codo contigo

SIEMENS

MEDCAPTAIN

 SD BIOSENSOR

Los tests CELEREST® vienen en las mismas presentaciones que los tests MONTEBIO® y cuentan con la aprobación de ANMAT. CELEREST®, la evolución de MONTEBIO®

innovadoras para mitigar esta crisis. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, enfocándose en artículos publicados entre 2020 y 2025. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas, y reportes globales sobre resistencia bacteriana. Los criterios de exclusión incluyeron artículos fuera del rango de años definidos, documentos no disponibles en inglés, español y portugués, y estudios con enfoques limitados a una región o bacteria específica. La información fue categorizada según los mecanismos de resistencia identificados, su prevalencia global y el impacto sanitario asociado. **Resultados:** Se identificaron cinco mecanismos principales de resistencia en bacterias patógenas: producción de  $\beta$ -lactamasas y otras enzimas inactivadoras, alteración de la permeabilidad de la membrana externa, bombas de eflujo, modificaciones de las dianas de acción antimicrobiana, y adquisición de genes de resistencia mediante transferencia horizontal. Estos mecanismos fueron particularmente prevalentes en patógenos prioritarios como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. Los datos muestran un aumento sostenido en la incidencia de infecciones resistentes a tratamientos de primera y segunda línea, con una carga sanitaria y económica especialmente marcada en regiones de ingresos bajos y medios. Asimismo, se identificó una correlación entre las políticas de uso de antibióticos y la emergencia de resistencia en distintas partes del mundo.

**Palabras clave:** resistencia antimicrobiana; superbacterias; mecanismos de resistencia; salud pública.

## >>> INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una de las principales amenazas para la salud global, con proyecciones alarmantes sobre su impacto futuro. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 700,000 muertes anuales son atribuidas a infecciones resistentes a los antibióticos, y se estima que esta cifra podría ascender a 10 millones de muertes por año para 2050 si no se implementan medidas efectivas. Además, la resistencia bacteriana genera un impacto económico significativo, con costos globales estimados en 100 billones de dólares en pérdida de productividad económica para mediados de siglo (Bilal Aslam, 2021).

Los mecanismos moleculares que permiten a las bacterias evadir el efecto de los antibióticos son variados y sofisticados. Entre ellos, la producción de  $\beta$ -lactamasas ha sido reportada en hasta el 60% de los aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en regiones de

alto impacto, como Asia y América Latina. De manera similar, la prevalencia de bombas de eflujo, un mecanismo clave para expulsar antibióticos del interior de la célula bacteriana, ha sido documentada en más del 50% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Estos mecanismos no solo complican el tratamiento de infecciones comunes, sino que también amenazan procedimientos médicos esenciales, como cirugías, trasplantes de órganos y tratamientos oncológicos, al reducir la efectividad de los antibióticos profilácticos (Mohamed Abd El-Gawad El-Sayed Ahmed, 2020).

La propagación global de las superbacterias, facilitada por la movilidad humana, la falta de regulación en el uso de antibióticos y la limitada inversión en el desarrollo de nuevos antimicrobianos, ha llevado a un incremento exponencial en la incidencia de infecciones intrahospitalarias. Por ejemplo, la tasa de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos supera el 80% en algunas regiones de Europa del Este, mientras que, en países de ingresos bajos y medios, como India, se reportan niveles de resistencia generalizados en patógenos críticos (Danni Pu, 2023).

Este artículo de revisión explora los mecanismos moleculares más relevantes de resistencia bacteriana, contextualizándolos en el marco de su impacto en la salud mundial. Se analizarán los datos estadísticos recientes sobre prevalencia, costos sanitarios y económicos, y las implicaciones para la salud pública, subrayando la necesidad de un abordaje integral y multidisciplinario para mitigar esta crisis creciente (Tallon Coxe, 2023).

## **Prevalencia y Distribución de la Resistencia Antimicrobiana**

La RAM es un fenómeno global cuya prevalencia varía significativamente según la región, reflejando disparidades en los sistemas de salud, las políticas de uso de antibióticos y los factores socioeconómicos. La propagación de las bacterias resistentes ha sido particularmente preocupante en patógenos prioritarios identificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii* (Ahmad Sleiman, 2021).

En países de ingresos altos, como Estados Unidos y Europa Occidental, se ha observado un aumento sostenido en la prevalencia de infecciones resistentes a antibióticos de última línea. Por ejemplo, en Estados Unidos, se estima que más de 2.8 millones de personas desarrollan infecciones resistentes anualmente, con al menos 35,000 muertes asociadas. En Europa, las tasas de

resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae* superan el 10% en varios países, mientras que en *Pseudomonas aeruginosa* oscilan entre el 20% y el 30% (Atul C Mehta, 2020).

En contraste, en regiones de ingresos bajos y medios, como el sudeste asiático, África subsahariana y América Latina, las tasas de RAM son alarmantemente altas. En India, aproximadamente el 70% de los aislados de *Escherichia coli* son resistentes a fluoroquinolonas, y las tasas de resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii* superan el 80%. En África, la falta de acceso a diagnósticos y la venta no regulada de antibióticos contribuyen a la rápida propagación de bacterias multirresistentes, especialmente en entornos hospitalarios (Bilal Aslam, 2021).

La distribución de la RAM también refleja diferencias dentro de las comunidades y hospitales. Las infecciones asociadas a la atención sanitaria, como las neumonías intrahospitalarias y las infecciones del torrente sanguíneo, son predominantemente causadas por bacterias multirresistentes. Mientras tanto, en la comunidad, patógenos como *Staphylococcus aureus*

resistente a meticilina (MRSA) y *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) están cada vez más presentes, afectando a pacientes previamente sanos (Danni Pu, 2023).

La globalización y el turismo médico han facilitado la diseminación transfronteriza de superbacterias, creando reservorios de resistencia en áreas geográficas previamente menos afectadas. Esta tendencia subraya la necesidad de vigilancia epidemiológica robusta, estrategias de control de infecciones y la implementación de políticas globales para contener la RAM. Sin una acción concertada, la prevalencia de infecciones resistentes continuará aumentando, afectando desproporcionadamente a las poblaciones más vulnerables y comprometiendo los sistemas de salud en todo el mundo (Ahmad Sleiman, 2021).

### Fisiopatología

La RAM es el resultado de una compleja interacción entre mecanismos bacterianos intrínsecos y adquiridos que permiten a los microorganismos



## ENFERMEDAD CELIACA Y OTROS DESÓRDENES ASOCIADOS

### Diagnóstico de Laboratorio paso a paso

**1er Paso: Diagnóstico primario de la enfermedad celiaca**  
anti-htTG IgA ELISA (TG2)

**2do Paso: Diagnóstico de las manifestaciones extraintestinales**  
anti-heTG IgA ELISA (TG3) Dermatitis herpetiformis  
anti-hnTG IgA ELISA (TG6) Neuroceliac disease  
anti-hnTG IgG ELISA (TG6) Neuroceliac disease

**3er Paso: Testeo genético de situaciones especiales**  
MutaPLATE® HLA DQ 2+8 (TM) Real-time PCR

**4to Paso: Monitoreo de las dietas libres de gluten (GDF)**  
1DK® Gluten Fecal ELISA

**5to Paso: Evaluación de las intolerancias alimentarias relacionadas a las ingestas de gluten**  
anti-htTG slgA ELISA Seronegativity  
anti-Gliadin slgA ELISA Other gluten-related Disorders



PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

info@diagnosmed.com  
promocion2@diagnosmed.com  
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas  
www.diagnosmed.com



sobrevivir frente a la acción de los agentes antimicrobianos. Este proceso se desarrolla principalmente a través de mutaciones genéticas y la transferencia horizontal de genes, favorecida por la presión selectiva ejercida por el uso prolongado e inadecuado de antibióticos (Ankita Parmanik, 2022).

En términos fisiopatológicos, los principales mecanismos de resistencia incluyen:

1- Producción de enzimas inactivadoras: Las bacterias producen enzimas como las  $\beta$ -lactamasas, que degradan los antibióticos antes de que puedan actuar. Por ejemplo, las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas son capaces de inactivar una amplia gama de  $\beta$ -lactámicos. Este mecanismo se observa frecuentemente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Xiaohua Qin, 2020).

2- Alteración de las dianas farmacológicas: Las mutaciones en las proteínas blanco, como las penicilinas ligadoras de proteínas (PBPs) en bacterias grampositivas, reducen la afinidad del antibiótico, haciéndolo ineficaz. Un ejemplo común es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), donde la alteración de la PBP2a confiere resistencia (Mohamed Abd El-Gawad El-Sayed Ahmed, 2020).

3- Bajas concentraciones intracelulares del fármaco: Este fenómeno puede ser causado por la disminución de la permeabilidad de la membrana externa, como ocurre en *Pseudomonas aeruginosa*, o por la activación de bombas de eflujo, que expulsan activamente el antibiótico del interior celular (Xiaohua Qin, 2020).

4- Modificación enzimática o química de los antibióticos: Algunos patógenos adquieren genes que codifican enzimas capaces de modificar químicamente el antimicrobiano, neutralizando su acción. Este mecanismo es común en aminoglucósidos, donde enzimas como acetilasas y fosfatidas inactivan los medicamentos (Xiaoyu Liu, 2022).

5- Formación de biopelículas: Las bacterias en biopelículas desarrollan un microambiente que las protege de los antimicrobianos y del sistema inmunológico. Este mecanismo es particularmente relevante en infecciones asociadas a dispositivos médicos, como catéteres y prótesis (Xiaohua Qin, 2020).

Estos mecanismos no solo complican el tratamiento de infecciones bacterianas, sino que también promueven la persistencia de infecciones crónicas, aumentan la inflamación y generan daño tisular prolongado. La fisiopatología de la resistencia antimicrobiana está intrínsecamente ligada a la capacidad de las bacterias para adaptarse y proliferar en ambientes hostiles, representando un desafío crítico para la salud pública y la práctica médica (Ankita

Parmanik, 2022).

### **Impacto Global de la Resistencia Antimicrobiana**

La RAM ha alcanzado dimensiones críticas, posicionándose como una de las mayores amenazas a la salud pública, la seguridad alimentaria y el desarrollo económico global. Su impacto se manifiesta en múltiples dimensiones: aumento de la mortalidad, incremento de los costos sanitarios, pérdida de efectividad en procedimientos médicos y generación de inequidades en el acceso a tratamientos efectivos (Rossella Salemi, 2022).

En términos de mortalidad, se estima que la RAM es responsable de al menos 700,000 muertes anuales en todo el mundo, una cifra que podría superar los 10 millones para 2050 si no se adoptan medidas urgentes. Las infecciones resistentes a antibióticos de amplio espectro, como las causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, son responsables de una alta proporción de estas muertes, particularmente en regiones de ingresos bajos y medios, donde las opciones terapéuticas son más limitadas (Rossella Salemi, 2022).

Desde una perspectiva económica, la RAM genera costos significativos para los sistemas de salud. Los pacientes con infecciones resistentes requieren hospitalizaciones prolongadas, tratamientos más costosos y frecuentemente experimentan complicaciones graves. Se calcula que el impacto económico global de la RAM podría alcanzar los 100 billones de dólares para 2050, debido a la pérdida de productividad y al aumento en los gastos médicos (Mahshid Badakhshan Boroujeni, 2024).

Además, la RAM amenaza procedimientos médicos esenciales. Cirugías mayores, trasplantes de órganos y terapias inmunosupresoras dependen en gran medida de la efectividad de los antibióticos para prevenir infecciones. Con la pérdida progresiva de antimicrobianos efectivos, el riesgo asociado a estas intervenciones aumenta significativamente, comprometiendo su seguridad y viabilidad (Bilal Aslam, 2021).

En el ámbito social, la RAM exacerba las inequidades globales. Mientras que en países desarrollados se cuenta con recursos para implementar programas de vigilancia y acceso a nuevos tratamientos, en regiones menos favorecidas, la falta de infraestructura sanitaria, la venta no regulada de antibióticos y la limitada educación sobre su uso contribuyen a la rápida diseminación de bacterias resistentes (A S Karadag, 2021).



## VISITECT® CD4 ADVANCED DISEASE

### Test rápido

En las personas que viven con HIV, el CD4 sigue siendo la mejor medida del estado inmunitario.

La identificación temprana de los niveles de células T CD4+, salva vidas.



### VISITECT® CD4 Advanced Disease

es un ensayo de flujo lateral rápido, de lectura visual, a partir de una pequeña gota de sangre que informa si el nivel del paciente está por debajo de 200 células T CD4+/ $\mu$ L.

### VISITECT® CD4 Advanced Disease

es la solución perfecta para realizar pruebas de CD4 el mismo día en entornos descentralizados.



## CROMOION

ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO  
División Diagnóstico - Biología Molecular

Oporto 6125 (C1408CEA) | Buenos Aires - Argentina | Tel.: (5411) 4644-3205/3206 Líneas rotativas | Fax: (5411) 4643-0150  
E-Mail: [reporte@cromoion.com](mailto:reporte@cromoion.com) | [www.cromoion.com](http://www.cromoion.com)



El impacto global de la RAM exige una respuesta coordinada e integral que combine la promoción del uso racional de antibióticos, el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica, la inversión en investigación y desarrollo de nuevos fármacos, y la cooperación internacional. Sin estas acciones, la resistencia antimicrobiana continuará socavando los avances en salud global, aumentando la mortalidad y perpetuando las desigualdades sanitarias a nivel mundial (AS Karadag, 2021).

### **Cargas de Morbilidad y Mortalidad**

Las infecciones causadas por bacterias resistentes suelen ser más difíciles de tratar, lo que conduce a tasas más altas de complicaciones, hospitalizaciones prolongadas y mortalidad en comparación con las infecciones susceptibles (Jampilek, 2022).

Según un informe de 2022 publicado en The Lancet, se estima que más de 1.27 millones de muertes anuales están directamente relacionadas con infecciones resistentes, mientras que alrededor de 4.95 millones de muertes están asociadas indirectamente a estas infecciones. Estas cifras posicionan a la RAM como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, comparable a enfermedades como el VIH/SIDA y la malaria (Jampilek, 2022).

Desde una perspectiva de morbilidad, las infecciones resistentes, como las causadas por *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), a menudo se asocian con mayor frecuencia de complicaciones graves, como sepsis, insuficiencia multiorgánica y daño tisular permanente. Los pacientes afectados enfrentan mayores tasas de reingreso hospitalario y una calidad de vida deteriorada debido a la naturaleza recurrente o crónica de estas infecciones (Doris Rusic, 2024).

La RAM también afecta de manera desproporcionada a ciertos grupos vulnerables, como los recién nacidos, los ancianos, y aquellos con enfermedades crónicas o inmunosupresión. Por ejemplo, en África subsahariana, se estima que la sepsis neonatal resistente a antibióticos es responsable de hasta el 30% de las muertes en recién nacidos. En pacientes oncológicos y trasplantados, la incapacidad para controlar infecciones bacterianas resistentes es una causa importante de mortalidad secundaria (Ali A Rabaan, 2023).

A nivel hospitalario, la mortalidad asociada a infecciones resistentes, como las neumonías intrahos-

pitalarias por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos, puede alcanzar hasta el 50% en pacientes críticos. Estas tasas elevadas reflejan no solo la virulencia de estos patógenos, sino también la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos, especialmente en escenarios de resistencia a antibióticos de última línea, como los polimixinas y tigeciclina (Ali A Rabaan, 2023).

La carga global de morbilidad y mortalidad derivada de la RAM pone en evidencia la necesidad urgente de fortalecer las estrategias de prevención y control de infecciones, implementar programas efectivos de administración de antibióticos (antimicrobial stewardship), y promover el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas y alternativas. Sin estas acciones, las consecuencias sanitarias y económicas de la RAM continuarán escalando, exacerbando las desigualdades en salud y comprometiendo la respuesta global a esta crisis emergente (Ankita Parmanik, 2022).

### **Desafíos en el Sistema de Salud**

La RAM ha impuesto desafíos graves y multifacéticos a los sistemas de salud a nivel mundial. Estos desafíos afectan tanto la capacidad de los sistemas para tratar infecciones como la eficiencia en la prevención de la propagación de superbacterias. A medida que los patógenos se vuelven más resistentes a los tratamientos disponibles, los sistemas de salud enfrentan presiones crecientes que afectan tanto a los recursos como a los resultados clínicos (Maryam Mirshekar, 2024).

1. Limitación de Opciones Terapéuticas: Uno de los mayores desafíos es la disminución de las opciones de tratamiento efectivas. A medida que las bacterias desarrollan resistencia a múltiples clases de antibióticos, los tratamientos convencionales, como las penicilinas, cefalosporinas y quinolonas, se vuelven ineficaces. Las opciones de última línea, como los carbapenémicos, las polimixinas y la tigeciclina, son cada vez más limitadas debido a la creciente resistencia a estos medicamentos. Esta escasez de tratamientos efectivos ha obligado a los médicos a recurrir a fármacos menos eficaces, con más efectos secundarios y mayores costos, lo que deteriora la calidad de la atención y aumenta el riesgo de complicaciones (Fleming, 2021).

2. Aumento de la Carga Financiera: El tratamiento de infecciones resistentes es más costoso debido a la necesidad de antibióticos más caros, tratamientos prolongados y hospitalizaciones extendidas. La atención de pacientes con infecciones multiresistentes requiere más recursos hospitalarios, incluidos equipos especializados, mayor tiempo de personal médico y

pruebas diagnósticas adicionales. Esto genera una carga financiera significativa para los sistemas de salud, especialmente en países con recursos limitados. Los costos no solo afectan a los hospitales, sino también a los pacientes, quienes a menudo enfrentan gastos elevados y largos períodos de incapacidad laboral (Sobin Sonu Gupta, 2024).

3. Infecciones Nosocomiales y Transmisión en Ambientes Hospitalarios: Las infecciones intrahospitalarias causadas por bacterias resistentes son otro desafío crítico. Los hospitales se han convertido en puntos de propagación de superbacterias debido a la exposición constante a antibióticos de amplio espectro, lo que aumenta la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia. Las infecciones nosocomiales, como las neumonías, las infecciones del tracto urinario y las infecciones en heridas quirúrgicas, son más difíciles de tratar en un entorno de resistencia creciente. Esto incrementa la tasa de mortalidad hospitalaria y alarga las estancias, lo que contribuye a la saturación de los servicios de salud (Chunwei Tang, 2024).

4. Deficiencia en la Vigilancia y Control de Infecciones: La falta de una infraestructura adecuada para la vigilancia de

la resistencia antimicrobiana en muchas partes del mundo dificulta la identificación temprana de brotes y la implementación de medidas de control eficaces. Sin una vigilancia continua y un registro adecuado de las tasas de resistencia, los sistemas de salud no pueden evaluar correctamente el impacto de la RAM, lo que complica la planificación de políticas de salud pública y la asignación de recursos (Declan Alan Gray, 2020).

5. Desigualdades en la Atención Sanitaria: La resistencia antimicrobiana exacerba las disparidades en salud, especialmente en regiones con sistemas de salud frágiles. En muchas zonas de África, Asia y América Latina, el acceso a antibióticos de calidad es limitado, y la venta no regulada de medicamentos impulsa la automedicación y el uso indebido de antibióticos. La falta de educación sobre el uso racional de estos fármacos, junto con la resistencia generalizada en hospitales y comunidades, crea un ciclo vicioso de ineficacia terapéutica. Las poblaciones vulnerables, como los recién nacidos, los ancianos y los pacientes inmunocomprometidos, son las más afectadas por la falta de acceso a tratamientos efectivos (Jie Tu, 2022).

6. Escasez de Nuevos Antibióticos y Alternativas

## Micropipetas Axypet® mono y multicanal

- Amplia variedad de rangos de volumen.
- Diseño ergonómico y durable.
- Construidas con materiales de primera calidad.
- Completamente autoclavables y resistentes a radiación UV.

*Se proveen con certificado de calibración.  
3 años de garantía. Cumplen con normas CE.  
Producidas bajo normas de calidad ISO 9001.*

**AXYGEN** CORNING



📍 Allende 3274 (C1417BMV) · Ciudad Autónoma de Buenos Aires · República Argentina  
 ☎ (+54 11) 4639-3488 📞 (+54 9 11) 3134-8486 🌐 etcint.com.ar ✉ etcventa@etcint.com.ar

Terapéuticas: A pesar de la creciente necesidad, la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos ha sido limitada en las últimas décadas. Las compañías farmacéuticas han mostrado poco interés en invertir en la investigación de nuevos agentes antimicrobianos debido a los altos costos y la baja rentabilidad a largo plazo. Esto ha creado una crisis de "desarrollo de fármacos estancado", con muy pocas opciones nuevas para enfrentar las infecciones resistentes, lo que deja a los sistemas de salud vulnerables ante patógenos cada vez más resistentes (Jie Tu, 2022).

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza sistémica para la salud pública global, que desafía la capacidad de los sistemas de salud para garantizar tratamientos efectivos, adecuados y accesibles. Los desafíos incluyen la escasez de tratamientos adecuados, el aumento de los costos, las infecciones nosocomiales, la falta de vigilancia efectiva y las desigualdades en el acceso a los cuidados. Para enfrentar estos problemas, es crucial fortalecer las políticas de control de infecciones, promover el uso racional de antibióticos, mejorar la vigilancia global y fomentar la investigación en nuevos antimicrobianos. Solo con un enfoque integrado y coordinado se podrá mitigar el impacto de la RAM en los sistemas de salud a nivel mundial (Yujie Hu, 2024).

### **Estrategias de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana**

El control de la resistencia antimicrobiana requiere un enfoque multifacético que abarque desde la prevención de la propagación de infecciones hasta el uso racional de antibióticos, la implementación de medidas en hospitales y el fomento de la investigación para nuevos tratamientos (Ahmad Sleiman, 2021).

#### **Uso Prudente de Antibióticos**

El uso excesivo e inapropiado de antibióticos es uno de los factores principales que contribuyen al desarrollo de la RAM. Para mitigar este problema, es fundamental promover el uso prudente de antibióticos, lo cual incluye:

1- Antimicrobial Stewardship (AMS): Los programas de gestión de antibióticos son esenciales en todos los entornos clínicos. Estos programas buscan asegurar que los antibióticos sean prescritos solo cuando son necesarios y en las dosis correctas. Los equipos de AMS, que incluyen médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, son responsables de educar a los clínicos sobre el uso adecuado de antibióticos y monitorizar la adherencia a las directrices terapéuticas

(Umairah Natasya Mohd Omeershoffudin, 2023).

Educación sobre el uso racional de antibióticos: Se deben realizar campañas de concienciación para el público y los profesionales de la salud, destacando los peligros de la automedicación y la prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones virales, como resfriados y gripe, donde los antibióticos son ineficaces (Andrés Humberto Uc-Cachón, 2024).

2- Desarrollo de políticas de restricción: Los hospitales y clínicas deben implementar políticas que restrinjan la prescripción de ciertos antibióticos de amplio espectro y de última línea, favoreciendo la utilización de tratamientos dirigidos a patógenos específicos y evitando el uso indiscriminado de antibióticos (Rumyana Markovska, 2023).

### **Control de Infecciones en Hospitales**

Las infecciones nosocomiales, aquellas adquiridas en el ámbito hospitalario, son responsables de un porcentaje significativo de infecciones resistentes. Para controlarlas, se deben adoptar una serie de medidas estrictas en los entornos de atención sanitaria:

1- Aislamiento de pacientes infectados: El aislamiento adecuado de pacientes con infecciones resistentes es crucial para prevenir la transmisión a otros pacientes. Esto puede incluir medidas como el uso de habitaciones privadas y el empleo de precauciones de contacto estrictas, como el uso de guantes, batas y mascarillas (Das, 2023).

2- Higiene de manos: La correcta higiene de manos es la medida más efectiva para prevenir la transmisión de infecciones dentro de los hospitales. El personal sanitario debe seguir protocolos rigurosos de lavado y desinfección de manos antes y después de atender a cada paciente (Yuehan Yang, 2023).

3- Control de la esterilización y desinfección: Es esencial asegurar la correcta esterilización de los equipos médicos y la limpieza frecuente de las superficies en hospitales, unidades de cuidados intensivos y quirófanos, para evitar la propagación de infecciones resistentes (Ankita Parmanik, 2022).

4- Vigilancia epidemiológica: Los hospitales deben implementar sistemas de vigilancia rigurosos para detectar y monitorear la aparición de infecciones resistentes, lo que permite la intervención temprana y la implementación de medidas preventivas adicionales (Yuehan Yang, 2023).

### **Investigación y Desarrollo de Nuevos Antibióticos y Alternativas Terapéuticas**

El desarrollo de nuevos antibióticos y tratamientos alternativos es una de las claves para combatir la

# DENGUE

**Doble avance en el diagnóstico de dengue:  
presentamos nuestros nuevos tests**

## WL Check Dengue NS1

Test rápido para la detección cualitativa del antígeno NS1 del virus del dengue (serotipos 1, 2, 3 y 4) en suero, plasma, sangre entera y capilar



- Fácil y rápido de usar
- Excelente desempeño
- Solo una gota de muestra para realizar la prueba.
- No requiere instrumentos para su lectura
- Fácil interpretación de los resultados

## WGene DENV RT Detection

Real time PCR para la detección cualitativa del ARN del virus dengue



- Detección conjunta de los 4 serotipos con alta sensibilidad
- Amplificación simultánea de genes: virus Dengue (DENV) + Control Interno
- Adaptable a todos los termocicladores
- Validado en múltiples plataformas
- Validado en muestras de suero y plasma

Consulte con su asesor comercial: [marketing@wiener-lab.com](mailto:marketing@wiener-lab.com)

[www.wiener-lab.com](http://www.wiener-lab.com)

 Wiener lab.  
 @Wienerlabgroup  
 Wiener lab.

 **Wiener lab.**

RAM. Sin embargo, la innovación en este campo ha sido insuficiente en las últimas décadas. Las siguientes acciones pueden ayudar a fomentar el progreso en este ámbito:

1- Incentivos a la investigación farmacéutica: Dado que el desarrollo de nuevos antibióticos es costoso y arriesgado, es necesario ofrecer incentivos a las compañías farmacéuticas para que inviertan en la investigación de nuevos agentes antimicrobianos. Esto podría incluir subvenciones, precios garantizados o patentes extendidas para productos innovadores (Xiaoting Li, 2021).

2- Desarrollo de antibióticos de última línea: La investigación debe centrarse en la creación de nuevos antibióticos que puedan enfrentar infecciones resistentes a los medicamentos de última línea, como los carbapenémicos. Esto incluye no solo el desarrollo de nuevos fármacos, sino también de combinaciones de antibióticos que puedan superar los mecanismos de resistencia existentes (Mackingsley Kushan Dassanayake, 2021).

3- Alternativas a los antibióticos tradicionales: Además de nuevos antibióticos, es fundamental invertir en la investigación de tratamientos alternativos, como la terapia con fagos (bacteriófagos), que podría ser eficaz en la lucha contra bacterias resistentes, o la investigación en compuestos naturales que podrían tener propiedades antimicrobianas (Atul C Mehta, 2020).

4- Plataformas de colaboración global: La creación de plataformas internacionales de colaboración para la investigación sobre RAM puede acelerar la identificación de nuevas terapias. Organismos como la OMS, en colaboración con la industria farmacéutica, universidades y gobiernos, pueden jugar un papel clave en este esfuerzo (Mackingsley Kushan Dassanayake, 2021).

## >>> CONCLUSIÓN

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza global significativa para la salud pública, aumentando la morbilidad y mortalidad debido a infecciones difíciles de tratar. Este fenómeno es impulsado por el uso excesivo e inapropiado de antibióticos, así como por la propagación de superbacterias en hospitales y comunidades, lo que crea una carga económica y social creciente.

Los sistemas de salud enfrentan desafíos considerables, con opciones terapéuticas limitadas y el riesgo de complicaciones graves en pacientes con infecciones resistentes. Para abordar la RAM, es fundamental implementar estrategias de uso prudente de antibióticos, fortalecer las medidas de control de

infecciones en entornos hospitalarios y promover la investigación de nuevos tratamientos.

Una respuesta eficaz a la RAM requiere un enfoque integral que combine políticas de administración de antibióticos, control de infecciones y desarrollo de nuevos fármacos. Los programas de administración antimicrobiana, junto con la mejora de la higiene hospitalaria y la vigilancia epidemiológica, son esenciales para limitar la propagación de bacterias resistentes. Además, la investigación en nuevos antibióticos y terapias alternativas, apoyada por incentivos a la industria farmacéutica, es crucial para frenar la crisis. Solo con una acción global coordinada entre gobiernos, instituciones sanitarias y la comunidad científica podremos mitigar el impacto de la RAM y proteger la salud pública a largo plazo.

## >>> REFERENCIAS

1. A S Karadag, M. A.-Y. (2021). Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 73-78.
2. Ahmad Sleiman, B. A. (2021). An unequivocal superbug: PDR *Klebsiella pneumoniae* with an arsenal of resistance and virulence factor genes. *J Infect Dev Ctries*, 404-414.
3. Ali A Rabaan, M. A. (2023). Application of CRISPR-Cas System to Mitigate Superbug Infections. *Microorganisms*, (10):2404.
4. Andrés Humberto Uc-Cachón, A. D.-B.-C. (2024). Investigating the anti-growth, anti-resistance, and anti-virulence activities of *Schoepfia schreberi* J.F.Gmel. against the superbug *Acinetobacter baumannii*. *Heliyon*, (10): e31420.
5. Ankita Parmanik, S. D. (2022). Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Curr Microbiol*, (12):388.
6. Atul C Mehta, L. F. (2020). Bronchoscope-Related "Superbug" Infections. *Chest*, 454-469.
7. Bilal Aslam, M. K. (2021). Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front Cell Infect Microbiol*, 11:771510.
8. Chunwei Tang, W. J. (2024). mRNA-Laden Lipid-Nanoparticle-Enabled in Situ CAR- Macrophage Engineering for the Eradication of Multidrug-Resistant Bacteria in a Sepsis Mouse Model. *ACS Nano*, 2261-2278.
9. Danni Pu, J. Z. (2023). "Superbugs" with hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: the rise of such emerging nosocomial pathogens in China. *Sci Bull (Beijing)*, 2658-2670.
10. Das, S. (2023). The crisis of carbapenemase-mediated carbapenem resistance across the human-animal-environmental interface in India. *Infect Dis Now*, (1):104628.
11. Declan Alan Gray, M. W. (2020). Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs. *ACS Infect Dis*, 1346-1365.
12. Doris Rusic, M. K. (2024). Tackling the Antimicrobial Resistance "Pandemic" with Machine Learning Tools: A Summary of Available Evidence. *Microorganisms*, (5):842.
13. Fleming, N. (2021). The other superbugs. *New Sci*, 39-43.
14. Jampilek, J. (2022). Drug repurposing to overcome microbial resistance. *Drug Discov Today*, 2028-2041.
15. Jie Tu, N. L. (2022). Small molecules for combating multidrug-resistant superbug *Candida auris* infections. *Acta Pharm Sin B*, 4056-4074.
16. Mackingsley Kushan Dassanayake, T.-J. K. (2021). Antibiotic resistance modifying ability of phytoextracts in anthrax biological agent *Bacillus anthracis* and emerging superbugs: a review of synergistic mechanisms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 20(1):79.

17. Mahshid Badakhshan Boroujeni, S. M. (2024). The therapeutic effect of engineered phage, derived protein and enzymes against superbug bacteria. *Biotechnol Bioeng*, 82-99.
18. Maryam Mirshekar, R. G. (2024). Upregulation of *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, *phoQ*, *phoP*, and *arnT* genes contributing to resistance to colistin in superbug *Klebsiella pneumoniae* isolates from human clinical samples in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect*, *New Microbes New Infect*.
19. Mohamed Abd El-Gawad El-Sayed Ahmed, L.-L. Z. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect*, 868-885.
20. Rossella Salemi, A. Z. (2022). Balancing the Virulence and Antimicrobial Resistance in VISA DAP-R CA-MRSA Superbug. *Antibiotics (Basel)*, (9):1159.
21. Romyana Markovska, G. D. (2023). *Clostridioides difficile*, a New "Superbug". *Microorganisms*, 11(4):845.
22. Sobin Sonu Gupta, M. H. (2024). The CRISPR/Cas system as an antimicrobial resistance strategy in aquatic ecosystems. *Funct Integr Genomics*, (3):110.
23. Tallon Cox, R. K. (2023). Silicon versus Superbug: Assessing Machine Learning's Role in the Fight against Antimicrobial Resistance. *Antibiotics (Basel)*, (11):1604.
24. Umairah Natasya Mohd Omeershfudin, S. K. (2023). Emerging threat of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: pathogenesis, treatment challenges, and potential for vaccine development. *Arch Microbiol*, (10):330.
25. Xiaohua Qin, S. W. (2020). The Colonization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Resistance Mechanisms, and Risk Factors in Patients Admitted to Intensive Care

Units in China. *J Infect Dis*, S206-S214.

26. Xiaoting Li, D. Z. (2021). Enzyme Inhibitors: The Best Strategy to Tackle Superbug NDM-1 and Its Variants. *Int J Mol Sci*, 23(1):197.
27. Xiaoyu Liu, Y. W. (2022). Emergence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CoR-HvKp) in China. *Emerg Microbes Infect*, 648-661.
28. Yuehan Yang, M. G.-R. (2023). Combating Antimicrobial Resistance in the Post-Genomic Era: Rapid Antibiotic Discovery. *Molecules*, (10):4183.
29. Yujie Hu, W. W. (2024). Editorial: High-level antimicrobial resistance or hypervirulence in emerging and re-emerging "superbug" foodborne pathogens: detection, mechanism, and dissemination from omics insights. *Front Microbiol*, 15:1459601.



MA3



# LABORATORIO ACREDITADO

## Símbolo de Garantía de Calidad

La Fundación Bioquímica Argentina certifica que el Laboratorio cuyos datos figuran al pie ha cumplimentado satisfactoriamente las Normas del Manual (MA3) vigente del Programa de Acreditación de Laboratorios (PAL) por lo que se expide el presente CERTIFICADO de ACREDITACION.

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

- Endocrinología
- Química Clínica
- Marcadores Tumorales
- Marcadores Virales
- Hematología
- Inmunología
- Drogas Anticonvulsiantes
- Inmunosupresores
- Serología
- Análisis Veterinarios

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



# DENGUE

## Doble avance en el diagnóstico:

TESTS RÁPIDOS | BIOLOGÍA MOLECULAR (RT-qPCR)



**Wiener lab.**

## Innovación en el diagnóstico temprano del dengue: una pieza clave para controlar la enfermedad

**>>> Wiener lab., empresa nacional líder en diagnóstico, lanza 2 nuevas soluciones para la lucha contra el dengue, que ya cuentan con la aprobación de ANMAT.**

### >>> GACETILLA

El dengue, una infección viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, sigue siendo un desafío sanitario global, especialmente en regiones tropicales y subtropicales. En 2024, el brote más grande registrado en Argentina superó los 758,000 casos reportados. En el corriente mes de diciembre, se ha vuelto a registrar un aumento temprano de casos, particularmente en el noreste argentino: provincias como Salta, Tucumán y Formosa ya reportaron una transmisión activa con casos autóctonos. Además, regiones como Santiago del Estero, Santa Fe, Córdoba y Mendoza, que habían logrado una pausa en la transmisión, han vuelto a reportar nuevos casos.

Dentro de este contexto, la importancia de un diagnóstico temprano y preciso se vuelve cada vez más necesario para controlar la propagación de

la enfermedad y prevenir complicaciones. En este sentido, dos nuevas herramientas desarrolladas y producidas por Wiener lab. se presentan como avances claves en el diagnóstico de esta infección: WGene DENV RT Detection, un test molecular de alta precisión, y WL Check NS1 Ag, un test rápido, accesible y efectivo.

Ambas pruebas están indicadas para el diagnóstico temprano de casos, siendo recomendada su realización dentro de los primeros 5 días desde la aparición de los primeros síntomas. En el primer caso, la prueba molecular está basada en tecnología RT-qPCR (o Real-Time PCR) y por su diseño práctico, puede ser fácilmente adoptada por cualquier laboratorio, que cuente con tecnología de diagnóstico molecular. Su elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica permiten discriminar fácilmente la infección de otras arbovirosis (como Zika, Chikunguny y Fibre Amarilla) o casos febriles de

CELEBRAMOS  
21<sup>th</sup>  
ANIVERSARIO

*Junto a la Bioquímica*

Revista  
**bioanálisis**

*¡gracias!*

presentación clínica similar.

En el caso del test rápido, este representa una solución práctica, especialmente en contextos de emergencias sanitarias. Este producto utiliza tecnologías de inmunocromatografía de flujo lateral para detectar el antígeno viral NS1 del virus dengue, similar a una prueba de embarazo de venta en farmacias. Esta prueba permite obtener resultados en menos de 20 minutos, es muy fácil de usar y no requieren ningún tipo de infraestructura compleja, lo que puede resultar crucial para el manejo oportuno de los casos, especialmente en zonas endémicas donde el dengue es una preocupación a nivel de salud pública.

#### Innovación respaldada por Wiener lab.

Ambos productos, desarrollados por Wiener lab., una empresa rosarina líder en diagnóstico y con más de 64 años de experiencia, reflejan su compromiso con la innovación en el área de la salud. Ambas

pruebas están diseñadas para su uso profesional y ya cuentan con autorización de ANMAT. Estos desarrollos son claves para nuestra soberanía tecnológica, reemplazando importaciones, y aprovechando además la capacidad productiva ya instalada.

El brote de dengue en 2024 acentuó la necesidad de herramientas diagnósticas eficientes y accesibles. Tanto el test molecular como el test rápido desarrollados por Wiener lab., ofrecen soluciones claves para enfrentar este desafío. Las combinaciones de estas tecnologías pueden colaborar en el diagnóstico temprano de casos para la elaboración de estrategias de prevención, esenciales para controlar la enfermedad, evitar complicaciones y proteger la salud pública.



## Reuniones de la Asociación de Laboratorio de Alta Complejidad ALAC.

### >>> GACETILLA

Como todos los años, fue un honor ser parte de todas las **Reuniones de la Asociación de Laboratorio de Alta Complejidad ALAC.**

En los últimos dos encuentros, especialistas disertaron sobre temas de interés para los

laboratorios.

En la reunión de agosto, organizada por el **Laboratorio de Análisis Bioquímicos Güemes, en Resistencia, Chaco**, participamos con la charla "**Automatización completa del laboratorio de bacteriología**", a cargo de la **Lic. Noelia Díaz, Especialista de Productos en Alifax.**

Y luego, en el mes de noviembre, en **Paraná, Entre Ríos**, fuimos parte de la reunión organizada por el **Laboratorio Nanni de** con la conferencia "**Calcio iónico en la Unidad de Terapia Intensiva**", brindada por nuestra *Especialista de Producto* **Andrea Larregina**, *Asesora Científico Comercial y Responsable/ Gerente de la Sucursal de Bahía Blanca*

Agradecemos a todos los miembros de **ALAC**, a los organizadores de estas reuniones y a los profesionales asistentes.

Es siempre gratificante poder ser parte de estos eventos que reúnen a los referentes más importantes del área.



**GLYMS®**

Información en tiempo real

#### Nuestro servicio

- Licencia GLYMS instalada en el laboratorio.
- Soporte técnico
- Actualizaciones permanentes

**Con un único costo mensual.**

## SOFTWARE PARA LABORATORIOS

Más de 20 años trabajando en salud

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

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bariloche - Tel.: +54 011 2153-4460

[administracion@glyms.com](mailto:administracion@glyms.com)



## Características de recién nacidos hijos de madre con IgM positiva para el Virus Herpes Simplex

>>> ¿Cuál es la relevancia clínica de la presencia de IgM en madres gestantes en relación con el herpes virus? Este estudio resalta la importancia del diagnóstico en neonatos cuyas madres presentan IgM positiva para el herpes virus, así como la alta variabilidad en la transmisión de la enfermedad.

### >>> AUTORES

Gloria Celeste Samudio Domínguez<sup>1</sup>, Rocío Benítez<sup>2</sup>, Dina Carmen Carreras<sup>2</sup>, Lidia María Ortiz Cuquejo<sup>3</sup>

1 Universidad de María Auxiliadora. Mariano Roque Alonso, Paraguay.

2 Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Neonatología. Asunción, Paraguay.

3 Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay.

Correspondencia: [gsamudio.samudio@gmail.com](mailto:gsamudio.samudio@gmail.com)

Fuente: *Pediatr.* (Asunción). 2024; 51(1):49 - 57 (enero - abril). DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.51012024007>

### >>> RESUMEN

**Introducción:** El herpes connatal es una entidad infrecuente asociada a elevada morbimortalidad. La probabilidad de transmisión al recién nacido va de 5% al 85%. El diagnóstico se dificulta por falta de clínica,

serología no confiable y por la no disponibilidad de PCR en los servicios públicos de países en vías de desarrollo. La IgM en gestantes podría ser utilizada como un marcador de sospecha para evaluar al neonato.

**Objetivo:** Caracterizar a los recién nacidos, hijos de gestantes con IgM positiva para HVS 1-2 y la frecuencia de encefalitis en los infantes. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, realizado de mayo de 2020 a octubre de 2021. Se incluyeron recién nacidos (RN) de madres con IgM positiva para Herpes Virus Simplex (HVS) a partir de la segunda mitad del embarazo. En el RN se realizó serología IgG e IgM, y, además, PCR- RT para HVS 1-2 en sangre y/o LCR, excluyéndose los nacidos en otras maternidades y/o sin datos de serología materna.

**Resultados:** 36 pacientes. Edad materna 28 años (DS + 4), 5% con antecedentes de HVS, 61% cesárea. 36% prematuros, 13% RCIU. Síntomas agudos en el RN 22%. De ellos, 19% plaquetopenia, 44% alteración de GOT. 63% PCR HVS en sangre y 44% en LCR. Se encontró

hemorragia, hidrocefalia, leucomalacia en 27%. No se encontró diferencias en la expresión clínica por tipo de parto.

Conclusiones: Los RN hijos de gestantes con IgM positiva para VHS desde la segunda mitad del embarazo o periparto, presentaron infección por VHS determinada por PCR en sangre o LCR, independiente de la vía del parto. El diagnóstico serológico en embarazadas permite la pesquisa, diagnóstico y tratamiento temprano del RN.  
*Palabras clave:* infección neonatal por Herpes Virus Simplex, encefalitis por herpes, cribado serológico materno.

### >>> INTRODUCCIÓN

El herpes neonatal es una enfermedad de transmisión vertical, adquirida con más frecuencia en el periodo perinatal. Si bien la prevalencia es baja, los daños que puede ocasionar al recién nacido pueden ser graves, sobre todo si existe afectación del sistema nervioso central (SNC). El compromiso sistémico, por su lado, puede ser fatal (1).

El riesgo de transmisión al neonato depende de

múltiples factores, entre los que se citan: infección herpética genital materna primaria, parto vaginal, rotura prolongada de membranas, uso de electrodos y padecer infección por HVS-1. La infección recurrente, reactivación, parto por cesárea y la infección por HVS-2 representan un menor riesgo que los factores antes citados. La probabilidad de transmisión al recién nacido (RN) dependerá del momento en que adquiera la infección: 5% si se adquiere in útero, 10% en etapa post natal y 85% en el periparto (2-3).

Al ser una enfermedad no incluida en la lista de patologías de notificación obligatoria, determinar la carga de la enfermedad a nivel global, regional o local puede ser difícil. Algunos autores estiman que la prevalencia podría estar entre 10 y 60 /100 000 nacidos vivos en Estados Unidos (4-5).

Un grave problema al momento de hacer el diagnóstico constituye el hecho de que, en personas adultas, la infección primaria y los episodios de reactivación del herpes genital pueden ser asintomáticos, aunque la posibilidad de transmisión viral es mayor cuando se adquiere la infección por primera vez (6-7).

## DENGUE

### Dengue Ag NS1

OnSite® Dengue Ag Rapid Test kit x 30 det.

### Controles Ag NS1

Positiva Dengue Ag External Control Negativo y Positivo x 5 ml

### Dengue IgG

OnSite® Dengue IgG Rapid Test kit x 10/30 det.

### Dengue IgG/IgM

OnSite® Dengue IgG/IgM Combo Rapid Test kit x 10/30 det.

### Dengue Ag NS1-IgG/IgM

OnSite® Dengue Duo Ag-IgG/IgM Rapid Test kit x 10/30 det.



**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](mailto:reporte@cromoion.com)  
[www.cromoion.com](http://www.cromoion.com)

En las gestantes existe la posibilidad de reactivar la enfermedad a medida que progresa el embarazo, y como consecuencia, puede ocurrir transmisión periparto, aunque la infección materna sea asintomática (8,9).

Este hecho dificulta definir a cuál gestante y recién nacido se le solicitará el test de Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para detección viral, ya que la prevalencia de lesiones visibles compatibles con herpes genital en gestantes con excreción comprobada de HVS en el momento del parto sólo alcanza a 29% (10).

La tasa de recurrencia puede ser muy variable pudiendo alcanzar hasta nueve episodios por año, mientras que el porcentaje de excretores asintomáticos puede llegar al 37% (11-14).

Al hecho de no poder predecir, con alto grado de probabilidad, cuál de los recién nacidos tiene la posibilidad de desarrollar la enfermedad, debemos agregar la imposibilidad de implementar la RT-PCR en países en vías de desarrollo debido al costo elevado (15).

El diagnóstico de infección por HVS puede hacerse mediante métodos directos o indirectos. El *gold estándar* es el cultivo viral, método disponible sólo en laboratorios de alta tecnología, lo cual hace a este método muy poco accesible en países en vías de desarrollo como el nuestro. Otra prueba directa, con alta sensibilidad y especificidad, es la PCR-RT. La presencia del virus puede ser fácil y rápidamente detectada con este tipo de prueba (16). En Paraguay, y probablemente en muchos países en vías de desarrollo, las pruebas de biología molecular para realizar diagnóstico de HVS en las gestantes no están disponibles en los hospitales de sanidad pública de forma gratuita.

En un escenario con poco acceso a diagnóstico directo podría plantearse el uso de métodos indirectos, cuya sensibilidad y especificidad son de 93 y 99% respectivamente, para el diagnóstico de infección por HVS 1-2. Chatroux y su grupo apoyan el uso de serología contra el HVS en el tercer trimestre de gestación como una estrategia costo efectiva para detección precoz y tratamiento oportuno en los neonatos (17).

La inmunoglobulina G (IgG) se hace detectable a las 3 semanas de la infección y permanece de por vida, por lo que podría ser un buen marcador de antecedente de enfermedad. El IgM, por su parte, puede detectar infecciones agudas. También puede ser positivo durante la reactivación, aunque no puede distinguir entre infección primaria o recurrencia (18,19).

Nos encontramos así ante un escenario que conjuga variables complejas, tales como la presencia de excreción asintomática del HVS 1-2 en mujeres gestantes, la posibilidad de que el neonato adquiera una enfermedad de alta morbimortalidad, la falta de disponibilidad de medios directos de diagnóstico en países en vías de desarrollo; por lo que se hace atractivo el uso de IgM para HVS1-2 de la madre para diagnóstico precoz de infección temprana en el recién nacido.

### **Objetivo**

Caracterizar a los RN, hijos de gestantes con IgM positiva para HVS 1-2 y la frecuencia de encefalitis en dicha población.

### **>>> MATERIALES Y MÉTODOS**

*Población, material y métodos:* Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, realizado en el Servicio de Neonatología del Instituto de Previsión Social, Asunción – Paraguay desde mayo de 2020 a octubre de 2021. Se realizó la prueba de IgG e IgM para HVS1-2, y, según disponibilidad, PCR- RT para HVS 1-2 en sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) a los nacidos de madres con IgM positiva para HVS a partir de la segunda mitad del embarazo. Se excluyó a los nacidos de otras maternidades y/o sin datos de serología materna, siendo incluidos al estudio aquellos niños con PCR positivo para el virus. El diagnóstico de afectación encefálica se basó en la presencia de alteraciones de los parámetros bioquímicos del LCR y/o PCR-RT positivo para HVS en el LCR. Se realizó, además, de estudios de imágenes cerebrales.

Se registraron los datos de la madre y del recién nacido, el cual estuvo hospitalizado en todos los casos. En las madres, además de la serología, antecedente de búsqueda de lesión activa de herpes genital y de investigación de presencia de herpes en zona de canal de parto a través de PCR, se recabaron datos de manifestaciones clínicas compatibles con lesión activa por herpes durante su embarazo o en el momento periparto.

En el recién nacido se registraron datos clínicos tales como lesiones en piel y mucosas, presencia de afectación del sistema nervioso central, datos hematológicos, de serología, parámetros del LCR, presencia de virus en sangre y LCR de laboratorio, imágenes cerebrales y tratamiento.

Se incluyeron al estudio todos los recién nacidos hijos de madres con IgM positivo para HVS a partir de la segunda mitad del embarazo. Para el estudio de serología se utilizó el método de ELISA, considerándose corte

# EXIAS

M E D I C A L

e1

## ANALIZADOR DE ELECTROLITOS

**PARA MEDICIONES IN VITRO DE NA+, K+, CL-, CA2+, PH Y HCT EN SANGRE ENTERA, SUERO Y PLASMA Y ORINA SIN DILUIR CON EL MISMO REACTIVO**

Este equipo sólo utiliza **20 microlitros de muestra!** Además es muy versátil. Se conecta a través de wifi y también al sistema del laboratorio.

El sistema utiliza **un cartucho todo en uno** que permite un funcionamiento **sin mantenimiento.**

La excelencia técnica y un **sensor de innovadora** excepcional.

hace que el analizador **EXIAS e1 Analyzer** sea adecuado tanto para el **punto de atención al paciente** como para el entorno de **laboratorio.**



- Pantalla táctil de 7"
- Facilidad de uso
- Libre de mantenimiento
- Impresora térmica integrada
- Conectividad completa

Origen Austria



 adaltis

Importa  
Adaltis Argentina s.a.  
Ministro Brin 897  
C1158AAI | CABA  
info@adaltis.com.ar  
www.adaltis.com.ar



Distribuye  
BG Analizadores s.a.  
Arzoz 86  
C11414DPB | CABA  
Tel.: 011 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
www.bganalizadores.com.ar

positivo a las mediciones >1 U/ml. El PCR fue solicitado en sangre desde las 24 horas de nacido y en LCR luego del tercer día de nacimiento.

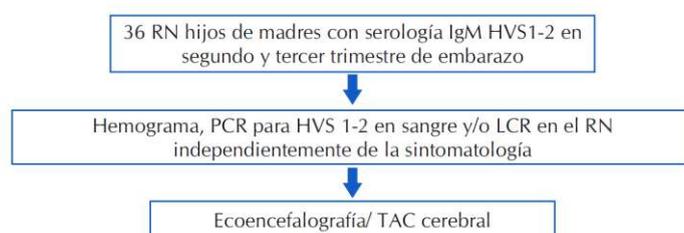
No se realizó tratamiento pre o intraparto a ninguna de las gestantes, y tampoco se decidió la vía de parto basados en el IgM positivo para HVS1-2. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de la Universidad Católica "Nuestra Señora de la Asunción" Sede Asunción, respetándose los principios éticos de estudios en humanos. Se solicitó consentimiento informado a los padres de los niños para la realización de los estudios.

Para el análisis de datos se utilizó programa Excel con aplicación de estadística descriptiva.

## >>> RESULTADOS

Fueron incluidos al estudio 36 recién nacidos, hijos de madres con serología IgM positiva para HVS 1-2 en la segunda mitad del embarazo. (Figura 1)

>> Figura 1: Protocolo de manejo de hijos de madres con IgM positiva para HVS1-2.



### Datos maternos

Edad promedio de las madres fue de 28 años (DS + 4). Número promedio de hijos 1,7. Sólo dos de ellas 2/36 (5%) refirieron sintomatología sugerente o antecedentes de infección clínica confirmada por PCR por HVS durante el embarazo. Ninguna de ellas recibió profilaxis con aciclovir en ningún momento de la gestación. Tabla 1.

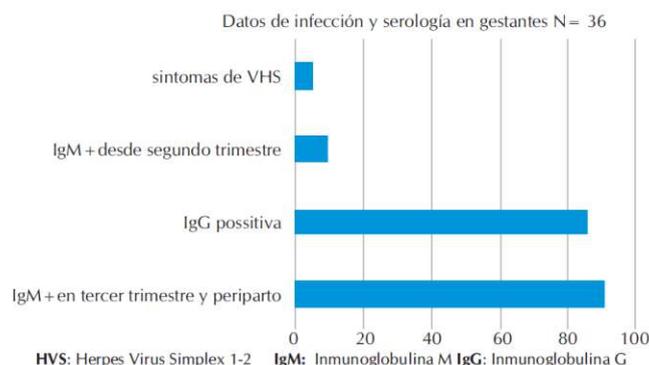
>> Tabla 1. Datos biogeográficos y generales de la muestra materna.

	n	%
CESÁREA	22	61
ANTECEDENTE DE INFECCIÓN MATERNA POR HVS	2	5
IGM + HVS DESDE EL SEGUNDO TRIMESTRE HASTA PERIPARTO	3	9
IGM + HVS EN TERCER TRIMESTRE	33	91
IGG + HVS EN TERCER TRIMESTRE	31	86

HVS: virus del Herpes Simplex 1-2 IgM: anticuerpos anti HVS 1-2 tipo IgM IgG: anticuerpos anti HVS 1-2 tipo IgG

De estas madres, presentaron IgM positiva para HVS 1-2 al momento del parto 36/36 (100%) y 31/36 (86%) presentaron también IgG positiva. (Figura 2)

>> Figura 2. Datos de las madres con relación a la infección por herpes virus simplex.



Un total de 22/36 (61%) de los nacimientos fue por cesárea, por causas obstétricas. Ninguna gestante presentó lesiones sospechosas de HVS al momento del parto.

### Datos de los recién nacidos

Los recién nacidos presentaron las características listadas en la tabla 2.

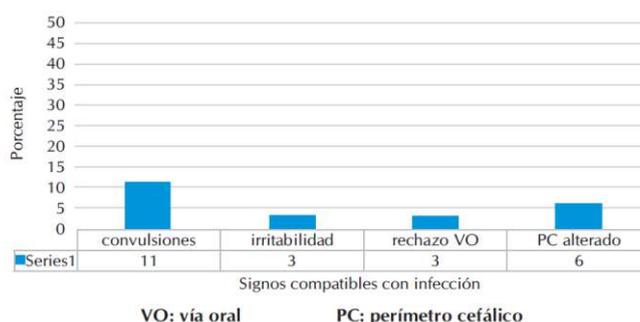
>> Tabla 2. Datos generales de la muestra neonatal. N = 36

	n	%
RN DE SEXO FEMENINO	10	27
PREMATUROS	13	36
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO	5	13
IGG POSITIVA PARA HVS	8	22
IGM POSITIVA PARA HVS	5	14
PCR + HVS EN SANGRE EN RN	23	64
PCR + HVS EN LCR EN RN	16	44
MICROCEFALIA	1	3
SINTOMATOLOGÍA	11	33

Un total de 13/36 (36%) recién nacidos fueron prematuros de causa no establecida, con edades gestacionales de 33 a 36 semanas. El puntaje de Apgar fue de 7 o más en todos los pacientes.

La sintomatología fue reportada en pocos pacientes en los primeros tres días de nacimiento, reportándose entre ellos, convulsiones, irritabilidad, rechazo a la vía oral, alteraciones del perímetro cefálico con hidro o microcefalia. Estos datos pueden observarse en la figura 3.

>> Figura 3. Signos de enfermedad en recién nacidos hijos de madres con serología IgM positiva para HVS 1-2.



Por otro lado, los datos de laboratorio para definir alcance de la enfermedad se pueden observar en la tabla 3.

>> Tabla 3. Datos generales de la muestra neonatal.  
N = 36

	n	%
GLOBULOS BLANCOS+ > 20.000	9	25
LINFOCITOS > 65%	4	11
PLAQUETAS < 150.000	7	19,4
AFECCIÓN HEPÁTICA MEDIDA POR ALTERACIÓN DE GPT Y TP	2	2,5
ALTERACIÓN DE PROTEÍNAS EN LCR	29	80,5
PCR+ HVS EN SANGRE	23	63,8
PCR+ HVS EN LCR	16	44,4
ECOENCEFALOGRAMA PATOLÓGICO	10	36

GB: glóbulos blancos GPT: aspartato aminotransferasa GPT: alanina aminotransferasa TP: tiempo de protrombina  
LCR: líquido cefalorraquídeo PCR: reacción en cadena de polimerasa

Un total de 29/36 (80,5%) pacientes fueron sometidos a punción lumbar (PL), la cual se realizó en promedio a los 3,8 días de nacido (rango 1 -8 días). Al analizar los datos de los citoquímicos de los líquidos cefalorraquídeos (LCR) de los pacientes el hallazgo más llamativo fue la presencia de proteinorraquia por encima de los valores normales para la edad y eritrocitos en 50%. En los 16 LCR con PCR-RT positivos se encontró pleocitosis en un paciente 1/16 (2,7%). La glucorraquia no se alteró en ningún caso. Todos los cultivos fueron

negativos para bacterias. El PCR de HVS 1-2 en sangre fue realizado en promedio en el segundo día de vida (rango 0 a 6 días).

Se realizó ecografía transfontanelar en 28 pacientes, incluyendo los pacientes con RT-PCR positiva en sangre y LCR. De ellos 10/28 (35,7%) presentaron algún tipo de alteración. Los hallazgos fueron: 8/28 (28,5%) con aumento de la ecogenicidad periventricular, 1/28 (3,5%) hemorragia periventricular grado I y 1/28 (3,5%) hidrocefalia y signos de leucomalacia secundaria a proceso infeccioso isquémico, revelando un proceso agudo.

En 3 pacientes se realizó, además, Resonancia magnética nuclear y en uno de ellos Tomografía axial computarizada a fin de evidenciar el grado de afectación encefálica, además, detectándose vasculitis difusa en todos ellos.

En todos los niños con PCR positivo en sangre y/o LCR se instauró tratamiento con aciclovir.

En 9/16 (56,2 %) de los pacientes con encefalitis

## ¡TEST DE DENGUE POR ICHROMA!

### Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



- ◆ Antígeno y Anticuerpos.
- ◆ Kits de 25 determinaciones en empaques individuales.
- ◆ Entrega inmediata.

HACÉ TU CONSULTA  
ESCANEANDO EL QR



ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar

**gematec**  
expertos en equipamiento médico

### Dengue NS1 Ag

- Ayuda a diagnosticar la infección por el virus del dengue **en forma temprana**, con la planificación del tratamiento y el seguimiento del pronóstico.

### Dengue IgG / IgM

Detección simultánea de IgG e IgM específicas del virus del dengue.

- Colabora con el diagnóstico y la estimación de una infección previa al **detectar simultáneamente IgG e IgM** contra el dengue con sangre de la yema del dedo.



con PCR positiva en LCR, se realizó punción lumbar de control. En todos ellos la PCR-RT fue negativa para HVS1-2 en el día ocho de tratamiento.

Pese a la pesquisa temprana y tratamiento precoz, 9/36 (25%) pacientes requirieron ingreso a terapia intensiva por progresión grave del cuadro causado por el HVS.

No se registró mortalidad ni letalidad en esta serie. Todos los pacientes fueron dados de alta con plan de profilaxis con aciclovir vía oral por 6 meses.

## >>> DISCUSIÓN

El herpes neonatal constituye una entidad poco frecuente, que puede ocasionar consecuencias devastadoras para el neonato. Las manifestaciones de la enfermedad en el recién nacido pueden ser mucocutáneas, afectación del sistema nervioso central o infección sistémica (1).

Las guías actuales hacen énfasis en el uso de PCR-RT para detección de la presencia del virus en las madres; sin embargo, el gran porcentaje de mujeres asintomáticas o el hecho de que los controles prenatales sean insuficientes en países en vías de desarrollo, dificultan, en nuestra opinión, decidir cuáles gestantes deberían ser sometidas a toma de material para PCR, a fin de obtener un diagnóstico certero, y recibir terapia supresora con aciclovir, si lo ameritaran (2).

El uso de IgM para detección de primo infección, reactivación o recurrencia de la infección podría ser de gran utilidad para definir diagnósticos y tratamientos en madres afectadas por el HVS 1-2 en escenarios de países en vías de desarrollo, donde, al poco acceso a la salud, se une el alto costo económico de realizar la prueba de PCR-RT durante la gestación. Ante la imposibilidad de acceder a estudios moleculares, se plantea en gestantes el uso de IgM HVS 1-2 positiva como método accesible para establecer el diagnóstico de sospecha de primo infección, recurrencia o reactivación de HVS 1-2 en gestantes. Al mismo tiempo, es importante medir la presencia de IgG, como indicador de anticuerpos protectores circulantes contra HVS 1-2, ya que, si la prevalencia de la IgG es baja, esto podría explicar que hasta un 60% de neonatos de estas madres sufran la enfermedad (2,18).

Nuestra población materna, sin embargo, presentó, junto con la IgM positiva, una alta prevalencia de IgG, lo que podría deberse a que dichas madres presentaron, en el momento del parto, reactivación o recurrencia de la infección., o tal vez, es indicación de que la sola presencia de IgG contra HVS 1-2, no basta para

conceder protección al RN.

Otro dato, de no menor importancia, es que la posibilidad de cursar con infección asintomática y por ende, excreción del virus en la población materna podría alcanzar hasta el 86%, según lo reportado por Brown y cols (10).

Aunque esto no pudo ser corroborado en nuestra población, por la falta de estudios moleculares, es un campo que debiera investigarse.

Un hecho llamativo lo constituye el hecho de que los recién nacidos hayan tenido HVS 1-2 detectado por RT-RT, indicando que la IgG materna no confirió inmunidad pasiva contra la transmisión viral vertical a los RN de nuestra serie. Es importante, por lo tanto, reconocer que la transmisión del HVS de la madre al feto puede ocurrir durante episodios asintomáticos en un gran porcentaje de mujeres (14), tal como se desprende de nuestros resultados.

A esto hay que agregar que embarazadas sintomáticas o asintomáticas han presentado excreción viral, con transmisión al feto, por lo que la posibilidad de transmisión de la enfermedad no disminuye en ausencia de lesiones o síntomas evidentes, según nuestros hallazgos, en coincidencia con otros autores (20).

La presencia de IgM positiva en las madres puede indicar infección primaria, recurrencia o reactivación, con posibilidad de transmisión vertical del virus, mientras que la IgG marca la evidencia de infección previa. Las gestantes estudiadas por nuestro grupo presentaron IgG positiva en 86%, mientras que la IgM fue positiva en 91% de los casos en el último trimestre del embarazo, alcanzando el 100% si incluimos el periparto. Con estos datos no podemos afirmar si las gestantes con IgG e IgM positivas sufrieron recurrencia o reactivación. Aquellas con IgM positiva y con IgG negativa podrían haber estado cursando con su primera infección.

Otros autores, desalientan el uso de IgM como marcador agudo de enfermedad, debido a su baja tasa de detección de la recurrencia o la reactivación de la enfermedad (21,19).

Hemos encontrado, en nuestra investigación, que los hijos de madres con serología IgM positiva para HVS 1-2 deben ser investigados para HVS 1-2, tal como lo establecen las guías de manejo de herpes neonatal.

Nuestros resultados podrían evidenciar la utilidad del uso de IgM HVS1-2 materno, con el fin de orientar sobre cuáles recién nacidos deben ser

PLAN **LEASING**



**Bernardo Lew**  
Importador de Soluciones para Laboratorios

# TU EQUIPO EN 24 CUOTAS

CONSULTA AL ASESOR DE TU ZONA



Bahía Blanca - Mar del Plata - Córdoba - Buenos Aires - Neuquén - Mendoza  
Trelew - Tierra del Fuego

## DESCRIPCIÓN

Accede a un equipo de última generación de forma programada y accesible. Durante la duración del plan, tendrás la opción de actualizar la plataforma y reiniciar el plan, o adquirirlo de forma definitiva al completar las 24 cuotas más una cuota adicional a un valor especial.

¡Flexibilidad y tecnología al alcance de tu laboratorio!

## VENTAJAS

- **Acceso inmediato a tecnología de última generación.**
- **Pagos programados y accesibles:**  
*Planifica tu presupuesto con cuotas fijas durante 24 meses.*
- **Flexibilidad para actualizar tus equipos:**  
*Planifica tu presupuesto con cuotas fijas.*

WWW.BERNARDOLEW.COM.AR

Promoción válida desde el 15/01/2025 hasta el 01/06/2025, sobre equipos en stock y precios de lista.

investigados para descartar infección por HVS con el fin de intervenir tempranamente en el curso de la enfermedad, evitando de esta manera las secuelas causadas por el virus (22).

La escasa sintomatología del SNC, a pesar de las alteraciones citoquímicas encontradas en el LCR en los recién nacidos estudiados en esta investigación, podría deberse a la detección y tratamiento tempranos, ya que la terapia con aciclovir fue instaurada dentro de la semana de recién nacido en la mayoría de los casos.

En nuestra casuística encontramos 63,8% de presencia de virus en sangre y más de 44,4% de PCR- RT positivo en LCR.

El no haber podido realizar en todos los pacientes PCR en LCR debido al alto costo que esto implica para el paciente, puede subestimar la tasa de afectación del SNC de los recién nacidos en las madres, con IgM positivo para HVS.

Aún quedan cosas por definir, tales como cuáles madres serán elegidas para ser sometidas a PCR-RT para HVS, con qué periodicidad, la correlación de carga viral y niveles de IgG e IgM materna y neonatal y el uso dirigido de IgM en el contexto de madres con IgG positiva para HVS.

### **Debilidades del estudio**

En esta investigación sólo fueron incluidos RN hijos de madres IgM positiva en los cuales se realizó el diagnóstico confirmatorio de herpes connatal por PCR-RT ya sea en sangre o LCR, por lo que no hemos podido establecer la prevalencia real de la enfermedad a nivel de nuestra población de gestantes. Por este mismo motivo, no pudo establecerse la prevalencia real de la afectación del SNC de los neonatos ni se pudo evaluar los posibles factores de riesgo para dicha afectación.

Ninguna madre fue estudiada para presencia de HVS 1-2 en secreción vaginal, ni la carga viral. Este aspecto hubiera sido de mucho interés para análisis relacionados a los títulos de anticuerpos y afectación del SNC.

### **>>> CONCLUSIONES**

Un 86% de los hijos de madres con serología IgM positiva para HVS 1-2 a partir del segundo trimestre de embarazo y que continuaba presente en el momento del parto, tuvieron enfermedad invasiva por el virus, independientemente de la presencia de IgG HVS en la madre. Un tercio de la población de RN fueron

prematuros, sin embargo, no podemos, con esta investigación, atribuir esta condición a la presencia de la infección por HVS exclusivamente. La frecuencia de encefalitis en los RN de estas madres fue de 80.5%.

Se concluye que la serología IgM positiva materna es un buen marcador de posible enfermedad neonatal por HVS 1-2, aún en ausencia evidente de datos de enfermedad materna, permitiendo un diagnóstico precoz de la enfermedad en el recién nacido, estableciendo aquellos que deben ser sometidos a PCR para HVS en LCR y sangre, previos al inicio del tratamiento.

### **>>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORAÍA**

Gloria Celeste Samudio Domínguez: diseño, recogida de datos, análisis y revisión del escrito.

Rocío Benítez: diseño, recogida de datos, análisis y revisión del escrito.

Dina Carmen Carreras: diseño, recogida de datos, análisis y revisión del escrito.

Lidia María Ortiz Cuquejo: diseño, recogida de datos, análisis y revisión del escrito.

### **>>> DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Las autoras manifiestan no tener conflicto de intereses.

### **>>> FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado

### **>>> EDITOR RESPONSABLE**

Leticia Ramírez Pastore. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Pediátrica, Medicina Interna. San Lorenzo, Paraguay.

### **>>> REFERENCIAS**

1. Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55(4):938-44. doi: 10.1097/GRF.0b013e31827146a7
2. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):945-55. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012
3. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res.* 2020; 176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721
4. Gutierrez KM, Halpern MSF, Maldonado Y, Arvin AM. The epidemiology of neonatal herpes simplex virus in California from 1985 to 1995. *J Infect Dis.* 1999;180(1):199-202.
5. Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, Berman SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 43.e1-43.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2006.07.051
6. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1098-110. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015
7. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, Bellizzi A, Barucca V, Chiarini F, Pietropaolo V. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology.* 2009; 6:40. doi:

10.1186/1743-422X-6-40

8. Hill J, Roberts S. Herpes simplex virus in pregnancy: new concepts in prevention and management. Clin Perinatol. 2005;32(3):657-70. doi: 10.1016/j.clp.2005.05.008

9. Kimberlin DW, Baley J; Committee on infectious diseases; Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013;131(2): e635-46. doi: 10.1542/peds.2012-3216

10. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA. 2003; 289:203-209. doi: 10.1001/jama.289.2.203

11. Benedetti J, Corey L, Ashley R. 1994. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med. 121:847-854. doi: 10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00004

12. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med. 1999; 341:1432-1438.

13. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med. 2000; 342:844-850. doi: 10.1056/NEJM200003233421203

14. Mark K, Wald A, Magaret A, Selke S, Olin L, Huang M, Corey L. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. J Infect Dis. 2008; 198:1141-1149. doi: 10.1086/591913

15. Johnston C, Corey L. Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding. Clin Microbiol Rev. 2016;29(1):149-61. doi: 10.1128/CMR.00043-15

16. Baquero-Artigao F. Actualización en infecciones herpéticas congénitas y neonatales: infección por citomegalovirus y herpes simple. Rev Neurol 2017;64 (Supl. 3): S29-S33 doi: 10.33588/rn.64S03.2017160

17. Chatroux IC, Hersh AR, Caughey AB. Herpes Simplex Virus Serotyping in Pregnant Women With a History of Genital Herpes and an Outbreak in the Third Trimester of Pregnancy: A Cost-Effectiveness Analysis. Obstet Gynecol. 2021(1);137(1): 63-71. doi: 10.1097/AOG.0000000000004181

18. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. N Engl J Med. 1987; 29;316(5):240-4. doi: 10.1056/NEJM198701293160503

19. Navarro-O D, Navalpotro-R D, Fraile-S O. Actualización en el diagnóstico del herpes genital. Sociedad española de microbiología. Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Página 1 de 6. [Citado 03 dic 2023] Disponible en: <https://seimc.org/ficheros/ccs/revisionestematicas/viromicromol/Herpesgen.pdf/274-274>

20. Tronstein E, Johnston C, Huang ML, Selke S, Magaret A, Warren T, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. JAMA 2011; 305:1441-1449. doi: 10.1001/jama.2011.420

21. Jung S, Theel ES. Overutilization of IgM Serologic Assays for Herpes Simplex Virus. J Appl Lab Med. 2021;5(1):241-243. doi: 10.1373/jalm.2019.030890

22. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. Antiviral Res. 2020; 176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721

**AVAN**  
Tecnologías IVD



### H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

De diseño simple pero confiable. Descarte directo por lo que reduce el riesgo de las obstrucciones y la contaminación cruzada. Procesa grandes volúmenes de trabajo en forma automatizada.

### GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

Fácil de usar, fácil de mantener. La evolución en el análisis de gases en sangre con una nueva propuesta innovadora de Techno Medica Co.Ltd.



## Analizadores de GASES EN SANGRE

Padre M. Ashkar N°688 - (CP1672) Gral. San Martin, Bs. As. Argentina  
(54 11) 4754-2168 rot. - Whatsapp +54 9 11 6228-4796  
info@avan.com.ar - www.avan.com.ar



## Papel del IFN- $\lambda$ en la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico: mecanismos Biomoleculares

>>> El siguiente trabajo investiga cómo la producción de interferón lambda y su relación con el sistema inmunológico pueden influir en la enfermedad, destacando su impacto en la inflamación y la formación de autoanticuerpos.

### >>> AUTORES

Oscar Vicente Vergara Serpa<sup>1</sup>, Nayla Apraez Mazabel<sup>2</sup>, Juan Sebastián Córdoba Paredes<sup>2</sup>, Erika Jhohanna Arenas Contreras<sup>3</sup>, Elva Rosa Lemus Arellano<sup>4</sup>, Miguel Ángel Herrera Olivares<sup>5</sup>, Geraldine Lucia Ruiz Pastrana<sup>6</sup>, Vanesa Alejandra Grajales Marín<sup>2</sup>, Rodrigo Daza Arnedo<sup>7</sup>, Lourdes Carolina Vázquez Jiménez<sup>8</sup>, Jorge Rico Fontalvo<sup>9</sup>

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Departamento de Reumatología. Medellín, Colombia.

2 Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina. Cali, Colombia.

3 Universidad del Norte, Facultad de Medicina. Barranquilla, Colombia.

4 Universidad Del Sinú, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

5 Universidad de Santander, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

6 Universidad del Sinú, Facultad de Medicina. Montería, Colombia.

7 IPS Caminos, Departamento de Nefrología. Cartagena, Colombia.

8 Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Nefrología. San Lorenzo, Paraguay.

9 Universidad Simón Bolívar. Facultad de Medicina. Departamento de Nefrología. Barranquilla. Colombia.

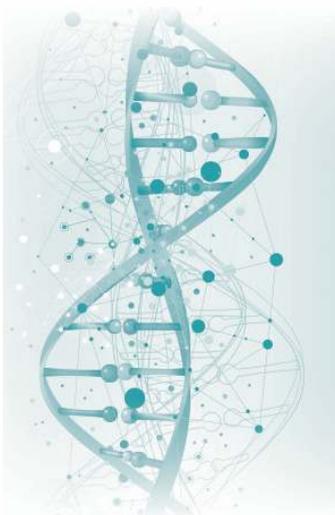
Correspondencia: carolina.vazquezj@hotmail.com

Fuente: *Rev. parag. reumatol.* Junio 2024;10(1):37-45DOI:10.18004/rpr/2024.10.01.37

### >>> RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que causa inflamación sistémica y alteraciones en la tolerancia inmunológica. La activación de los genes inducibles por interferón (IFN), contribuye en más del 50 % de su patogenia.

# SOLUCIONES INNOVADORAS EN DIAGNÓSTICO CLÍNICO AUTOMATIZACIÓN EN BACTERIOLOGÍA



Especializada en el desarrollo, producción y distribución de instrumentos de diagnóstico clínico para la automatización de laboratorios.

Fuertemente orientada hacia la investigación científica y la innovación tecnológica respaldada por un programa de inversión constante.

Proporciona soluciones en microbiología, con pruebas clínicamente útiles para el cultivo de orina, líquidos biológicos, además de pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y mecanismos de resistencia bacteriana.



## BG ANALIZADORES

**Buenos Aires**  
Aráoz 86  
C1414DPB CABA  
Tel.: +54 11 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

**Bahía Blanca**  
San Luis 63  
8000 I Bahía Blanca  
Tel.: +54 9 291 441 9072  
bgabb@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

**Neuquén**  
Santa Cruz 1529  
8300 I Neuquén  
Tel.: +54 299 447 1385  
bganqn@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

Objetivo: relacionar el papel del IFN- $\lambda$  en la patogenia del LES.

Materiales y Métodos: Búsqueda sistémica en base de datos; a través de las palabras claves del MeSH and DeCS. Fue incluido adicionalmente la palabra "Interferón Lambda". Resultados: Se encontró que la producción aberrante de interferón tipo I contribuye a la desregulación de IFN- $\lambda$ , producido principalmente por células dendríticas plasmocitoides. Este proceso conduce a la estimulación inmunológica por autoanticuerpos y a un aumento de IFN $\lambda$ R-1 en células B, potenciando la generación de anticuerpos. IFN- $\lambda$ 3 se asocia particularmente con nefritis lúpica, y el IFN- $\lambda$  en general aumenta la expresión de MHC-I, intensificando la respuesta de células T CD8+ y posiblemente afectando la tolerancia central y la regulación en el timo.

Conclusión: Se destaca que el IFN- $\lambda$  favorece la activación inmune, formación de inmunocomplejos, inflamación crónica y producción de autoanticuerpos, vinculándose niveles altos de IFN- $\lambda$ 3 con mayor actividad de la enfermedad.

*Palabras clave:* Autoinmunidad; Interferones; Lupus eritematoso sistémico; Receptores Interferón; Receptores tipo Toll

## >>> INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se distingue por una diversidad de cambios en la capacidad del sistema inmunológico para tolerar sustancias propias del cuerpo, lo que resulta en una inflamación generalizada debido a la ausencia de regulación adecuada de las respuestas del sistema inmunitario. Esta condición se manifiesta con una amplia gama de síntomas clínicos, que van desde lesiones cutáneas leves hasta disfunción de órganos. Dada la complejidad del LES y la insuficiencia de tratamientos efectivos disponibles, se considera una de las enfermedades autoinmunes más desafiantes (1).

El término "lupus" (que significa "lobo" en latín) fue acuñado por Hildricus, quien lo asoció con la apariencia de las lesiones cutáneas faciales, sugiriendo una similitud con las mordeduras de lobos y el adjetivo "eritematoso" fue introducido por Cazenave en 1851 para describir el enrojecimiento característico o eritema en forma de alas de mariposa en la región malar. Fue entre 1872 y 1895 que William Osler utilizó por primera vez los términos "diseminado" o "sistémico" para referirse a esta enfermedad, y posteriormente, en 1954, Harvey eliminó el término "diseminado", estableciendo así el nombre fundamental de "lupus eritematoso sistémico" (2).

El LES afecta predominantemente a mujeres de entre 21 y 40 años, con una incidencia más alta entre las

poblaciones de raza negra, asiática e hispana, según estudios epidemiológicos ajustados por edad y sexo. La variación en la epidemiología del LES a nivel mundial se atribuye a diferencias genéticas, demográficas, ambientales y socioeconómicas. Por ejemplo, estudios como el Proyecto de Vigilancia del Lupus de California han señalado una incidencia y prevalencia significativamente mayores entre las mujeres negras (3-7).

Los interferones (IFN) son potentes citoquinas anti-virales que modulan la inmunidad en respuesta a infecciones u otras señales de peligro (8-9). Se han identificado más de 20 formas de IFN, y éstas se han clasificado en tres familias (tipo I, tipo II y tipo III), en función de sus distintas estructuras, ligando a receptores y actividades biológicas (1). La familia de IFN tipo I es la más grande y comprende cinco clases (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\kappa$  e IFN- $\epsilon$ ), de las cuales hay 12 subgrupos adicionales de proteínas IFN- $\alpha$ , que codifican 13 genes altamente homólogos agrupados en el cromosoma 9 (10-15). Además de sus funciones antivirales, los interferones son importantes en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, los más estudiados han sido del tipo I (IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ ) (9-12,16-18). La familia de IFN tipo II tiene un solo miembro, IFN- $\gamma$ , que media funciones proinflamatorias e inmunomoduladoras (1,17). Los interferones de tipo III (IFN $\lambda$ s) se describieron inicialmente como un sistema especializado que inhibe la replicación viral en las superficies de barrera epiteliales; pero recientemente se ha descrito como un importante mediador de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativas y también podrían ser responsables en EA sistémicas (12,16,18-20).

El interferón de tipo I y tipo III (IFN- $\lambda$ ), son producidos principalmente por células dendríticas plasmocitoides (CDp). Sin embargo, la producción de IFN- $\lambda$  es más abundante en las células epiteliales de la mucosa en respuesta a una infección viral, teniendo un mayor potencial citotóxico que los IFN tipo I y los IFN tipo II (12,17,21,22).

Cabe señalar que el IFN tipo III es estructuralmente diferente del tipo I, sin embargo, se superponen en las acciones y ambos activan la vía del transductor de señal JAK/STAT para producir la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG). Una diferencia importante entre los interferones tipo I y tipo III es la expresión de sus respectivos complejos de receptores. El receptor de IFN $\alpha$  (IFNAR) se expresa ampliamente en casi todos los tipos de células del cuerpo, mientras que la expresión del receptor IFN- $\lambda$  (IFNLR) es más limitada. Además, IFN- $\lambda$  tiene efectos más especializados en los sitios de barreras anatómicas (12,16,17,23).

En estudios de expresión génica usando micromatrices, la regulación positiva de ISG (cualquier gen inducido durante una respuesta de IFN) intervienen en más del 50% de la patogenia en pacientes con LES, identificando más de 90 loci de riesgo, estableciendo varias vías críticas involucradas en su patogénesis, incluidas las respuestas inmunitarias e innatas, activación de linfocitos y formación de inmunocomplejos (10,11,24).

El objetivo de la presente revisión consiste en plasmar la evidencia científica actual relacionada con el papel del IFN- $\lambda$  en la patogenia del LES, centrándose en sus vías de señalización.

### >>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda sistémica en las bases de datos, Google Académico, Nature, PubMed, The Cochrane Library y Science Direct. Se realizó la búsqueda en un período comprendido entre el 01 de enero de 2010 hasta el 10 de septiembre de 2022, para documentar la última evidencia científica. A través de las palabras claves del MeSH and DeCS: SLE; Interferons; Interferon Receptors; Autoimmunity; Toll-Like Receptors. Fue incluido

adicionalmente en los criterios de búsqueda la palabra "Lambda Interferon". Además, se decidió adicionar 7 artículos publicados anteriores a esta fecha, que consideramos significativos para explicar el objetivo de la revisión teniendo en cuenta su nivel de evidencia científica y que a la fecha no han tenido cambios. Se incluyeron artículos experimentales y originales; teniendo en cuenta criterios como tipo y clasificación de la revista y calidad de la publicación. Se excluyeron cartas al editor o sin acceso al texto completo. Posterior a la identificación de la literatura, rastreo, elegibilidad e inclusión de los registros obtenidos en la búsqueda bibliográfica, se procedió a la concepción y diseño de la propuesta, análisis de la información, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final.

### >>> RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### *Generalidades sobre IFN- $\lambda$*

Existen hasta la fecha cuatro miembros de la familia tipo III (IFN- $\lambda$ 1-4) ubicados en el cromosoma 19, denominados también: interleucina-29 (IL-29; IFN- $\lambda$ 1), IL-28A (IFN- $\lambda$ 2), IL-28B (IFN- $\lambda$ 3) e IFN- $\lambda$ 4. Este último no está expresado en todos los humanos (1,12, 25,26). Un



## La solución en Hematología



### MYTHIC 22 AL

5 Diff · Autosampler · Bioseguridad

### MYTHIC 22 OT

5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros

### MYTHIC 60

5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros



Venezuela 3755. Villa Martelli, B1603BTM Bs. As., Argentina Tel.: (+54 11) 4709-7700  
 @ info@instrumental-b.com.ar www.instrumental-b.com.ar

poli- morfismo de dinucleótido común en el locus de IFN $\lambda$ , puede resultar en una variante de cambio de marco que crea un nuevo gen, denominado IFN- $\lambda$ 4, que codifica la proteína interferón- $\lambda$ 4, que es moderadamente similar a IFN- $\lambda$ 3, que induce la fosforilación de STAT1 y STAT2 y la expresión de ISG (27).

IFN- $\lambda$ 1-4 están estructuralmente relacionados con la familia IL-10 e interactúan con receptores heterodímeros específicos (una cadena de unión a ligando específica de IFN- $\lambda$  (IFN $\lambda$ R1) y una cadena compartida de IL-10R $\beta$  (subunidad además de los receptores para IL-10, IL-22 e IL-26) (28). Además, comparten similitudes funcionales con los IFN de tipo I, aunque IFN- $\lambda$  es estructuralmente distinto, ambos señalizan a través de la vía del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) (STAT1, STAT2) de la Janus quinasa (JAK) (JAK1, TYK2) para inducir la transcripción de ISG y promover la actividad antiviral (1,29).

IFN- $\lambda$  es importante en la inmunidad de las barreras epiteliales (células epiteliales del tracto respiratorio, intestinal y reproductivo, hepatocitos y queratinocitos). Son secretados principalmente por monocitos, CDp, queratinocitos y células epiteliales bronquiales como respuesta a una infección viral (30,31). También se expresa en los macrófagos, lo que da como resultado una mejora funcional mediada por IFN- $\lambda$  al mismo tiempo que promueve su secreción de quimiocinas (CXCL10 (IP- 10), CCL2 (MCP-1) y CCL19 (MIP-3B) y citocinas (TNF, IL1B, IL-12 e IL-18) para la función de las células NK (citotoxicidad) y la producción de IFN $\gamma$  (25). Las células B humanas expresan IFN $\lambda$ R su estimulación promueve la expresión de ISG, generando producción de anticuerpos mediada por el receptor tipo Toll 7 (TLR7) y TLR8 y su diferenciación a plasmablastos<sup>12</sup>. Algunos estudios sugieren que las células T (CD4 y CD8) podrían potencialmente adquirir capacidad de respuesta a IFN $\lambda$ , por inducción de ISG (32).

#### *Funciones del IFN- $\lambda$ en las células del sistema inmunitario.*

Las CD estimuladas con IFN- $\lambda$  pueden aumentar la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, y niveles de moléculas coestimuladoras, que promueven la activación de las células T. Además, induce la proliferación de células T reguladoras CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> dependiente de IL-2 (33).

La expresión de IFNLR en las células T es mínimo, algunos informes relacionan los IFN- $\lambda$  con la desviación de las células T, hacia un fenotipo Th1 (32). Además, estudios recientes han demostrado que las células T CD4 pueden expresar el receptor específico de IFN- $\lambda$ 1, el cual

reduce las respuestas Th2 existentes al suprimir las citoquinas (IL-4, IL-5, IL-13) y a su vez, aumenta las diferentes citocinas Th1 (IFN- $\gamma$ , TNF). Por lo tanto, con la producción de estas citoquinas, los IFN- $\lambda$  favorecen la generación de DC tolerogénicas que van a estimular al alza las funciones del IFN tipo I (34–36).

La señalización de IFN- $\lambda$  en las células B, ha sugerido que el IFN- $\lambda$ 3 puede causar un aumento en la producción de IgG y la activación de las células B (12,36,37). En un estudio realizado por Goel RR, et al (17). demostraron que la supresión genética de IFNLR1 protege a los ratones de la desregulación inmunitaria y del daño orgánico en un modelo de Lupus inducido por TLR7, actuando, así como regulador para inhibir las respuestas inmunitarias de las células B y la producción de IgG (21,37).

Los neutrófilos expresan altos niveles de IFN- $\lambda$ R1; pero en estas células a diferencia de los linfocitos T y B, IFN- $\lambda$  inhiben su reclutamiento y activación, evitando la amplificación de la inflamación (38). Estudios en neutrófilos de ratón muestran que los IFN- $\lambda$  activan JAK2 e inhiben la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en un modelo de inflamación intestinal. Este efecto estuvo mediado por la inactivación de RAC-alfa serina/treonina-proteína quinasa (AKT) mediada por JAK2 y este efecto dependía de la capacidad única de IFN- $\lambda$  (no los interferones de tipo I) para activar JAK2 (39).

Lo anterior sugiere que los IFN- $\lambda$  pueden regular al alza o a la baja las respuestas celulares en entornos inmunoespecíficos. Sin embargo, se han encontrado resultados inconsistentes en diferentes modelos (29).

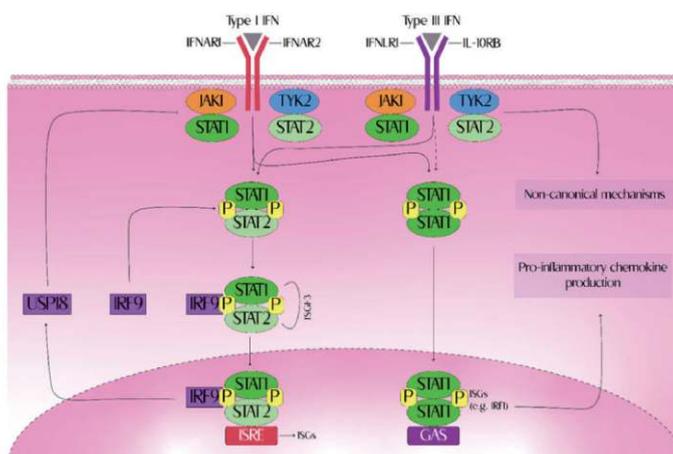
#### *Señalización por IFN- $\lambda$ .*

Los receptores de reconocimiento de patrones ubicados en el endosoma (TLR3/7/8/9), en la membrana celular (TLR4) o el citoplasma (secuencia activada por IFN $\gamma$  (cGAS), proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma (MDA-5), detectan ácidos nucleicos vira- les para desencadenar una vía de señalización que da como resultado la producción de interferones tipo I y III. Los interferones tipo I y tipo III pueden activar tanto la JAK1 como la tirosina cinasa no receptora (TYK2), conduciendo a la fosforilación del transductor de señales y activación de la transcripción STAT, formando heterodímeros STAT1-STAT2. Estos heterodímeros interactúan con el factor regulador de interferón 9 (IRF9) para formar el complejo de transcripción del factor 3 del gen estimulado por interferón (ISGF3). ISGF3 se transloca al núcleo, donde puede unirse a secuencias de elementos reguladores estimulados por interferón (ISRE) y promover la expresión de ISG (IFI6, USP18, ZCCHC2, SERPING1, SP100, SAMD9, RSAD2, PHF11, HERC5,

MX1, USP18, OAS2, LY6E, IFI27, PLSCR1) (40). Los interferones tipo I y tipo III también pueden promover la formación de homodímeros STAT1, que regulan al alza la expresión del factor regulador de interferón 1 (IRF1) y conducen a la producción de quimiocinas proinflamatorias (CXCL9, CXCL10, CXCL11). IFN- $\lambda$  también puede señalar a través de una variedad de mecanismos no canónicos (17) (Figura 1).

>> Figura 1 IFN- $\lambda$ 1-4 están estructuralmente relacionados con la familia IL-10 e interactúan con receptores heterodímeros específicos (cadena de unión a ligando específica de IFN- $\lambda$  (IFN $\lambda$ R1) y cadena compartida de IL-10R $\beta$  (una subunidad de los receptores para IL-10, IL-22 e IL-26), denominándose como receptor. Además, comparten similitudes funcionales con los IFN de tipo I, aunque IFN- $\lambda$  es estructuralmente distinto, ambos señalan a través de la vía del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) (STAT1, STAT2) de la Janus quinasa (JAK) (JAK1, TYK2) para inducir la transcripción de genes estimulados por interferón (ISG) y promover la actividad antiviral. Los interferones tipo I y tipo III pueden activar JAK1 como TYK2, conduciendo a la fosforilación del transductor de

señales y activación de la transcripción (STAT) formado heterodímeros STAT1-STAT2. Estos heterodímeros interactúan con IRF9, para formar el ISGF3. ISGF3 se transloca al núcleo, donde puede unirse a ISRE y promover la expresión de ISG. Los interferones tipo I y tipo III también pueden promover la formación de homodímeros STAT1, que regulan al alza la expresión de IRF1 y conducen a la producción de quimiocinas proinflamatorias. IFN- $\lambda$  también puede señalar a través de una variedad de mecanismos no canónicos. Modificado de 13.



### Screening Neonatal

- Tripsina
- TSH
- Galactosa
- Fenilalanina
- 17 $\alpha$ -OH-Progesterona Neonatal
- MSUD **¡NUEVO!**

### Marcador del Metabolismo

- Óseo
- 25 (OH) Vitamina D Elisa **¡NUEVO!**

Tarjetas Toma de Muestra en forma de manchas (sangre o fluidos biológicos) para Screening y Filiación

### Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

### Equipamientos e insumos

- Lectores verticales manuales y automáticos
- Lavadores de microplacas manuales y automáticos
- Pipetas punto fijo y multicanal
- Microtiras y microplacas alta densidad para ELISA
- Microplacas filtrantes millipore
- Agitador orbital
- Sacabocados para Tarjeta Toma de Muestra

### Asesoramiento General Servicio Técnico



### LABORATORIOS BACON

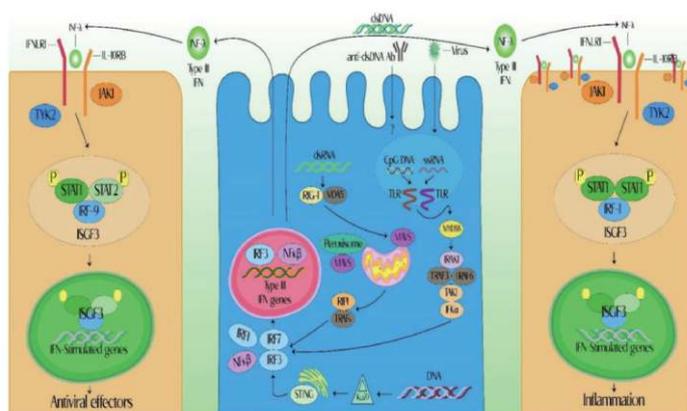
- 5411 2078 - 1050
- 5411 2238 - 4208
- ventas@bacon.com.ar

Elaboración: propia.

GAS: secuencia activada por IFN $\gamma$ ; IFN: interferón; IFNAR: receptor de IFN $\alpha$ ; IFNLR1: receptor 1 de IFN $\lambda$ ; IL-10RB: subunidad  $\beta$  del receptor de IL-10; IRF: factores reguladores del interferón; ISG: genes estimulados por IFN; ISGF3: factor 3 del gen estimulado por interferon; ISRE: secuencias de elementos reguladores estimulados por interferón JAK1: Janus cinasa 1; TYK2: tirosina cinasa no receptora; USP18: peptidasa 18 específica de ubiquitina.

Es importante destacar que el sensor citosólico Ku70 parece estar preferentemente involucrado en el reconocimiento de IFN- $\lambda$  en lugar de IFN tipo I (1,30) (Figura 2).

Figura 2 Los IFN tipo III pueden ser inducidos por una infección viral o por inmunocomplejos, que son detectados por los PRR, especialmente TLR y RIG-I y RLR. Las moléculas de señalización diferencial conducen a la activación de NF- $\kappa$ B y IRF, finalmente, a la activación de las transcripciones del gen IFN. Los IFN secretados se unen a los receptores de IFN tipo III (IFNLR1)/receptor de interleucina-10 (IL-10R2), de células vecinas y estimulan la producción de ISG a través de las vías JAK/STAT, lo que da como resultado la producción de varios efectores antivirales. La GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) transforma el ADN en dinucleótidos cíclicos (CDN), que pueden ser reconocidos por el estimulador de genes de interferón (STING). STING desencadena la activación de la quinasa 1 de unión al tanque (TBK1) para fosforilar IRF-3, involucrada en Ku70 e induce la transcripción de IFN de tipo III. b.) La inducción de IRF-1 depende de la expresión de IFNLR-1, ya que la sobreexpresión de IFNLR-1 aumenta la cantidad de quimiocinas CXCL producidas en respuesta a IFN- $\lambda$  a niveles similares a los provocados por IFN de tipo I. Estos hallazgos sugieren que la cantidad de IFNLR-1 es un determinante importante de la función de IFN $\lambda$ . Modificado de 1,25.



Elaboración: propia.

DNA: ácido desoxirribonucleico; dsRNA: RNA de doble cadena; NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de la cadena

ligera kappa de las células B activadas; FNL1: receptor 1 de IFN $\lambda$ ; IL-10R: receptor de IL-10; IRAK1: Quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1; IRF: factores reguladores del interferón; ISG: genes estimulados por IFN; ISGF3: factor 3 del gen estimulado por interferon; JAK: Janus quinasa; MAVS: adaptador mitocondrial de señalización antiviral; MDA5: proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma; MYD88: respuesta primaria de diferenciación mieloides 88; RIP1: Proteína ligada al receptor 1; PRR: receptores de reconocimiento de patrones; RIG-I: receptores similares al gen 1 inducible por ácido retinoico; STAT: Transductor de Señal y Activador de Transcripción; TAK1: adaptador de la quinasa 1; STING: estimulador de genes de interferón; TRAFs: Factores asociados al receptor del factor de necrosis tumoral; TLR: receptores tipo Toll; TYK2: tirosina cinasa no receptora.

### Fisiopatología del Lupus e IFN $\lambda$

En pacientes con LES, la producción aberrante de interferón tipo I es desencadenada por los ácidos nucleicos propios, originando inmunocomplejos autorreactivos, que a menudo se generan como subproducto de una deficiencia en la eliminación de células apoptóticas o por Netosis. En combinación con una pérdida de la señal de retroalimentación negativa, así como mutaciones en ISG. En respuesta a estos desencadenantes, existe una producción crónica de interferón tipo I en los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, promoviendo la formación de homodímeros STAT1 que se unen al promotor IRF1, induciendo la expresión de IRF1. Este proceso induce la producción de más autoanticuerpos e interferón tipo I. Teniendo en cuenta que la vía de activación para interferón tipo I y tipo III es muy similar, se considera que una producción aberrante de interferón tipo I produce la desregulación la alza de IFN- $\lambda$ , a través de ISG, interviniendo así en la fisiopatología del LES (1,6,9,12,18,25,37).

En pacientes con LES, los depósitos de complejos inmunes y la inflamación crónica subsiguiente en los tejidos contribuyen al daño orgánico irreversible. La CDp desempeñan un papel predominante en el bucle de autoamplificación que impulsa la producción de interferón tipo I, generando depósitos de inmunocomplejos, inflamación crónica tisular constante, contribuyen a la maduración de linfocitos B mediante la presentación de antígeno, y generación de autoanticuerpos (20,41). Además, el IFN- $\lambda$  puede ser inducido directamente por el gen estimulador de IFN tipo 3 (ISGF3) u otros factores de transcripción inducidos por IFN, como IRF-1 (1,16). Así mismo, IFN- $\lambda$  no inducen suficiente expresión de IRF-1 para permitir la producción de quimiocinas. En particular, la inducción de IRF-1 depende de la expresión de IFNLR-1, ya que la

sobreexpresión de IFNLR-1 aumenta la cantidad de quimiocinas CXC producidas en respuesta a IFN- $\lambda$  a niveles similares a los provocados por IFN de tipo I. Estos hallazgos sugieren que la cantidad de IFNLR-1 es un determinante importante de la función de IFN- $\lambda$ . Concluyendo teóricamente que podrían promover la inflamación si la expresión de IFNLR-1 es lo suficientemente alta como para inducir la expresión de IRF-1 (17,42,43) (Figura 2).

Estudios en los hepatocitos humanos sugieren que IFN $\alpha$  puede aumentar la expresión de IFNLR1 y que este efecto depende del genotipo de IFN- $\lambda$ 3 (rs12979860 y rs8099917) (44).

Podemos decir que, en el LES, los autoanticuerpos que forman inmunocomplejos detectan los ácidos nucleicos propios de las células apoptóticas y las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), lo que estimula a las CDp para que produzcan IFN tipo I y tipo III. Además, las células epiteliales producen IFN de tipo III. Tanto los IFN tipo I como III estimulan las CD y, por lo tanto, conducen a una activación inapropiada de las células T y B, que contribuyen a una mayor producción de

citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos (16,20,41).

Se demostró que la expresión de IFNLR-1 aumentaba en células B de memoria y vírgenes, y la estimulación de células B vírgenes por el receptor de células B (BCR) y por IFN- $\lambda$ , indujo una mayor diferenciación a células plasmáticas. Asimismo, IFN- $\lambda$  junto con la estimulación de TLR7/8 de células B aumentó la expresión del marcador de activación temprana CD69, IL-6 e IL-10, generando producción de anticuerpos y proliferación. Esta activación de las células B podría desempeñar un papel crucial en la fisiopatología del LES (12).

En un estudio realizado por Goel et al. (12), afirmaron que los IFN tipo III tienen un papel fundamental en la inflamación lúpica asociada a TLR7. Promoviendo la no regulación inmunitaria a través de efectos inflamatorios localizados en la piel y los riñones. Concluyendo que genera mayor nefritis lúpica porque las células renales expresan el receptor de IFN- $\lambda$ 3 y podrían ser muy susceptibles a la apoptosis inducida por IFN- $\lambda$ , lo que provoca inflamación, necrosis y daño renal. Por su parte los queratinocitos responden directamente al IFN-



## Kits Elisa para el área de Gastroenterología

- **Adalimumab**  
(Drug Level, Free and Total ADA)
- **Infliximab**  
(Drug Level, Free and Total ADA)
- **Diamineoxidase**  
(DAO)
- **GABA**  
(Stool)
- **Elastase**

- **Histamine**  
**elimination ratio**  
(HERO)
- **Zonulin**  
(Stool, Serum)
- **$\alpha$ 1-Antitrypsin**
- **Calprotectin**  
(MRP8/14)

PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

info@diagnosmed.com  
promocion2@diagnosmed.com  
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas  
www.diagnosmed.com



$\lambda$ , produciendo moléculas proinflamatorias que se unen al receptor de quimiocinas CXCR3 y promueve el reclutamiento de monocitos y linfocitos con expresión aumentada de MHC-I, involucrado en potenciar la respuesta de células T CD8+, a los sitios de inflamación por quimiocinas asociadas (CXCL9, CXCL10, CXCL11).

IFN- $\lambda$  podrían tener efectos sobre la tolerancia central y la selección de células T en el timo. IFN- $\lambda$  se expresa constitutivamente en células epiteliales medulares tímicas (TMEC) y promueven la expresión de moléculas MHC de clase I en las TMEC. La expresión de MHC de clase I inducida por IFN- $\lambda$  parece ser crucial para la selección efectiva de células T (45).

Por lo tanto, la señalización de IFN desregulada ahora se reconoce como una nueva familia de enfermedades denominadas "interferonopatías" (46). Estudios recientes han sugerido que quizás el 10% de nuestros genes están regulados por IFN, pero el IFN de tipo III induce un número limitado de genes y no se han definido transcritos únicos (47). Los pacientes con LES muestran un patrón más complejo de expresión génica (16).

#### *Correlación clínica entre IFN tipo III y LES (signos y síntomas de la enfermedad)*

En un estudio de casos y controles realizado por Abdelraouf et al. (22), en el año 2022, donde evaluaron los niveles séricos de IFN- $\lambda$ 3 en 40 pacientes (35 mujeres y 5 hombres) egipcios con LES y 40 pacientes controles, investigaron su potencial relación con el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI). Obteniendo como resultado que los niveles séricos de IFN- $\lambda$ 3 fueron más altos en pacientes con LES ( $9,7 \pm 12,47$  pg/mL), en comparación con el control ( $5,13 \pm 1,63$  pg/mL) ( $p = 0,02$ ). Se observaron correlaciones significativas entre IFN- $\lambda$ 3 sérico y serositis ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,03$ ), consumo de la fracción del complemento 3 (C3,  $r = -0,33$ ,  $p = 0,04$ ) y SLEDAI ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,03$ ). En el análisis de regresión multivariable, la serositis y SLEDAI (pero no C3) fueron predictores significativamente independientes de los niveles de IFN- $\lambda$ 3 (22). Estos resultados fueron consistentes con los de Amezcua-Guerra et al., quienes investigaron los niveles séricos de IFN- $\lambda$  e IFN- $\alpha$  en pacientes con LES en México y reportaron un nivel significativamente mayor de IFN- $\lambda$ 3, pero no de IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2 e IFN- $\alpha$  (18).

En un metaanálisis realizado por Wang et al., en 2022, incluyeron 30.604 participantes de origen europeo, chino y tailandés. Utilizando datos epigenómicos públicos y loci de rasgos cuantitativos de expresión. Encontraron que una delección de 1pb (pares de base) corriente arriba del gen para IFNLR-1 estaba asociada

con LES. Lo que proporciona evidencia de un papel de la señalización de IFN- $\lambda$  en el LES (47).

Otro estudio observacional realizado por Munes et al. (48), quería determinar si un polimorfismo en el gen IL-28RA se asocia con AR y LES y subfenotipos de enfermedades específicas. Investigaron en 603 individuos brasileños (178 LES y 176 AR) y 249 controles. La variante IL28RA (rs4649203) se genotipificó mediante el ensayo TaqMan. Encontrando que el alelo rs4649203-G (menor) se asoció con la aparición de LES y AR y se demostró que es un factor de riesgo de serositis y anemia entre los pacientes con LES, así como un factor protector de vasculitis reumatoide y nódulos reumatoides en pacientes con AR, lo que sugiere una asociación con una forma más leve de la enfermedad.

El estudio realizado por Chen et al. Donde utilizaron ensayos de discriminación de alelos TaqMan para determinar los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) IFN- $\lambda$ 3/4 en 1.620 controles (701 hombres y 919 mujeres) y 1.013 (71 hombres y 760 mujeres) pacientes con LES de Taiwán, comparándolo entre pacientes con LES y controles y entre pacientes con LES estratificados por fenotipos clínicos. Concluyeron que todos los alelos principales de SNP IFN3/4 se asociaron significativamente con el riesgo de LES. Además, todos los SNP IFN3/4 de alelos menores se asociaron significativamente con la susceptibilidad a nefritis lúpica en comparación con los controles. También los niveles séricos elevados de IFN- $\lambda$ 3 se correlacionaron significativamente con la disminución del complemento (C3- C4) y la actividad elevada de la enfermedad. Por el contrario, otro estudio realizado por Juárez et al. (29), quisieron comparar si el SNP rs12979860 en el IFN- $\lambda$ 3/4 que se asoció significativamente con la susceptibilidad al LES en pacientes taiwaneses, también estaba asociado con la presencia de LES y nefritis lúpica en individuos mexicanos, así como con la expresión de varios ISG en pacientes con LES. En total, genotiparon 439 pacientes con LES y 358 controles para rs12979860 mediante PCR en tiempo real y se construyeron gráficos de discriminación alélica. El análisis de casos y controles reveló que rs12979860 no se asoció con la susceptibilidad al LES (OR 1,18, IC del 95 % 0,97–1,45,  $p = 0,08$ ) ni con el riesgo de nefritis lúpica (OR 0,913, IC del 95 % 0,590–1,411,  $p = 0,682$ ). Esta diferencia en los resultados con la investigación de Chen et al, pudo explicarse por poder estadístico inadecuado debido al tamaño de muestra limitado y/o las diferencias raciales y étnicas (49).

Un nuevo estudio realizado por Oke et al. (50), donde participaron 97 pacientes con LES y 322 controles, midieron la actividad de la enfermedad SLEDAI y la medida de actividad del lupus sistémico (SLAM),

comparándolas con los niveles de IFN- $\alpha$ , IFN- $\lambda$ 1 e IFN- $\gamma$ . Concluyendo que todas las mediciones de IFN fueron más altas en los pacientes con LES. La actividad alta de IFN tipo I se correlacionó con los niveles de IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$  y se asoció con LES activo en la mayoría de los dominios: pérdida de peso, fatiga, fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, artritis, nefritis y manifestaciones hematológicas. Los subconjuntos específicos de LES se vincularon con la regulación positiva de diferentes subtipos de IFN circulantes: IFN- $\gamma$  alto para artritis, nefritis y anticuerpos anti-Ro e IFN- $\alpha$  alto para compromiso mucocutáneo y anticuerpos anti-Ro y anti-La. El IFN- $\lambda$ 1 alto aislado se asoció a anticuerpos antinucleosoma y LES menos grave; por lo que la afectación de diferentes órganos parece estar asociada a diferentes tipos de IFN. Se ha observado una mayor expresión de IFN- $\lambda$ 1 e IFN $\kappa$  en la piel de pacientes con Lupus cutáneo, y en nefritis por Lupus; las biopsias renales muestran una mayor expresión de genes inducibles por IFN- $\lambda$  y las CDp se acumulan en los glomérulos de pacientes con enfermedad activa (16). La asociación con la serositis podría deberse a la abundancia de IFN- $\lambda$  en las superficies epiteliales. Además, el aumento del IFN- $\lambda$  aumenta los niveles de

anti-dsDNA51, y disminuyen los niveles del complemento (52).

### >>> CONCLUSIÓN

En el LES la producción de IFN- $\lambda$ , promueve activación de células del sistema inmune, generando depósitos de inmunocomplejos, inflamación crónica tisular y autoanticuerpos.

En particular, los niveles séricos elevados de IFN- $\lambda$ 3 se correlacionan significativamente con una mayor actividad de la enfermedad, además parece ser factor de riesgo para producir nefritis lúpica. Se sugiere que IFN- $\lambda$ 3 podría servir como un biomarcador potencial para el monitoreo de la actividad de la enfermedad y predecir pronóstico en LES.

Se necesitan más investigaciones futuras para un mejor conocimiento de las vías de activación y las actividades superpuestas de los diferentes IFN.



**Swelab** Alfa Plus  
Sampler  
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



**exigo** H400  
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA

## >>> EDITOR RESPONSABLE

Dr. Zoilo Morel.

## >>> CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## >>> CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

VSOV: Idea y escritura del artículo AMN: Idea y escritura del artículo. CPJS: reclutamiento de bibliografía, escritura del manuscrito, ACEJ: Idea y escritura del artículo. LAER: Revisión de la bibliografía. Redacción de manuscrito versión inicial y revisión versión final. HOMA: Redacción de manuscrito versión inicial y revisión versión final. RPGL: Redacción de manuscrito versión inicial y revisión versión final. GMVA: Redacción de manuscrito versión inicial y revisión versión final. DAR: Revisión de la bibliografía y versión final de manuscrito. JRF: Revisión de la bibliografía y versión final de manuscrito. LCVJ: Revisión de la bibliografía y versión final de manuscrito.

## >>> FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

## >>> BIBLIOGRAFÍA

1. Chyuan IT, Tzeng HT, Chen JY. Signaling Pathways of Type I and Type III Interferons and Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*. 2019; 8(9):963. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8090963>.
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988; 14(1):1-14. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(21\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)00014-2).
3. Duarte-García A, Hocaoglu M, Osei-Onomah SA, Dabit JY, Giblon RE, Helmick CG, et al. Population-based incidence and time to classification of systemic lupus erythematosus by three different classification criteria: a Lupus Midwest Network (LUMEN) study. *Rheumatology*. 2022; 61(6):2424-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab879>.
4. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(9):515-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00608-9>.
5. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in San Francisco County, California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(10):1996-2005. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40205>.
6. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016; 25(7):727-34. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203316643189>.
7. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia de lupus eritematoso sistémico en Colombia: datos del registro nacional de salud 2012-2016. *Lupus*. 2019; 28(10):1273-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203319865791>.
8. Steiger S, Anders HJ. Interferon blockade in lupus: effects on

antiviral immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(7):415-6. DOI: [10.1038/s41581-022-00550-1](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00550-1).

9. Sim TM, Ong SJ, Mak A, Tay SH. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5):2505. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052505>.

10. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with auto-antibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2010; 159(3):281-91. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04047.x>.

11. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100(5):2610-5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0337679100>.

12. Goel RR, Wang X, O'Neil LJ, Nakabo S, Hasneen K, Gupta S, et al. Interferon lambda promotes immune dysregulation and tissue inflammation in TLR7-induced lupus. *Proc Natl Acad Sci*. 2020; 117(10):5409-19. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1917341117>.

13. Ank N, West H, Paludan SR. IFN-λ: Novel Antiviral Cytokines. *J Interferon Cytokine Res*. 2006; 26(6):373-9. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.373>.

14. Vilcek J. Novel interferons. *Nat Immunol*. 2003; 4(1):8-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni0103-8>.

15. Pestka S. The Interferons: 50 Years after Their Discovery, There Is Much More to Learn. *J Biol Chem*. 2007; 282(28):20047-51. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R700004200>.

16. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019; 6(1):e000270. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000270>.

17. Goel RR, Kotenko SV, Kaplan MJ. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(6):349-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00578-x>.

18. Amezcua-Guerra LM, Márquez-Velasco R, Chávez-Rueda AK, Castillo-Martínez D, Massó F, Páez A, et al. Type III Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: Association between Interferon λ3, Disease Activity, and Anti-Ro/SSA Antibodies. *JCR J Clin Rheumatol*. 2017; 23(7):368-75. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000565>.

19. Rodríguez-Carrio J, López P, Suárez A. Type I IFNs as biomarkers in rheumatoid arthritis: towards disease profiling and personalized medicine. *Clin Sci*. 2014; 128(8):449-64. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20140553>.

20. Lin JD, Feng N, Sen A, Balan M, Tseng HC, McElrath C, et al. Distinct Roles of Type I and Type III Interferons in Intestinal Immunity to Homologous and Heterologous Rotavirus Infections. *PLOS Pathog*. 2016; 12(4):e1005600. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005600>.

21. de Groen RA, Groothuisink ZMA, Liu BS, Boonstra A. IFN-λ is able to augment TLR-mediated activation and subsequent function of primary human B cells. *J Leukoc Biol*. 2015; 98(4):623-30. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.4HI0215-059RR>.

22. Abdelraouf FH, Ramadan MES, Abdulazim DO, AliGenena, Selim HM. Clinical significance of interferon lambda-3 (IFNλ3)/interleukin 28B (IL28B) in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol*. 2022; 44(2):121-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2021.04.001>.

23. Wang X, Goel RR, O'Neil LJ, Nakabo S, Hasneen K, Gupta S, et al. Interferon lambda promotes immune dysregulation and tissue inflammation in TLR7-induced lupus. *J Immunol*. 2020; 204(1 Supplement):219.13-219.13. DOI: [https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.1\\_Supplement.219.13](https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.1_Supplement.219.13).

24. Schoggins JW. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? *Annu Rev Virol*. 2019; 6(1):567-84. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015722>.

25. Sirobhusanam S, Lazar S, Kahlenberg JM. Interferons in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin*. 2021; 47(3):297-315. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.03.007>.

26. Kottenko SV, Durbin JE. Contribution of type III interferons to antiviral immunity: location, location, location. *J Biol Chem*. 2017;292(18):7295-303. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.771915>.
27. Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet*. 2013;45(2):164-71. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2521>.
28. Kottenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*. 2003;4(1):69-77. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni885>.
29. Juárez-Vicuña Y, Pérez-Ramos J, Adalid-Peralta L, Sánchez F, Martínez-Martínez LA, Ortiz-Segura M del C, et al. Interferon Lambda 3/4 (IFNL3/4) rs12979860 Polymorphisms Is Not Associated With Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus, Although It Regulates OASL Expression in Patients With SLE. *Front Genet*. 2021. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.647487>.
30. Zhang X, Brann TW, Zhou M, Yang J, Oguariri RM, Lidie KB, et al. Cutting Edge: Ku70 Is a Novel Cytosolic DNA Sensor That Induces Type III Rather Than Type I IFN. *J Immunol*. 2011;186(8):4541-5. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004274>.
31. Ye L, Schnepf D, Staeheli P. Interferon- $\lambda$  orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(10):614-25. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0201-4>.
32. Santer DM, Minty GES, Golec DP, Lu J, May J, Namdar A, et al. Differential expression of interferon-lambda receptor 1 splice variants determines the magnitude of the antiviral response induced by interferon-lambda 3 in human immune cells. *PLoS Pathog*. 2020;16(4):e1008515. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008515>.
33. Yin Z, Dai J, Deng J, Sheikh F, Natalia M, Shih T, et al. Type III IFNs are produced by and stimulate human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2012;189(6):2735-45. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200699>.
34. Li W, Deng C, Yang H, Wang G. The Regulatory T Cell in Active Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00159>. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00159>.
35. Morrow MP, Pankhong P, Laddy DJ, Schoenly KA, Yan J, Cisneros N, et al. Comparative ability of IL-12 and IL-28B to regulate Treg populations and enhance adaptive cellular immunity. *Blood*. 2009;113(23):5868-77. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-193672>.
36. Dai J, Megjugorac NJ, Gallagher GE, Yu RYL, Gallagher G. IFN- $\lambda$ 1 (IL-29) inhibits GATA3 expression and suppresses Th2 responses in human naive and memory T cells. *Blood*. 2009;113(23):5829-38. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195677>.
37. Domeier PP, Rahman ZSM. Regulation of B Cell Responses in SLE by Three Classes of Interferons. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10464. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910464>.
38. Rivera A. Interferon Lambda's New Role as Regulator of Neutrophil Function. *J Interferon Cytokine Res*. October 1, 2019;39(10):609-17. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0077>.
39. Broggi A, Tan Y, Granucci F, Zanoni I. IFN- $\lambda$  suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. *Nat Immunol*. October 2017;18(10):1084-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3831>.
40. Rosenberg BR, Freije CA, Imanaka N, Chen ST, Eitson JL, Caron R, et al. Genetic Variation at IFNL4 Influences Extrahepatic Interferon-Stimulated Gene Expression in Chronic HCV Patients. *J Infect Dis*. 2018;217(4):650-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix612>.
41. Rouzaut A, Garasa S, Teijeira Á, González I, Martínez-Forero I, Suarez N, et al. Dendritic cells adhere to and transmigrate across lymphatic endothelium in response to IFN- $\alpha$ . *Eur J Immunol*. 2010;40(11):3054-63. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201040615>.
42. Stegelmeier AA, Darzianiazizi M, Hanada K, Sharif S, Wootton SK, Bridle BW, et al. Type I Interferon-Mediated Regulation of Antiviral Capabilities of Neutrophils. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4726. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094726>.
43. Manivasagam S, Klein RS. Type III Interferons: Emerging Roles in Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:764062. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.764062>.
44. Duong FHT, Trincucci G, Boldanova T, Calabrese D, Campana B, Krol I, et al. IFN- $\lambda$  receptor 1 expression is induced in chronic hepatitis C and correlates with the IFN- $\lambda$ 3 genotype and with nonresponsiveness to IFN- $\alpha$  therapies. *J Exp Med*. 2014;211(5):857-68. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20131557>.
45. Benhammedi M, Mathé J, Dumont-Lagacé M, Kobayashi KS, Gaboury L, Brochu S, et al. IFN- $\lambda$  Enhances Constitutive Expression of MHC Class I Molecules on Thymic Epithelial Cells. *J Immunol*. 2020;205(5):1268-80. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000123>.
46. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238(1):91-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06220.x>.
47. Wang YF, Wei W, Tangtanatakul P, Zheng L, Lei Y, Lin Z, et al. Identification of Shared and Asian-Specific Loci for Systemic Lupus Erythematosus and Evidence for Roles of Type III Interferon Signaling and Lysosomal Function in the Disease: A Multi-Ancestral Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):840-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.42022>.
48. Drehmer MN, Castro GV, Pereira IA, de Souza IR, Löfgren SE. Interferon III-related IL28RA variant is associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and specific disease subphenotypes. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(1):49-55. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13995>.
49. Chen JY, Wang CM, Chen TD, Jan Wu YJ, Lin JC, Lu LY, et al. Interferon- $\lambda$ 3/4 genetic variants and interferon- $\lambda$ 3 serum levels are biomarkers of lupus nephritis and disease activity in Taiwanese. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):193. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1691-6>.
50. Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Eketjäll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1884-2>.
51. Aschman T, Schaffer S, Biniaris Georgallis SI, Triantafyllopoulou A, Staeheli P, Voll RE. Interferon Lambda Regulates Cellular and Humoral Immunity in Pristane-Induced Lupus. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11747. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222111747>.
52. Ramaswamy M, Tummala R, Streicher K, Nogueira da Costa A, Brohawn PZ. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11286. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222011286>.

# FORMACIÓN DE POSGRADO

## >>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

### Bioquímica y biología molecular

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/bioquimica-s/>

### Laboratorio clínico I: Q. Clínica, Hematología y Uroanálisis

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/laboratorio-clinico-i-q-clinica-hematologia-y-uroanalisis/>

### Bioquímica I (Estructural)

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web:

[https://www.udemy.com/course/curso\\_de\\_bioquimica\\_i/](https://www.udemy.com/course/curso_de_bioquimica_i/)

### Laboratorio clínico II: Análisis especiales (Endocrinología)

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/laboratorio-clinico-ii-analisis-especiales-endocrinologia/>

### Explorando la Biotecnología y la Biología Sintética a través

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/explorando-la-biotecnologia-y-la-biologia-sintetica-a-traves/>

### Aprende Genética

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/aprende-genetica/>

### Microbiología para no microbiólogos

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/microbiologia-para-no-microbiologos/>

### Curso básico de control de calidad en el Laboratorio clínico

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/curso-basico-de-control-de-calidad/>

### Introducción a los Ensayos Clínicos

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/introduccion-a-los-ensayos-clinicos/>

### Estadística para ciencias de la salud

Inscripción: permanente

Organiza: UDEMY

Web: <https://www.udemy.com/course/estadistica-para-ciencias-de-la-salud/>

### Curso asesor genético

Modalidad: a distancia

Organiza Fundación Química Argentina

Web:

<https://fundacionquimica.org.ar/cursos/cursos/asesor-genetico/>

### El laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Modalidad: a distancia

Organiza SAEGRE (Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva)

Mail: [congresosaegre@gmail.com](mailto:congresosaegre@gmail.com)

Web:

[http://saegre.org.ar/curso\\_online\\_laboratorio.asp](http://saegre.org.ar/curso_online_laboratorio.asp)

**Introducción a la Bioética y a los Comités de Ética**

Duración: Abril a julio de 2025.

Dictado: miércoles 18 hs. (GMT-3, Buenos Aires)

Plataforma: Zoom

Web: <https://www.flacso.org.ar/formacion/cursos/>**Seminario Intensivo de Ética de la Investigación**

Duración: Abril/Mayo (A CONFIRMAR)

Plataforma: Zoom

Web: <https://www.flacso.org.ar/formacion/cursos/>**PRESENCIALES NACIONALES****>>> CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, ÁREA BACTERIOLOGÍA CLÍNICA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, ÁREA CITOLOGÍA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, ÁREA ENDOCRINOLOGÍA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, ÁREA HEMATOLOGÍA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, ÁREA PARASITOLOGÍA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, ÁREA QUÍMICA CLÍNICA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA, ÁREA BIOQUÍMICO FARMACÉUTICA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN GESTIÓN EN EL LABORATORIO CLÍNICO**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)Web: [www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es](http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es)**DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES ÁREA FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

Organiza: UBA Universidad de Buenos Aires

Info: [posgrado@ffyb.uba.ar](mailto:posgrado@ffyb.uba.ar)

Web:

<http://www.ffyb.uba.ar/POSGRADO/bienvenidos-a-la-secretaria-deposgrado?es>**MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Fecha: Abril 2025

CABA, Argentina

Organiza Hospital Universitario Italiano de Buenos Aires

[maestriasydoctorados@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maestriasydoctorados@hospitalitaliano.org.ar)<https://maestrias.hospitalitaliano.edu.ar/investigacion-clinica>

&gt;&gt;&gt;

**INTERNACIONALES****EUROMEDLAB 2025**

Fecha: del 18 al 22 de mayo

Lugar: Bruselas, Bélgica

Web: <https://www.euromedlab2025brussels.org/>

# 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

## >>> Bernardo Lew

info@bernardolew.com.ar  
0291 450 0715  
+54 9 291 575 8330  
https://www.bernardolew.com.ar

## >>> BIOARS S.A.

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

## >>> Biocientífica S.A.

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

## >>> Bg Analizadores S.A

**Casa Central**  
Aráoz 86 | CABA  
C1414DPB | Argentina  
Tel.: +54 11 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
www.bganalizadores.com.ar  
www.linkedin.com/in/bg-analizadores-sa-  
www.instagram.com/bganalizadores/

## Neuquén

Santa Cruz 1529 | Neuquén  
Oficina Comercial Bahía Blanca  
1 de Marzo 993 PB A | Bahía Blanca  
Tel.: +54 299 447 1385 / +54 299 448 7289  
bganqn@bganalizadores.com.ar

## Bahía Blanca

San Luis 63 | Bahía Blanca | 8000 | Argentina  
Tel.: +54 9 291 441 9072  
bgabb@bganalizadores.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

## >>> Coya Sistemas SRL

Tel: (+54 0342) 455-1286 / 456-4842 / 417-2692  
Iturraspe 2246, Santa Fe  
Email: info@coyasistemas.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  
 Whatsapp: +54 911 3134 8486  
 etcventa@etcint.com.ar  
 www.etcint.com.ar

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

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

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

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

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

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

**>>> JS Medicina Electrónica SRL**

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

**>>> IACA LABORATORIOS**

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

**>>> I.B INSTRUMENTAL BIOQUÍMICO S.A**

Venezuela 3755, Villa Martelli  
 B1603BTM - Buenos Aires, Argentina  
 www.instrumental-b.com.ar

**>>> Laboratorio de Medicina**

Olaya 1644 (1414)  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 Tel: 47087400 - Wpp: 1132647777  
 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 Autónoma de Buenos Aires  
 Tel/fax: (54 11) 4858 0636  
 info@montebio.com.ar  
 www.montebio.com.ar

**>>> Stambouliau Laboratorio**

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

**>>> Wiener lab**

Casa Central: Riobamba 2944  
 Rosario-Argentina  
 Tel: 543414329191  
 Web: wiener-lab.com.ar  
 servicioalcliente@wiener-lab.com

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

### Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics  
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

Bg Analizadores

### 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.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.  
Laboratorios Bacon S.A.I.C.  
Montebio S.R.L.  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL  
Bg Analizadores

### Birología

B.G Analizadores S.A

### Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Biocientífica S.A

### Clínica General

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
JS Medicina Electrónica SRL  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Cromoion SRL  
Biocientífica S.A  
Bg Analizadores

### Cultivo Celular

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

### Endocrinología

AADEE S.A.  
Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.  
Biodiagnóstico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
Laboratorios Bacon S.A.I.C.  
Montebio S.R.L.

ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Cromoion SRL  
Bg Analizadores

### 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  
BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
ETC Internacional S.A.  
Gematec S.R.L.  
Instrumental Bioquímico S.A.  
Montebio S.R.L.  
ONYVA SRL  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.

Bg Analizadores

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

### Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
Siemens Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL

**Micología**

Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
Biodiagnostico S.A.

**Parasitología**

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  
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 Healthcare  
Tecnolab s.a.  
Cromoion SRL

**Bg Analizadores**

>>> 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**

BIOARS S.A.  
Laboratorios Bacon  
Roche Diagnostics Argentina  
Bg Analizadores

I.B Instrumental Bioquímico S.A

**Autoanalizadores**

Abbott Laboratories Argentina S.A.  
Abbott Rapid Diagnostics  
BIOARS S.A.  
Biocientífica S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
B.G Analizadores S.A  
JS Medicina Electrónica SRL  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare  
Bg Analizadores

**Balanzas**

ETC Internacional S.A.

**Centrífugas**

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

**Bg Analizadores****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.  
B.G Analizadores S.A  
Gematec S.R.L.  
JS Medicina Electrónica SRL  
Montebio S.R.L.  
Roche Diagnostics Argentina  
Siemens Healthcare

**Insumos para Laboratorios**

AADEE S.A.  
Becton Dickinson Argentina S.R.L.  
BIOARS S.A.  
Biodiagnostico S.A.  
Diagnos Med S.R.L.  
ETC Internacional S.A.  
Gematec S.R.L.  
I.B Instrumental Bioquímico S.A  
Montebio S.R.L.  
Avan Tecnologías IVD

**Laboratorio receptor de derivaciones**

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina  
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Bg Analizadores

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)

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

**Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología**

**MANLAB**

**Meganalizar**

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

**Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología**

**IACA LABORATORIOS**

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

**MANLAB**

**Meganalizar**

**Stamboulia Laborator**  
(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)

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

**Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica**

**MANLAB**  
(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

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

**Luminiscencia**

**Biodiagnostico S.A.**

**Diagnos Med S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Material Descartable**

**Becton Dickinson Argentina S.R.L.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Material de Vidrio**

**Montebio S.R.L.**

**Material para Electroforesis**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Tecnolab s.a.**

**Biocientífica S.A**

**Bg Analizadores**

**MEIA**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Micropipetas**

**B.G Analizadores S.A**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Tecnolab s.a.**

**Genómica - Microarrays**

**Biocientífica S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Quimioluminiscencia**

**Biodiagnostico S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Tecnolab s.a.**

**Reactivos**

**AADEE S.A.**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**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.**

**I.B Instrumental Bioquímico S.A**

**Roche Diagnostics Argentina**

**Siemens Healthcare**

**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.**

**Bg Analizadores**

**I.B Instrumental Bioquímico S.A**

**Software**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**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**

**Coya Sistemas S.R.L**

**Test Rápidos**

**Abbott Laboratories Argentina S.A.**

**Abbott Rapid Diagnostics**

**B.G. Analizadores S.A**

**BIOARS S.A.**

**Biodiagnostico S.A.**

**ETC Internacional S.A.**

**Montebio S.R.L.**

**Siemens Healthcare**

**Cromoion SRL**

**Biocientífica S.A**

# ¡Tu camino hacia el éxito!



**Compromiso con el cliente**

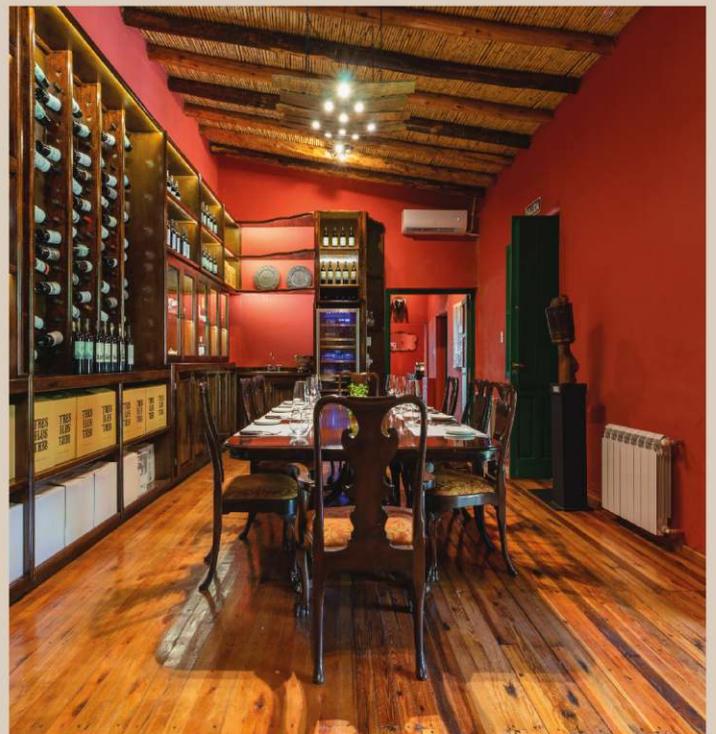


**Plataforma de Experiencia Comprobada**





# Visitá Mendoza y enamorate de Bermellón



[www.bermellon.ar](http://www.bermellon.ar)  
[@bermelloncasadevinos](https://www.instagram.com/bermelloncasadevinos)

**CASA  
BERMELLÓN**

Cobos 4397, Perdriel, Lujan de Cuyo, Mendoza

Reservas  
+54 9 261 750 2500