



Evaluación del ADN circulante tumoral en cáncer de mama

Empleo de gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardíaca en Atención Primaria.
Estudio retrospectivo de su uso en vida real.

Proteómica aplicada al estudio de la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica

Efecto de las estatinas en los niveles de lipoproteína(a) de adultos: una revisión sistemática

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[®] ¹⁰
 ELEVA 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@revistabioanálisis.com
 Directora de Marketing: Elda Bordin | mkt@revistabioanálisis.com
 Directora de Contenidos: Dra. Paola Boarelli | contenidos@revistabioanálisis.com

>>> Editorial

Bienvenidos a una nueva edición de revista Bioanálisis.

Octubre nos recuerda el compromiso con la detección y el abordaje integral del cáncer de mama. Por ello, este número abre con un análisis de ADN tumoral circulante, una herramienta prometedora para diagnóstico, pronóstico y terapias personalizadas.

Además, un interesante estudio sobre el uso de gliflozinas en insuficiencia cardíaca que aporta claves sobre su incorporación, hoy tan frecuente.

Una investigación sobre la proteómica aplicada a la calcificación vascular en enfermedad renal crónica nos ofrece nuevas perspectivas para la identificación de biomarcadores.

Cierran este número una revisión sistemática sobre estatinas y lipoproteína(a), que replantea certezas sobre riesgo cardiovascular, y en nuestro caso clínico del mes un reporte sobre absceso hepático invasivo producido por *Klebsiella pneumoniae*, recordatorio de la importancia de reconocer entidades emergentes.

Cada artículo refleja la fuerza de la investigación en salud como motor de cambio. Los invitamos a seguir construyendo juntos conocimiento.

Hasta nuestro próximo encuentro.

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



Evaluación del ADN circulante tumoral en cáncer de mama

Pág. 8.

>> **Pág 56. Síndrome de Absceso Hepático Inasivo por Klebsiella Pneumoniae: Presentación de un Caso**

Formación de Posgrado. Pág 64 <<
BioAgenda // Empresas. Pág 66 <<

Empleo de gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardíaca en Atención Primaria. Estudio retrospectivo de su uso en vida real

Pág. 24.



Proteómica aplicada al estudio de la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica

Pág 38.

Efecto de las estatinas en los niveles de lipoproteína(a) de adultos: una revisión sistemática

Pág 48.



RESPALDADO POR



Los *biomarcadores plasmáticos* han revolucionado el diagnóstico de la enfermedad de *Alzheimer*

Ofrecen una alternativa menos invasiva y más accesible que la punción lumbar.

www.manlab.com.ar



MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico



Evaluación del ADN circulante tumoral en cáncer de mama

>>> Este informe profundiza en el uso del ADN tumoral circulante para monitorear el cáncer de mama, explorando cómo pueden revelar detalles sobre la evolución del tumor, la respuesta al tratamiento y la presencia de enfermedad mínima residual.

>>> AUTORES

Carlos A. Castañeda ^{1,a;2,c}, Miluska Castillo ^{2,d}, Ximena Quiroz-Gil ^{1,b,e}, Alexandra Granda-Oblitas ^{3,c,e}, Javier Enciso ^{1,f}

1 Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

2 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

3 Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

a Profesor

b Estudiante

c Oncólogo clínico, Doctor en Medicina.

d Químico farmacéutico.

e Médico cirujano.

f Veterinario, Maestro en Ciencias Veterinarias.

Correspondencia: ccastaneda@gecoperu.org

Fuente: *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 59-70. DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v36i1.5441>

>>> RESUMEN

El ADN circulante tumoral (ADNct) evalúa componentes celulares de las neoplasias a través del

plasma. El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y el estudio del ADNct permite obtener información de la neoplasia de forma mínimamente invasiva. Los pacientes con CM tienen niveles más altos de ADNct que los sujetos sin diagnóstico de cáncer. La detección y los niveles altos de ADNct son más frecuentes en los pacientes con enfermedad metastásica con mayor volumen tumoral y con enfermedad agresiva, como el fenotipo triple negativo y HER2+. El ADNct permite seleccionar el tratamiento dirigido adecuado en la enfermedad metastásica. En el CM temprano, la eliminación del ADNct durante la quimioterapia neoadyuvante se ha asociado con tasas más altas de respuesta patológica completa y una sobrevida prolongada; además, predice la recaída con varios meses de antelación.

Palabras clave: ADN, neoplasias de la mama, sobrevida, pronóstico.

>>> INTRODUCCIÓN

Las biopsias líquidas obtenidas de sangre periférica y otros fluidos corporales permiten evaluar el

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

material originado de tumores y examinar biomarcadores circulantes como Células Tumoraes Circulantes (CTC), ADN circulante tumoral (ADNct), ARN libre de células, microARN, exosomas, vesículas extracelulares y genes metilados. (1)

El ADN circulante se encuentra en estado fragmentado en el componente sanguíneo libre de células (ADNlc). La utilidad más exitosa de esta investigación ha sido la detección de ADN fetal en la circulación de las mujeres embarazadas, y así descubrir cambios fetales en la línea germinal semanas después de la concepción, incluyendo mutaciones puntuales y aneuploidía (2). Los niveles de ADNlc aumentan cuando existen altos niveles de lesión celular o necrosis y son mucho más altos en pacientes con cáncer que en individuos saludables (1). El ADNct representa una fracción del ADNlc y puede ser generado por necrosis producida por la infiltración tumoral por fagocitos, apoptosis o liberación activa de las células tumorales. La apoptosis es el fenómeno más común que lo genera y por ello su longitud usual es de 140 a 180 pb. Este proceso produce la liberación pasiva de ADNct en el torrente sanguíneo que depende de la ubicación, tamaño y vascularización del tumor (3). El ADNct tiene una vida media de aproximadamente sólo 2 horas, lo que permite evaluar la respuesta tumoral en forma temprana. Varios estudios de investigación han demostrado que la detección y los niveles de ADNct puede ser un marcador sustituto de la carga tumoral y que la variación en sus niveles se corresponde con la evolución clínica. (4,5)

La detección de ADNct requiere superar tres dificultades: la discriminación de ADNct del ADNlc normales y de la hematopoyesis clonal de significado incierto que son mutaciones en las células progenitoras hematopoyéticas (CHIPS de sus siglas en inglés); la presencia de niveles extremadamente bajos de ADNct (hasta el 1,0% del total ADNlc) y la cuantificación precisa del número de fragmentos mutantes en una muestra. (6)

La discriminación entre ADNct y ADNlc normal se logra al identificar las mutaciones que sólo están en el ADN del tumor. Estas mutaciones somáticas comúnmente son sustituciones individuales de pares de bases. Los métodos más comúnmente utilizados para detectar ADNct son la tecnología basada en secuenciamiento de siguiente generación (NGS) (7–9) y aquella basada en reacción en cadena de polimerasa (PCR). Dentro de la metodología de PCR se incluyen la PCR de tipo gota digital (ddPCR) y la técnica con perlas, emulsión, amplificación y magnetismo (BEAMing). La mutación se informa comúnmente como la fracción (o frecuencia) de alelos variantes para un locus (VAF del término en inglés). El límite de VAF tumoral a partir del cual se puede detectar una alteración es el límite de detección (LoD) de la prueba seleccionada (10–14). El análisis de ADNct se puede

realizar a través de dos procesos potenciales. El primero requiere la identificación de una mutación específica en el tejido tumoral para buscarla y cuantificar el nivel de ADNct en un momento determinado, siendo Signatera™ una prueba comercial disponible que evalúa el tejido tumoral y selecciona las 16 variantes clonales somáticas más relevantes que se utilizan para encontrar ADNct mediante secuenciación de nueva generación (NGS) basada en amplicones en el contexto de la detección de enfermedad residual molecular (ERM) (4,5). El enfoque alternativo es evaluar ADNlc para las mutaciones de interés en forma ciega sin evaluar el tejido tumoral. Esta estrategia incluye pruebas comerciales como FoundationOne Liquid CDx, que evalúa más de 300 genes, incluidas las mutaciones de PIK3CA, mediante NGS de hibridación/captura (15), y Guardant360® CDx, que evalúa más de 70 genes, incluidas las mutaciones puntuales en ESR1 (16), ambas pruebas cuentan con aprobación de la FDA para enfermedad avanzada (7–9). Además, pruebas como GuardantINFINITY™ demuestran que la adición del análisis de patrones de metilación a las mutaciones somáticas mejora la sensibilidad en la detección de enfermedad residual molecular sin necesidad de analizar el primario. (17)

El CM es el más común y la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres, y se clasifica según el estado de los receptores hormonales (RH) y HER2 en los siguientes subtipos: Luminal (RH positivo- HER2 positivo y RH positivo-HER2 negativo), HER2 enriquecido (RH negativo-HER2 positivo), y triple- negativo (TNBC de las siglas en inglés, RH negativo- HER2 negativo). (14)

El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios más relevantes que han evaluado el papel del ADNct en los diversos subtipos de CM, primero como un biomarcador temprano de respuesta al tratamiento y supervivencia, y posteriormente como un biomarcador para la selección de tratamientos en el cáncer avanzado. Finalmente, se evaluará el papel del ADNct en la evaluación del riesgo de recurrencia en el CM en etapas tempranas. La información se presenta en forma ordenada por área del conocimiento generado e indicando los resultados relacionados a ADNct que se obtuvieron en cada estudio.

METODOLOGÍA



Se realizó una búsqueda sistemática para identificar todos los registros elegibles; se revisaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO hasta diciembre de 2024. Además, para obtener la información más reciente se recuperaron resúmenes de las principales conferencias en cáncer de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), el Simposio sobre Cáncer de Mama de San Antonio (SABCS), y la Asociación Americana

para la Investigación del Cáncer (AACR) desde enero de 2023 hasta diciembre de 2024. Se incluyeron solo artículos redactados en inglés o español, y que pertenecían a las categorías de estudios descriptivos retrospectivos, prospectivos o ensayos clínicos. La búsqueda de literatura fue realizada por dos investigadores. Se identificaron los artículos relacionados con ADNct (y biopsia líquida) en pacientes con CM utilizando los términos MeSH "Circulating Tumor DNA", "DNA, Neoplasm", "Prognosis", "Survival Analysis". Adicionalmente se incluyeron artículos originales referenciados en los artículos encontrados que tenían información relevante pero publicado previamente a los años incluidos en la búsqueda.

Luego de la filtración en las bases de datos, se obtuvo un total de 298 estudios: 111 en PubMed/MEDLINE, 156 en Scopus y 31 de conferencias internacionales. Se descartaron los estudios que no cumplían con los criterios de selección y aquellos que se encontraban duplicados en más de una base de datos. Finalmente, se incluyeron 39 artículos (17 en PubMed, 14 en Scopus y un estudio referenciado) y siete resúmenes (cuatro de AACR, dos de ASCO y uno de SABCS).

Valor pronóstico de ADNct en cáncer de mama metastásico: series clínicas

Las mutaciones más frecuentes encontradas en tejido tumoral y en plasma en pacientes con CM incluyen las que ocurren en los genes TP53 y PIK3CA, así como amplificaciones en ERBB2 y EGFR. En el año 2016, Liang DH et al. (4), evaluaron tejido tumoral y plasma a través de NGS en 100 pacientes con CM avanzado y encontraron un buen nivel de correlación entre el tejido tumoral y el ADNct para distintas mutaciones como variantes de nucleótido único (SNV de las siglas en inglés) y un moderado nivel de correlación para la amplificación de ERBB2 con un nivel kappa de Cohen de 0,77. Además, encontraron que los cambios en VAF de TP53 y PIK3CA se relacionan directamente con la respuesta tumoral. Finalmente, la presencia de mutación en TP53 ($p < 0,001$) y los niveles altos de PIK3CA ($p = 0,010$) se asociaron con una menor supervivencia libre de progresión (SLP).

Dos análisis detallados de la concordancia de alteraciones genómicas en ADNct y tejido tumoral de 45 y 41 pacientes con CM evaluado con NGS describen que el

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



#ADNdelInnovación

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 escanéa acá:

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

¡Seguinos!   



tejido tumoral tiene más del doble de alteraciones que el ADNct y que los casos con altas VAF en ADNct tuvieron la mejor concordancia con el tejido. (5,13)

El estudio AURORA (NCT02102165) compara el perfilamiento genómico del tumor primario de mama y de la metástasis, así como en ADNct. Un reporte inicial que incluyó 99 pacientes con muestra de plasma encontró al menos una mutación en ADNct en el 60% de los casos y esta se asoció con la frecuencia de variante alélica en el tejido tumoral. Adicionalmente se identificó una alteración con blanco terapéutico de eficacia demostrada (TIER I-II) (PIK3CA, ESR1, AKT1 y ERB2) en el ADNct y no en los tejidos tumorales en el 11% de los casos. (18)

Una serie retrospectiva con un mayor número de pacientes con CM metastásico (n= 255) encontró ADNct en el 89% de las pacientes a través de la prueba de NGS Guardant360. Encontró alta concordancia entre la lesión tumoral y el plasma (entre el 79 y 91%). La detección de mutaciones en ESR1 se asoció al uso previo de inhibidores de aromatasa (IA) ($p < 0,001$). La mayoría de las mutaciones en ERBB2 fueron amplificaciones y se concentraron en el grupo de pacientes HER2 positivo; mientras que los otros tipos de mutación ERBB2 se presentaron en el grupo Luminal HER2-. La VAF y el número de alteraciones detectadas se asociaron significativamente con el número de lugares metastásicos ($p < 0,001$). Los pacientes con tumores TNBC tuvieron las VAF más altas ($p < 0,05$). (19)

Algunos estudios han evaluado específicamente la detección del gen ESR1 en ADNct debido a ser un blanco terapéutico de diferentes agentes. (20)

Urso L et al. (21), evaluaron 43 tumores metastásicos RH+ HER2- en que se tomó muestras pareadas de la lesión tumoral metastásica y del plasma (con ddPCR) al momento de la progresión. Encontraron la mutación ESR1 en 6 de las lesiones metastásicas y en 4 de estos casos se detectó también en ADNct, adicionalmente se logró obtener la mutación en ADNct de 3 casos sin la mutación en la lesión tumoral. La concordancia entre tejido tumoral y plasma fue de 91%.

Finalmente, Gerratana L et al. (22), evaluaron la asociación entre la mutación ESR1 y otras mutaciones a través de NGS en ADNct en una serie de 703 pacientes con CM metastásico luminal. Ellos encontraron que la mutación ESR1 537 se asoció a SNV en vías de RE y RAF, así como con variantes en número de copias (CNV de las siglas en inglés) en la vía MYC y a metástasis óseas, mientras que mutación en ESR1 538 se asoció con SNV en vía del ciclo celular y metástasis hepáticas. Asimismo, mutaciones en PIK3CA 1047 y 542 se asociaron con metástasis óseas y con CNV en la vía de PI3K.

En nuestro país se ha realizado el análisis de ADNct a través de Droplet PCR en plasma de 183 pacientes evaluados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se detectó la presencia de mutaciones en PIK3CA en ADNct en 35% de los casos y esta se asoció a niveles bajos de linfocitos intratumorales, tuvo tendencia a asociarse con estadios clínicos avanzados ($p = 0,090$) y con altas tasas de recurrencia ($p = 0,053$) en casos no metastásicos. Se encontró también que el número de copias y la fracción alélica fue mayor en los casos con recaída. (23)

Adicionalmente en un subgrupo de 24 tumores TNBC se determinó en simultaneo la presencia de CTC a través del análisis de genes y se encontró que la co-presencia de ADNct (29%) y CTC+ se asoció con un peor pronóstico (24). Estos trabajos indican la factibilidad de realizar detección de ADNct en nuestro país y la utilidad que pueden tener en el manejo de los pacientes. (23)

Valor pronóstico de ADNct en cáncer de mama metastásico: ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que evalúan inhibidores de ciclinas asociados con la terapia hormonal incluyeron la recolección y almacenamiento de muestras de plasma para análisis posterior de ADNct. Estos estudios coinciden en que el estudio del ADNct predice el pronóstico de las pacientes, a continuación, se describen las peculiaridades de estos. El ensayo PALOMA-3 es un ensayo clínico fase III que encontró que agregar palbociclib a fulvestrant incrementó la supervivencia libre de progresión (SLP) en CM Avanzado Luminal HER2-pretreatado con terapia anti hormonal. El estudio de ADNct mediante NGS en plasma tomado previo al inicio del tratamiento en 459 de estos pacientes encontró que una $VAF \geq 10\%$ de ADNct (38,9%) se asoció a una menor SLP en el análisis univariado ($p = 0,004$) y en el multivariado ($p < 0,001$) (25). La reducción en los niveles de PIK3CA analizado a través de ddPCR en ADNct en los primeros 15 días predijo una mayor SLP en los pacientes que recibieron fulvestrant y palbociclib ($p = 0,001$). (26)

Pascual J et al. (27) evaluaron ADNct en forma seriada en 201 pacientes con CM avanzado Luminal HER2- que ingresaron al ensayo PEARL, y no encontraron diferencias en SLP entre la combinación palbociclib y fulvestrant versus capecitabina. Se detectó ADNct a través de NGS en el 73% de muestras basales, y confirmó que este se asocia a una menor SLP (mediana de 7,23 meses vs. 14,75; $p < 0,01$) y global (SG) (mediana de 23,26 meses vs. no alcanzada; $p < 0,01$). La detección de la mutación TP53 se asoció a una menor SLP. La negativización temprana de ADNct se asoció a una mayor SLP.

Arpino G et al. (7) evaluaron ADNct a través de

Diestro

Analizadores de Electrolitos

Na⁺K⁺Cl⁻Ca⁺⁺Li⁺

pH

Ca⁺⁺@
pH7.40

La elección de hoy que lo acompañará en el futuro.

Consulte planes de pago



@diestro.ar



info@diestroweb.com



+ 54 9 11 6503 5209



diestroweb.com



NGS en muestras seriadas de plasma de 287 mujeres postmenopáusicas con CM avanzado Luminal HER2-incluidas en el ensayo BioaltaLEE con ribociclib- letrozole como terapia inicial. Encontraron ADNct en las muestras basales en 43% y apareció recién en muestras posteriores en otros 22,7% de los pacientes. Su presencia nuevamente se asoció a una menor SLP, mientras que los casos con negativización rápida de ADNct se asociaron con mayor supervivencia.

Un análisis reciente evaluó más de 550 genes en ADNct en muestras seriadas de plasma de pacientes incluidos en los ensayos clínicos MONALEESA-2, -3 y -7 que demostraron la eficacia de agregar ribociclib al manejo hormonal en CM avanzado Luminal HER2- (n=1674) y detectó ADNct con VAF \geq 1% en 62% de las muestras basales, lo cual se asoció a menor SLP. Encontraron que las alteraciones basales en ERBB2, FAT3, FRS2, MDM2, SFRP1 y ZNF217 identificaron los casos que se benefician de ribociclib y con pobre pronóstico con el placebo. Las alteraciones en ANO1 (14%), CDKN2 (3%) y RB1 (3%) se asociaron a resistencia a ribociclib. Los pacientes con alteraciones en ESR1, BRCA1 y NF1 también obtuvieron beneficio del uso de ribociclib (28). El análisis de las muestras seriadas encontró un incremento en las alteraciones en RB1 y SPEN en las muestras al momento de la progresión vs el estudio inicial en el brazo de ribociclib. Se encontró un acumulo en alteraciones de ESR1 (30,9% vs 8,8%), RB1 (10% vs 1,6%), SPEN (8% vs 3,6%), TPR, PCDH15, y FGFR2 en las muestras a la progresión en comparación con las basales en el brazo de ribociclib. Aunque el acumulo para ESR1 fue mayor en el grupo placebo (32,5% vs 6,6%). (29)

El estudio de ADNct a través de la prueba Guardant360 en muestras de plasma seriadas de pacientes incluidos en MONARCH-3 y NextMONARCH-1 que demostraron beneficio del uso de abemaciclib asociado o no con un IA en CM avanzado Luminal HER2-, detectan ADNct en 81% y 90% de las muestras iniciales. Los pacientes que recibieron abemaciclib desarrollaron más alteraciones en RB1 (5-9%), MYC (5-9%) y AR (5%) a la progresión y menos mutaciones en ESR1 que los pacientes que recibieron placebo (9). En forma similar, el análisis de la información del ensayo MONARCH-2, encontró que la presencia (utilizando ddPCR) de mutaciones en ESR-1 (59,3%) y PIK3CA (43,8%) en plasma no alteran la sensibilidad a abemaciclib. (30)

Algunas series también muestran la utilidad del monitoreo de ADNct en tumores HER2+. Guan X et al. (31) describieron una serie de 105 pacientes (31 en seguimiento) con CM avanzado y encontraron que el 77% de los 57 casos HER2+ presentaron amplificación en plasma (con un umbral de \geq 2,22) mediante NGS. Se

observó que una amplificación de alto nivel (con un umbral de \geq 4) en el número de copias de ERBB2 en plasma se asoció con una mayor respuesta a la terapia anti-HER2, y la persistencia de la amplificación a las 6 semanas de terapia predijo una menor SLP. De manera similar, Jacobs SA et al. (32), encontraron mayor supervivencia con la amplificación basal de ERBB2 (con un umbral de \geq 2,14) determinada mediante el ensayo Guardant360 y una menor supervivencia con la persistencia de la amplificación de ADNct durante el tratamiento de rescate con TDM1-Neratinib en 42 pacientes con CM metastásico previamente tratados con trastuzumab y pertuzumab.

Ma CX et al. (33) evaluaron 16 pacientes con CM avanzado con mutaciones en ERBB2 distintas a la amplificación (la más frecuente fue L755S) en tejido tumoral que recibieron neratinib y obtuvieron beneficio clínico en 31%. Adicionalmente, se detectó la misma mutación en el plasma de 11/14 casos a través de la prueba Guardant360 y se encontró una concordancia del 93,5% con el tejido tumoral y la reducción en la frecuencia alélica de ADNct durante el tratamiento (e incremento durante progresión).

Rol de ADNct para seleccionar el tratamiento en cáncer de mama metastásico

Ensayos clínicos más recientes incluyen ADNct para seleccionar los pacientes que ingresarán a randomización o aleatorización y así definir el beneficio de terapias en subgrupos identificados a través de ADNct.

En el estudio SOLAR-1 se encontró incremento en la SLP y de la SG al agregar alpelisib a fulvestrant en 341 pacientes con CM avanzado Luminal HER2-, que progresaron a IA y tenían mutaciones en PIK3CA detectadas en el tumor primario. El beneficio en la SLP se mantuvo en los pacientes con presencia de la mutación en ADNct evaluado por NGS, así como en los que se logró encontrar la mutación por ddPCR (n=88 de 168) (HR= 0,44). El beneficio también se encontró en la SG en aquellos pacientes con presencia de ADNct (HR= 0,72) (34). Esto llevó a que la FDA aprobara la prueba FoundationOne Liquid CDx en octubre de 2020 para identificar pacientes con CM HR positivo y HER2 negativo que presentan mutaciones en PIK3CA (35).

Un análisis similar se realizó en el ensayo BYLieve que evaluó la combinación de alpelisib con fulvestrant (Cohorte A) o IA (Cohorte B) en pacientes con CM avanzado Luminal HER2- y mutación para PIK3CA que había recibido inhibidores CDK4/6 con el agente hormonal contrario. Se corroboró las mutaciones en PIK3CA en todas las muestras de plasma (ADNct),

mientras que la mutación ESR1 se detectó en el 26% de las muestras. La mutación ESR1 se asoció a una menor SLP en la cohorte B (que utilizó IA) mas no en la cohorte A (36). Encuentran también una relación entre baja VAF de ADNct y sobrevida. (37)

El ensayo de fase 3 INAVO120 demostró que la adición de inavolisib (un inhibidor selectivo de la isoforma alfa de la subunidad p110) a palbociclib y fulvestrant en CM luminal avanzado con mutación en PIK3CA, que progresó tras IA, mejora la supervivencia libre de progresión (PFS) (15 meses vs 7,3 meses, $p < 0,001$) y la tasa de respuesta objetiva (58,4% vs 25%). La mayoría de las determinaciones de mutación en PIK3CA se realizaron en ADNct (38), lo que llevó a que la FDA aprobara FoundationOne Liquid CDx en octubre de 2024 para identificar pacientes con CM HR positivo y HER2 negativo con mutaciones en PIK3CA. (39)

Recientemente, el ensayo de fase 3 CAPitello-291 demostró que la adición de capivasertib (un inhibidor pan-AKT) a fulvestrant mejora la SLP en CM avanzado HR+ HER2- con alteraciones en la vía AKT (PIK3CA, AKT1 o PTEN) que progresaron tras tratamiento con IA con o sin inhibidores de ciclinas. Aunque el ensayo evaluó el estado de la vía en muestras de tejido utilizando FoundationOne CDx, una presentación de póster en la Reunión Anual de ASCO 2024 describió que el estado de la vía AKT evaluado con FoundationOneLiquidCDx basado en sangre mostró una alta concordancia en casos con una fracción tumoral de ADNct $\geq 1\%$. (40)

La utilidad de fulvestrant en tumores luminales con mutación de ESR1 en ADNct ha sido evaluado en muestras de plasma de pacientes ingresados a los ensayos clínicos fase III EFACT y SoFEA. Se incluyeron pacientes con CM metastásico RH+ que han progresado a IA no esteroideos y fueron randomizadas a fulvestrant 250 mg versus exemestane. Encuentran mutación de ESR1 a través de ddPCR en 30% y en este grupo la SLP fue superior para fulvestrant que para exemestane (3,9 versus 2,4 meses, $p = 0,01$) sin diferencia en el grupo sin mutaciones ($p = 0,69$). (41)

Recientemente, el ensayo PADA-1 ($n = 1\ 017$) fue diseñado para evaluar si la detección de mutación en ESR1 en ADNct puede seleccionar pacientes con CM Luminal HER2- que reciben IA asociado con palbociclib se beneficien de cambiar a fulvestrant. Las pacientes con la mutación en el ADNct sin evidencia de metástasis en las imágenes fueron randomizadas a continuar con el IA o cambiar a fulvestrant siempre asociado con palbociclib VO hasta la progresión por imágenes. Se encontró que la mediana de SLP incrementó de 5,7 a 11,9 meses al cambiar a fulvestrant ($p = 0,004$) (42). La detección de mutación en ESR1 se realizó con ddPCR y la tipificación se

realizó con NGS. Se incluyeron 172 pacientes que desarrollaron aparición de ESR1 sin progresión por imágenes. El tipo de mutación más frecuente en ESR1 fue Y537S ($n = 36$, 37,9%). Luego del cambio a fulvestrant se encontró un incremento en la tasa de negativización de ESR1 a los 2 meses (70,9% vs 32,8%, $p < 0,001$), en la duración del periodo que se mantiene con la negativización ($p < 0,001$) y la duración de la SLP al cambio a fulvestrant comparado con el grupo que se mantuvo en IA ($p < 0,001$). (43)

En el ensayo clínico plasmaMATCH se evaluaron mutaciones en ADNct con blancos terapéuticos y se clasificó en 4 cohortes a 1 034 pacientes avanzados luego de progresión al menos a una línea previa: Cohorte A (mutaciones en ESR1 asignados a tratamiento con fulvestrant), B (mutaciones en ERBB2 asignados a neratinib +/- fulvestrant), C (mutaciones en AKT1 en RH positivo, asignados a capivasertib + fulvestrant) y D (mutaciones en AKT1 o en PTEN en RH negativo). El análisis de ADNct mostró que la metodología ddPCR detectó de 93 a 98% de las mutaciones encontradas por secuenciamiento en biopsias tumorales. Las cohortes B y C obtuvieron tasas de respuesta de 22- 25%, mientras que la cohorte A obtuvo respuestas de 8% (44). Un análisis extenso de las muestras de plasma de la cohorte A ha sido recientemente publicado y demuestran que mutaciones específicas como F404 en ESR1 en ADNct generan resistencia a fulvestrant y son blanco terapéutico en el desarrollo de nuevas drogas. (45)

Finalmente, Bardia A et al. (46) presentaron en el congreso anual de San Antonio 2023 los resultados del estudio EMERALD ($n = 478$) que encuentra una mayor SLP con el uso de elacestrant vs terapia endocrina estándar en pacientes que han progresado a terapia endocrina e inhibidores de ciclina previos en la población total y en el subgrupo con mutaciones en ESR1 en plasma a través de la prueba Guardant360 donde obtuvo un mejor Hazard ratio (46). Por lo tanto, la FDA aprobó en enero de 2023 la prueba de biopsia líquida Guardant360® CDx para la detección de mutaciones ESR1 en pacientes con CM avanzado ER+ HER2-. (47)

Evaluación de ADNct en cáncer de mama no- metastásico

La cirugía de resección cura más de la mitad de los pacientes con enfermedad localizada y se administra terapia sistémica complementaria en los casos con presencia de factores clínicos, patológicos y moleculares de alto riesgo. Uno de los factores asociados con la recurrencia es la ausencia de respuesta patológica completa (RCp) luego de la quimioterapia neoadyuvante (NAC de las siglas en inglés). Sin embargo, no tenemos medios actuales eficaces para identificar qué pacientes tienen enfermedad micrometastásica no detectable con

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





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 O27 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.

estudios de imágenes que eventualmente desarrollaran recurrencia de la enfermedad. Diferentes series describen el rol de la detección de ADNct como predictor de recurrencia en pacientes operados de inicio o en aquellos que no obtienen RCp luego de NAC.

García-Murillas I et al. (10) evaluaron una cohorte prospectiva de 144 pacientes con CM temprano que previamente recibieron NAC o adyuvante. Se secuenciaron las muestras tumorales, se seleccionó algunas mutaciones y se realizó estudio de ddPCR en muestras de plasma en el momento del diagnóstico, luego de la cirugía y durante el seguimiento (cada 3 meses en el primer año y cada 6 meses luego). Los tumores TNBC seguidos de los que tenían HER2+ tenían los niveles basales más altos de ADNct. La presencia de ADNct en la muestra basal se asoció a tamaño tumoral mayor y alto grado histológico, así como mayor tasa de recurrencia. Encontraron que la detección de ADNct durante el seguimiento predice la detección de recurrencia clínica ($p < 0,001$) con una mediana de 10,7 meses de anticipación a la lesión clínica.

Coombes RC et al. (48) evaluaron el ADNct mediante el ensayo Signatera™ en 49 pacientes con CM temprano que se sometieron a cirugía y tratamiento adyuvante. El ADNct se evaluó cada 6 meses durante 4 años y fue positivo en 16 de los 18 pacientes que recayeron, pero en ninguno de los casos sin recaída (tiempo medio desde el ADNct positivo hasta la detección de la recurrencia por imágenes: 8,9 meses).

De manera similar, la serie recientemente publicada EBLIS (49) evalúa el ADNct seriado (Signatera™) en 156 pacientes con CM que se sometieron a cirugía y quimioterapia adyuvante. El ADNct positivo se asoció con una menor supervivencia libre de recaída (SLR) y una menor SG ($p < 0,0001$). Todos los casos con recaída ($n=7$) (pero ninguno de los 16 sin recaída) de TNBC tuvieron un resultado positivo de ADNct. En el grupo Luminal, cuatro casos con recaída no presentaron ADNct positivo y 5 casos sin recaída ($n=122$) tuvieron al menos un resultado positivo de ADNct.

Loi S et al. (50) presentaron el análisis de ADNct (Signatera™) en 910 casos de CM temprano que participaron en el ensayo monarchE. El ensayo monarchE demostró que la adición de 2 años de abemaciclib adyuvante en pacientes con CM luminal de alto riesgo resecado conduce a un aumento en la supervivencia libre de enfermedad invasiva. El ADNct se analizó periódicamente durante 24 meses, se detectó en 152 casos (17%), y estos presentaron tasas más altas de eventos invasivos en comparación con los casos ADNct negativos (87% frente a 15%). Los casos que lograron negativización del ADNct durante el seguimiento tuvieron una supervivencia libre de enfermedad invasiva más baja

en comparación con aquellos que permanecieron positivos (42% frente a 100%).

Riva F et al. (11), realizaron un análisis por secuenciación en 38 tumores TNBC localmente avanzado que recibieron NAC con antraciclinas y taxanos y evaluaron mutaciones en TP53 en ADNct a través de ddPCR en muestras pre-NAC, durante NAC y luego de cirugía. Detectaron ADNct en 75% en las muestras preNAC y la caída lenta en los niveles de ADNct durante la NAC se asoció a una menor SLR.

Chen YH et al. (51) secuenciaron 33 tumores de pacientes con CM TNBC que recibió NAC y no obtuvo RCp. Se detectó ADNct en 4 pacientes y todos ellos desarrollaron recurrencias, sin embargo, 9 pacientes adicionales desarrollaron recurrencia sin haberse detectado ADNct. Los pacientes con presencia de ADNct tuvieron una menor SLR ($p < 0,0001$).

Zhou Q et al. (52) secuenciaron muestras tumorales y de plasma de 145 pacientes con CM RH+/HER2- y TNBC temprano ingresadas al ensayo clínico ABCSG34 que recibieron NAC con antraciclinas y taxanos vs IA. Se detectó ADNct en 43,4% en las muestras antes del inicio de la neoadyuvancia y en 23,8% de las muestras de plasma al culminar ésta. La presencia y niveles altos basales de ADNct se asoció con estadios clínicos mayores de T y N, con niveles altos de linfocitos infiltrantes tumorales y con alto ki67, así como con una tendencia a altos scores en la prueba EndoPredict. De 31 pacientes con presencia de ADNct a la mitad de la NAC, el 97% no tenían respuesta patológica (Residual Cancer Burden (RCB) II o III). Ninguno de los pacientes con RCp y solo 6,7% de aquellos con RCB I tuvieron presencia de ADNct a la mitad de la NAC.

Rothe F et al. (53) evaluaron la presencia de ADNct en 455 pacientes con CM HER2+ localmente avanzados que recibieron neoadyuvancia con trastuzumab- lapatinib en el ensayo clínico NeoALTTO. Evaluaron mutaciones en PIK3CA y TP53 en el tumor basal y en muestras consecutivas de plasma. La presencia de ADNct fue detectada en 41%, 20%, and 5% de los casos antes del inicio, durante y al término de NAC. La presencia de ADNct antes del inicio de NAC se asoció a mayor edad, RH-negativo y menores tasas de RCp ($p=0,0089$).

Finalmente, diferentes ensayos clínicos que evalúan terapias dirigidas en escenario neoadyuvante han incorporado la toma de muestras de plasma para evaluar el valor pronóstico de ADNct en enfermedad temprana.

Magbanua MJM et al. (54) aislaron ADNct del plasma (antes, durante y después de la NAC) en los pacientes con CM temprano HER2- de alto riesgo tratados

en el ensayo neoadyuvante I-SPY 2 TRIAL con NAC (paclitaxel semanal en la mayoría de casos) sólo o combinado con el agente de investigación. Realizaron una publicación inicial con 84 pacientes en el que el agente que se adiciona fue un inhibidor de AKT (MK- 2206) y recientemente un análisis de 283 pacientes incluidos en la cohorte de expansión del ensayo en que se agregó distintos agentes a los taxanos base. En la cohorte de expansión se encontró ADNct a través de la prueba Signatera™ en 69% de las muestras iniciales en RH+ y en 91% de los 137 casos TNBC ingresados. La presencia de ADNct se asoció a factores de agresividad como mayor tamaño tumoral, compromiso ganglionar, alto grado y altos scores en la prueba MammaPrint (en el grupo RH+). La tasa de detección disminuyó progresivamente durante la NAC y predijo RCp en el grupo TNBC. La casi totalidad de los casos que alcanzaron RCp tuvieron ausencia de ADNct después de NAC. Para los pacientes que no alcanzaron RCp, la presencia de ADNct se asoció con recurrencia y su ausencia se asoció a un excelente pronóstico.

Radovich M et al. (55) evaluaron 196 pacientes incluidas en el ensayo fase-2 BRE12-158 que evaluó el uso de terapia blanco versus terapia de elección en pacientes con TNBC con enfermedad residual luego de NAC. La

presencia de ADNct se detectó con la prueba FoundationOne®Liquid y se asoció a una menor SLR a distancia (32,5 meses vs no alcanzado, $p=0,006$). Adicionalmente evaluaron CTC en las muestras de plasma y encontraron que los pacientes que tuvieron ambas características tuvieron una menor mediana de SLR a distancia que los que eran ADNct negativo y CTC negativo (32,5 meses vs no alcanzada; $p= 0,009$). Esta misma asociación se encontró para SLR ($p= 0,04$) y sobrevida global ($p=0,007$).

Turner NC et al. (56) incluyeron 161 pacientes con TNBC EC II-III que recibieron quimioterapia adyuvante o NAC y no alcanzaron RCp en el ensayo c-TRAK TN. Una cohorte de las pacientes recibió pembrolizumab adyuvante. Se realizó secuenciado en el tumor y se seleccionó uno o dos genes para realizar el estudio seriado de ADNct a través de ddPCR cada 3 meses durante al menos 12 meses. Se detectó ADNct en 44 casos (27%). Ninguno de los pacientes con presencia de ADNct que recibieron pembrolizumab obtuvieron desaparición de ADNct. Los pacientes con presencia de ADNct tuvieron una alta probabilidad de desarrollar metástasis.



+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

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.

>>> DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El ADNct representa una fracción del ADNcl y su análisis permite conocer características de las células malignas. Su análisis se puede realizar a través de NGS o técnicas de PCR. Los genes más frecuentemente mutados en el ADNct son TP53, PIK3CA, amplificación de ERBB2 (más frecuente en HER2 enriquecido) y ESR1 (más frecuente en pacientes tratados con IA). Diferentes estudios describen una alta correlación entre la presencia de mutaciones en ADNct y biopsias de lesiones tumorales. Sin embargo, la presencia de mutaciones en ADNct y no en la biopsia tumoral representaría la presencia de subclonas con mutaciones específicas en alguna de las lesiones metastásicas diferentes a la de la biopsia. (14,17)

Los diferentes ensayos clínicos que lograron demostrar beneficio de agregar inhibidores de ciclinas a hormonoterapia describen que los niveles bajos de ADNct previos al inicio de la terapia y su reducción o desaparición en el plasma se asociaron con una mayor SLP. La aparición de algunas mutaciones en ADNct como RB1 a la progresión a inhibidores de ciclinas identifican mecanismos de resistencia. La asociación fue similar al utilizar terapia blanco antiHER2 en pacientes con mutación en la vía molecular. (26,27,30)

Ensayos clínicos recientes encuentran que la presencia de mutación en PIK3CA o ESR1 en ADNct permite identificar pacientes que se benefician del uso de terapia blanco, y logran obtener la aprobación del uso de alpelisib (37,57), inavolasib (38) y elacestrant por la agencia FDA solo en los que se demuestre la mutación en el ADNct (46,58,59). Sin embargo, el beneficio asociado con la detección de la mutación requiere ser analizado en el escenario de clonas y subclonas, y la presencia en plasma de al menos dos tipos de mutaciones distintas en PIK3CA podría seleccionar pacientes con el mayor beneficio a terapia dirigida contra este gen. (60)

El estudio de ADNct en CM temprano permite también identificar aquellos casos que responderán más a NAC y aquellos con menor riesgo de recurrencia. Sin embargo, sus niveles de precisión no son exactos y aun casos en que se detecta su presencia no desarrollan metástasis. La mejora en técnicas moleculares para su detección y caracterización permitirán mejorar su sensibilidad y especificidad. (10,52)

>>> CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

CAC: concibió la idea original del artículo y diseñó el artículo. MC, XQG y AGO: participaron en la recolección de datos. CAC, MC, XQG, AGO, JE: participaron en el análisis e interpretación de datos y redacción del

artículo.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayr FO, Hesch RD, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res.* 2001;61(4):1659–65.
- Lo YMD, Chiu RWK. Genomic analysis of fetal nucleic acids in maternal blood. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:285–306. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163806
- Mouliere F, Robert B, Arnau Peyrotte E, Del Rio M, Ychou M, Molina F, et al. High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. *PLoS One.* 2011;6(9):e23418. doi: 10.1371/journal.pone.0023418
- Liang DH, Ensor JE, Liu Z bin, Patel TA, Chang JC, et al. Cell-free DNA as a molecular tool for monitoring disease progression and response to therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155:139–49. doi: 10.1007/s10549-015-3635-5
- Xu B, Shan G, Wu Q, Li W, Wang H, Li H, et al. Concordance of genomic alterations between circulating tumor DNA and matched tumor tissue in Chinese patients with breast cancer. *J Oncol.* 2020 Aug 27; 2020:4259293. doi: 10.1155/2020/4259293
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2008;14(9):985–90. doi: 10.1038/nm.1789.
- Arpino G, Bianchini G, Malorni L, Caputo R, Zambelli A, Puglisi F, et al. 199P Correlation of circulating tumor DNA (ctDNA) or thymidine kinase activity (TKa) dynamic patterns with tumor response in patients (pts) with hormone receptor (HR)+ human epidermal growth factor 2 (HER2)-advanced breast cancer (ABC) on ribociclib (RIB)+ letrozole (LET) in BioltaLEE trial. *ESMO Open.* 2023;8(1): 101388. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101388
- Andre F, Solovieff N, Su F, Bardia A, Neven P, Yap YS, et al. Abstract P5-02-14: Identification of mechanisms of acquired resistance to ribociclib plus endocrine therapy using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P5-02.
- Goetz MP, Hamilton EP, Campone M, Hurvitz SA, Cortes J, Johnston S, et al. Landscape of baseline and acquired genomic alterations in circulating tumor DNA with abemaciclib alone or with endocrine therapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;OF1–12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3573.
- García-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, Beaney M, Tovey H, Cutts RJ, et al. Assessment of molecular relapse detection in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1473–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6325.
- Riva F, Bidard FC, Houy A, Saliou A, Madic J, Rampanou A, et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem.* 2017;63(3):691–9. doi: 10.1373/clinchem.2016.262337.
- Dressman D, Yan H, Traverso G, Kinzler KW, Vogelstein B. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(15):8817–22. doi: 10.1073/pnas.1133470100.
- Chae YK, Davis AA, Jain S, Santa-Maria C, Flaum L, Beaubier N, et al. Concordance of genomic alterations by next-generation sequencing in tumor tissue versus circulating tumor DNA in breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(7):1412–20. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0061.
- Payet-Meza E, Peerez-Mejia P, Poquioma-Rojas E, Díaz Nava E, Rojas Vilca J. Registro de cáncer de lima metropolitana. incidencia y mortalidad 2013–2015 [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; [citado 6 de julio 2022]. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/R_E_GI_STR_O-DE_-C_ANC_E_R_-DE_-L_I_M_A-METROPOLITANA-2013-2015.pdf
- Woodhouse R, Li M, Hughes J, Delfosse D, Skoletsky J, Ma P, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237802. doi: 10.1371/journal.pone.0237802.
- Abbasi HQ, Maryyum A, Khan AM, Shahnoor S, Oduoye MO, Wechuli PN. Advancing precision

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



www.coyasoftware.com



+54 9 342 417 2692



info@coyasoftware.com



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



- oncology in breast cancer: the FDA approval of elacestrant and Guardant360 CDx: a correspondence. *Int J Surg.* 2023;109(7):2157–8. doi: 10.1097/JIS9.0000000000000334
17. Janni W, Friedl T, Rack B, Fasching PA, Hartkopf A, Tesch H, et al. Abstract PS06-06: Analysis of ctDNA for the detection of minimal residual disease (MRD) using a tissue-free, multiomic assay in patients with early-stage breast cancer. *Cancer Res.* 2024;84(9_Supplement):PS06-06.
18. Aftimos P, Oliveira M, Irrthum A, Fumagalli D, Sotiriou C, Gal-Yam EN, et al. Genomic and Transcriptomic Analyses of Breast Cancer Primaries and Matched Metastases in AURORA, the Breast International Group (BIG) Molecular Screening Initiative. *Cancer Discov.* 2021 Nov 1;11(11):2796–811. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1647.
19. Davis AA, Jacob S, Gerrata L, Shah AN, Wehbe F, Katam N, et al. Landscape of circulating tumour DNA in metastatic breast cancer. *EBioMedicine.* 2020;58: 102914. doi: 10.1016/j.ebiom.2020..
20. Li X, Lu J, Zhang L, Luo Y, Zhao Z, Li M. Clinical implications of monitoring ESR1 mutations by circulating tumor DNA in estrogen receptor positive metastatic breast cancer: a pilot study. *Transl Oncol.* 2020;13(2):321–8. doi: 10.1016/j.tranon.2019.11.007.
21. Urso L, Vernaci G, Carlet J, Lo Mele M, Fassan M, Zulato E, et al. ESR1 gene mutation in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients: concordance between tumor tissue and circulating tumor DNA analysis. *Front Oncol.* 2021;11:625636. doi: 10.3389/fonc.2021.625636.
22. Gerrata L, Davis AA, Velimirovic M, Clifton K, Hensing WL, Shah AN, et al. Interplay between ESR1/PIK3CA codon variants, oncogenic pathway alterations and clinical phenotype in patients with metastatic breast cancer (MBC): comprehensive circulating tumor DNA (ctDNA) analysis. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):112. doi: 10.3389/fonc.2021.625636.
23. Castaneda CA, Castillo M, Bernabe LA, Suarez N, Romero A, Sanchez J, et al. Association between PIK3CA Mutations in Blood and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Peruvian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(10):3331-3337. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3331
24. Gomez HL, Castaneda CA, Castillo M, Reuben J, Gao H, Suarez N, et al. Concurrent Detection of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Triple-negative Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Care.* 2021;6(4):373–7. doi: 10.31557/apjcc.2021.6.4.373-377
25. O'Leary B, Cutts RJ, Huang X, Hrebien S, Liu Y, André F, et al. Circulating tumor DNA markers for early progression on fulvestrant with or without palbociclib in ER+ advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(3):309–17. doi: 10.1093/jnci/djaa087.
26. O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, Beaney M, Fribbens C, Huang X, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):896. doi: 10.1038/s41467-018-03215-x.
27. Pascual J, Gil-Gil M, Proszek P, Zielinski C, Reay A, Ruiz-Borrego M, et al. Baseline mutations and ctDNA dynamics as prognostic and predictive factors in ER-positive/HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(20):4166-4177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0956.
28. André F, Su F, Solovieff N, Hortobagyi G, Chia S, Neven P, et al. Pooled ctDNA analysis of MONALEESA phase III advanced breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2023;34(11):1003–14. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.011.
29. André F, Solovieff N, Su F, Bardia A, Neven P, Yap Y, et al. Acquired gene alterations in patients treated with ribociclib plus endocrine therapy or endocrine therapy alone using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Ann Oncol.* 2025 Jan;36(1):54-64. doi: 10.1016/j.annonc.2024.09.010. Epub 2024 Sep 21.
30. Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Llombart-Cussac A, et al. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in circulating tumor DNA: analysis from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. *Clin Cancer Res.* 2022;28(8):1500–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3276.
31. Guan X, Liu B, Niu Y, Dong X, Zhu X, Li C, et al. Longitudinal HER2 amplification tracked in circulating tumor DNA for therapeutic effect monitoring and prognostic evaluation in patients with breast cancer. *The Breast.* 2020;49:261–6. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.010.
32. Jacob S, Davis AA, Gerrata L, Velimirovic M, Shah AN, Wehbe F, et al. The use of serial circulating tumor DNA to detect resistance alterations in progressive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(5):1361–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1566.
33. Ma CX, Bose R, Gao F, Freedman RA, Telli ML, Kimmick G, et al. Neratinib efficacy and circulating tumor DNA detection of HER2 mutations in HER2 nonamplified metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(19):5687–95.
34. André F, Ciruelos E, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer I, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–17.
35. FDA Approves New FoundationOne® Liquid CDx Companion Diagnostic Indications for Three Targeted Therapies That Treat Advanced Ovarian, Breast and Non-Small Cell Lung Cancer | Foundation Medicine [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/fda-approves-new-foundationone%C2%AEliquid-cdx-companion-diagnostic-indications-for-three-targeted-therapies-that-treat-advanced-ovarian%2C-breast-and-non-small-cell-lung-cancer>
36. Juric D, Turner N, Loi S, Andre F, Chia SK, Jhaveri K, et al. Abstract P4-09-12: Baseline and End-of-Treatment Biomarkers in Patients With PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From BYLieve Study Cohorts A and B. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P4-09.
37. Jacobson A. Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole Demonstrates Sustained Benefits Across Subgroups of Patients with PIK3CA-Mutated HR+/HER2–Advanced Breast Cancer. *The Oncologist.* 2022;27(Supplement_1):S13–4.
38. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1584–96.
39. LabPulse.com [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 27]. FDA approves Genentech's breast cancer therapy, Foundation Medicine's CDx. Available from: <https://www.labpulse.com/business-insights/policy-and-regulation/regulatory-approval/article/15705831/fda-approves-genentechs-breast-cancer-therapy-foundation-medicines-cdx>
40. Vasan N, Chaki M, Benrashid M, Puri S, Sivakumar S, Sokol E. Concordance between tissue (tumor DNA) and liquid (ctDNA) biopsy next-generation sequencing (NGS) data in detection of PIK3CA, AKT1, and PTEN alterations in breast cancer: A retrospective analysis. 2024;
41. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 mutations and overall survival on fulvestrant versus exemestane in advanced hormone receptor–positive breast cancer: a combined analysis of the phase III SoFEA and efect trials. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5172–7.
42. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1367–77.
43. Cabel L, Delalogue S, Hardy-Bessard AC, Andre F, Bachelot T, Bieche I, et al. Dynamics and type of ESR1 mutations under aromatase inhibitor or fulvestrant combined with palbociclib after randomization in the PADA-1 trial. 2023;
44. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1296–308.
45. Kingston B, Pearson A, Herrera-Abreu MT, Sim LX, Cutts RJ, Shah H, et al. ESR1 F404 Mutations and Acquired Resistance to Fulvestrant in ESR1-Mutant Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2024;14(2):274–89.
46. Bardia A, Bidard FC, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Abstract GS3-01: GS3-01 EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2–metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):GS3-01.
47. FDA Approves Blood Tests That Can Help Guide Cancer Treatment - NCI [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/fda-guardant-360-foundation-one-cancer-liquid-biopsy>
48. Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. Personalized detection of circulating tumor DNA antedates breast cancer metastatic recurrence. *Clin Cancer Res.*

2019;25(14):4255–63.

49. Shaw JA, Page K, Wren E, De Bruin EC, Kalashnikova E, Hastings R, et al. Serial postoperative circulating tumor dna assessment has strong prognostic value during long-term follow-up in patients with breast cancer. *JCO Precis Oncol*. 2024;8:e2300456.

50. Loi S, Johnston SR, Arteaga CL, Graff SL, Chandarlapaty S, Goetz MP, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). 2024;

51. Zhou Q, Gampenrieder SP, Frantal S, Rinnerthaler G, Singer CF, Egle D, et al. Persistence of ctDNA in patients with breast cancer during neoadjuvant treatment is a significant predictor of poor tumor response. *Clin Cancer Res*. 2022;28(4):697–707.

52. Chen YH, Hancock BA, Solzak JP, Brinza D, Scafe C, Miller KD, et al. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3(1):24.

53. Rothé F, Silva MJ, Venet D, Campbell C, Bradburry I, Rouas G, et al. Circulating tumor DNA in HER2- amplified breast cancer: a translational research substudy of the NeoALTTO phase III trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(12):3581–8.

54. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, Hirst GL, Yau C, Wolf DM, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol*. 2021;32(2):229–39.

55. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preplanned secondary analysis of the BRE12-158 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1410–5.

56. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and

trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(2):200–11.

57. Research C for DE and. FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. FDA [Internet]. 2019 Dec 20 [cited 2024 Feb 26]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer>

58. Hoy SM. Elacestrant: First Approval. *Drugs*. 2023;83(6):555–61.

59. Guardant Health. Guardant Health receives FDA approval for Guardant360 CDx as companion diagnostic for Menarini Group's ORSERDU for treatment of patients with ESR1 mutations in ER+, HER2- advanced or metastatic breast cancer [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2023/Guardant-Health-receives-FDA-approval-for-Guardant360-CDx-as-companion-diagnostic-for-Menarini-Groups-ORSERDU-for-treatment-of-patients-with-ESR1-mutations-in-ER-HER2--advanced-or-metastatic-breast-cancer/default.aspx>

60. Hutchinson KE, Chen JW, Savage HM, Stout TJ, Schimmoller F, Cortés J, et al. Multiple PIK3CA mutation clonality correlates with outcomes in tasiselisib+ fulvestrant-treated ER+/HER2-, PIK3CA-mutated breast cancers. *Genome Med*. 2023;15(1):28.



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 sIgA ELISA Seronegativity
anti-Gliadin sIgA 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





Empleo de gliflozinas en pacientes con insuficiencia cardíaca en Atención Primaria. Estudio retrospectivo de su uso en vida real.

>>> El siguiente análisis aborda el uso de inhibidores de SGLT2 en la insuficiencia cardíaca en atención primaria, evaluando adecuación y prescripción según guías clínicas.

>>> AUTOR

Sara Vargas Lobé^a, Almudena Criado Camargo^b, Pablo Jerez Fernández^c, Santiago Machín Hamalainen^c, Juan Antonio López Rodríguez^c y Eloísa Rogero Blancoc^d,

a Centro de Salud Entrevías. Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Madrid (España)

b Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad Docente Centro. Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Madrid (España)

c Centro de Salud General Ricardos. Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Madrid (España)

d Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid (España)

Correspondencia: almudena.criado@salud.madrid.org

Fuente: *Rev Clín Med Fam* 2025; 18 (2): 186-199. doi.org/10.55783/rcmf.180204

>>> RESUMEN

Objetivos: analizar la adecuación terapéutica de

los inhibidores del cotransportador de sodio-glu- cosa tipo 2 (iSGLT2) autorizados en insuficiencia cardíaca (IC) en los y las pacientes de un centro de salud. Describir los factores asociados a la prescripción.

Material y métodos: estudio observacional de tipo transversal. Se incluyeron las y los pacientes con IC, en seguimiento activo de un centro de salud. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas y de seguimiento, a fecha de diciembre de 2022. La adecuación se estimó en base a la guía de la European Society of Cardiology (ESC) de 2021, medida como: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, tratamiento con otro fármaco del primer escalón de la IC, filtrado glomerular (FG) ≥ 20 ml/min/1,73 m², y que el fármaco fuera dapagliflozina o empagliflozina. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el tratamiento se consideró siempre adecuado, salvo que el FG fuera < 0 ml/min/1,73 m².

Resultados: se incluyeron los y las 323 pacientes con IC confirmada. La edad media fue de 83,3 años (derivación estándar [DE]: 11,6) y el 58,5% (189) fueron



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®

mujeres. Un 30,7% (99) de estas personas con IC tenía prescritos iSGLT2. De ellas, el 66,7% (intervalo de confianza [IC] 95%: 57,4-75,9%) estaban siendo tratadas con iSGLT2 y la prescripción se consideró adecuada. Solo el 10% de los fármacos había sido iniciado por la médica o el médico de familia.

Conclusiones: este estudio muestra un 66,7% de adecuación terapéutica de uso de iSGLT2 indicados en IC, una indicación bastante reciente en esta patología. El inicio de la prescripción fue realizado de forma habitual en el segundo nivel asistencial.

Palabras clave: diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, fallo renal crónico, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

>>> INTRODUCCIÓN

La IC es una enfermedad prevalente en nuestra sociedad. Afecta aproximadamente al 1-2% de las personas adultas, alcanzando hasta el 10% en mayores de 70 años en los países desarrollados (1-3). En España, las prevalencias oscilan entre el 1,98% y el 5% en la población general, y es del 9% en las personas mayores de 80 años³. El envejecimiento de la población ha conllevado un aumento de esta prevalencia en los últimos años (4).

La IC es un síndrome clínico causado por alteraciones a nivel de la estructura cardíaca o de su función, siendo la FEVI el principal parámetro para estratificar a las y los pacientes. En la actualidad, esta clasificación se divide en tres grupos: IC de FEVI reducida (IC-FEr) si $\leq 40\%$; FEVI ligeramente reducida (IC-FElr) si 41-49%; y FEVI conservada (IC-FEc) si $\geq 50\%$ ⁴. La mayoría de pacientes presenta IC-FEr y, característicamente, suelen ser pacientes más jóvenes (3,5,6).

La IC supone un importante problema de salud por su alta morbimortalidad y por el deterioro en la calidad de vida de las personas. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del 2021, el 4,9% de las defunciones totales fueron secundarias a IC⁷. Sin embargo, también se ha objetivado una reducción de la mortalidad por IC a lo largo de los años y, en consonancia, un descenso de las hospitalizaciones por IC⁵. Además, la IC supone hasta un 2% del gasto sanitario anual¹. Se estima que aproximadamente un 75% de los costes se deben a las hospitalizaciones, un 8% a las visitas en Atención Primaria (AP) y un 7% a la medicación (6).

Dada su prevalencia y el consumo de recursos que supone, la investigación en novedades terapéuticas es constante. Así han aparecido varios fármacos que parecen mejorar la morbimortalidad, entre los que destacan los iSGLT2, también llamados gliflozinas. Estos fármacos inhiben de manera selectiva y reversible el transportador de las células del túbulo proximal de la

nefrona, que se encarga de reabsorber el 90% de glucosa que se filtra a través del glomérulo renal, así como de la reabsorción del 65% de sodio.

Debido a su mecanismo de acción, estos medicamentos se utilizaron inicialmente como hipoglucemiantes en pacientes con DM2 (8). En los últimos años, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) han aprobado distintos iSGLT2 para la DM2: la dapagliflozina (2012), la canagliflozina (2013), la empagliflozina (2014), la ertugliflozina (2018) y la sotagliflozina (2019, actualmente retirada) (9).

Tras ser aprobados para la DM2, sus indicaciones se han ampliado a otras patologías como la enfermedad renal crónica (ERC) y la IC. Al principio, ensayos con pacientes con diabetes que evaluaban la seguridad cardiovascular de los iSGLT2 destacaron beneficios a este nivel (10-13).

Consecuentemente, se llevaron a cabo otros ensayos clínicos orientados al estudio de su beneficio en pacientes con IC, fueran o no diabéticos. Destacan dos ensayos realizados con dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con IC-FEr: el EMPEROR-Reduced y el DAPA-HF (14,15). En ambos trabajos se objetivaron reducciones estadísticamente significativas de las variables combinadas de muerte de origen cardiovascular junto a hospitalización por IC o empeoramiento de IC.

En base a los resultados de estos y otros estudios, las indicaciones de prescripción de los iSGLT2 continúan modificándose y ampliándose, incluso a pacientes con IC-FEc [EMPEROR-Preserved (16) y DELIVER (17)].

En el momento de diseñar este trabajo, la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (4) incluía los iSGLT2 en el primer escalón terapéutico para la IC-FEr. Asimismo, ampliaba su indicación a pacientes con diabetes con alto riesgo cardiovascular, independientemente de la FEVI. Con la actualización de las guías americanas de abril de 2022, el tratamiento también sería adecuado en pacientes con IC-FEc (16).

Aunque las fichas técnicas actuales de los fármacos no hacen distinción según la FEVI para la prescripción (18,19), en verano de 2021, tanto la EMA como la FDA aprobaron la empagliflozina y la dapagliflozina para tratar a pacientes con IC-FEr (20,21). Más tarde, en febrero de 2022, la FDA aprobó la empagliflozina para pacientes tanto con IC conservada como reducida (22).

En conclusión, las indicaciones de los iSGLT2 están cambiando a gran velocidad en los últimos años, con constantes actualizaciones en las guías de práctica clínica sobre la IC y un aumento en la prescripción de dichos fármacos. Sin embargo, apenas hay estudios sobre su uso en la práctica clínica habitual. Hasta ahora, los estudios realizados se han centrado en su uso como antidiabéticos o en pacientes diabéticos con IC.

Se hace necesario analizar el uso en vida real de los iSGLT2 en pacientes con IC en el ámbito de AP, determinar si estos fármacos se prescriben siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica y tratar de determinar los factores que influyen en la adecuada prescripción.

Por tanto, el objetivo principal de este estudio fue analizar si la prescripción de los iSGLT2 en pacientes con IC de un centro de salud se hizo acorde a las últimas guías clínicas de entonces. Se describieron, además, las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con IC y los factores asociados a la prescripción de los iSGLT2.

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y transversal de una serie de casos. Se elaboró el listado de todos las y los pacientes adultos con el episodio diagnóstico de IC en la historia clínica electrónica (HCE) de un centro de salud urbano del sur de Madrid. Para la obtención de la muestra y la recolección de datos, se hizo un corte transversal a fecha de 7 de diciembre de 2022.

Población

Inicialmente, las y los pacientes seleccionados fueron población adulta (≥ 18 años) que disponían en la HCE de un código diagnóstico de IC según la Clasificación Internacional de AP ([https://wicc.one/icpc-classification\(23\)](https://wicc.one/icpc-classification(23))) (CIAP) K77. Se agregaron también pacientes con otros códigos CIAP, pero con texto IC en el episodio diagnóstico. La exportación del listado se hizo a partir de la aplicación informática de Consult@web. Tras la revisión de la HCE, se confirmaba el diagnóstico de IC en las y los pacientes que cumplían los criterios de la ESC (anexo 1) y/o los de Framingham (dos criterios mayores o un criterio mayor junto a dos menores) (anexo 2) (24), con



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

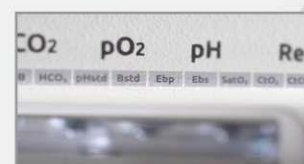
INGRESO DE MUESTRA POR
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS
INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO
ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.ar info@aadee.com.ar company/aadee-s.a.

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



una validez diagnóstica del 0,45 estos últimos²⁵. El diagnóstico ecocardiográfico exclusivo no fue considerado como criterio de inclusión para el diagnóstico de IC.

Se excluyeron de la muestra a: pacientes menores de 18 años, pacientes que se consideraba que no cumplían los criterios diagnósticos de IC y quienes no hubieran tenido al menos una cita en AP desde el 7 de diciembre de 2021 al 7 de diciembre de 2022 (es decir, sin seguimiento activo en AP).

Recogida de datos

Los médicos del centro de salud recogieron la información clínica de las y los pacientes de su cupo a partir de la HCE de AP Madrid y de la HCE del hospital de referencia. Respectivamente, se guiaron mediante los sistemas de diagnóstico de procesos basados en el CIAP-2 y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (26).

Se extrajeron datos generales del paciente (DGP), anotaciones del texto libre y registro e histórico de prescripciones. Se amplió la búsqueda con la HCE e informes de otros hospitales disponibles en el visor Horus. Cada profesional reunía la información en un cuestionario de recogida de datos (CRD) online de forma anonimizada con identificador aleatorio (anexo 3).

Variables

Se registraron las siguientes variables sociodemográficas: sexo, edad y nacionalidad. Se obtuvieron las siguientes variables clínicas: diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), DM2, fibrilación auricular (FA) o flúter auricular, cardiopatía isquémica (CI), enfermedad cerebrovascular (ECV), FG, dislipemia, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) y tabaquismo activo. Se tuvieron en cuenta los últimos valores registrados en la HCE en el momento de la recogida de datos.

También se recogieron variables en relación con el tratamiento: empleo de iSGLT2 (tanto a fecha de corte del estudio como previamente), tipo de iSGLT2 (previo o actual), tratamiento con metformina, otros antidiabéticos, betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) e inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA).

A partir de la HCE, se identificaron los posibles efectos secundarios asociados al uso del fármaco según la

ficha técnica: infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición (≥ 3 ITU al año), infecciones genitales de repetición (≥ 3 infecciones genitales al año), amputaciones atraumáticas y cetoacidosis diabética.

Por último, se recogieron datos en relación con el seguimiento clínico de las y los pacientes: especialidad del profesional que inicia el iSGLT2, el número de consultas en AP y en atención hospitalaria en el último año, los ecocardiogramas realizados, la FEVI antes de iniciar el iSGLT2 y la FEVI en el seguimiento clínico, la existencia de ingresos en el último año y los fallecimientos.

Se establecieron dos grupos de pacientes según su adecuación terapéutica. Para ello, se utilizaron los criterios de la Guía de ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (4).

Se consideró, por tanto, que la prescripción de iSGLT2 fue adecuada cuando:

1. Las personas presentasen IC con una FEVI $\leq 40\%$ (IC-Fer) en ecocardiografía previa a la prescripción de iSGLT2 y tuvieran prescrito alguno de los siguientes fármacos para la IC-Fer de primer escalón (BB, IECA o ARA II, ARM y/o INRA). El iSGLT2 debió ser dapagliflozina o empagliflozina en este caso (5).
2. En pacientes con DM2, se consideró prescripción adecuada cuando se utilizase cualquier tipo de iSGLT2 e independiente- mente de la FEVI.
3. El o la paciente debía tener un FG ≥ 20 ml/min/1,73 m².

Análisis estadístico

Se describieron las variables categóricas con frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron por su media y DE si seguían distribución normal. En distribuciones asimétricas o alejadas de la normalidad, se utilizó también la mediana y sus cuartiles. La comparación entre grupos se analizó utilizando el test de chi cuadrado en las variables categóricas (o en su defecto, por no cumplir los criterios, el test de Fisher), y la t de Student en las cuantitativas.

Se aplicó un nivel de significación estadística de 0,05 en todas las pruebas estadísticas. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

De la población asignada a los 28 médicos y médicas de familia investigadores participantes, se

Nueva línea de plataformas integradas para química clínica e inmunoensayos quimioluminiscentes

SL 980



1000

test
fotométricos/hora

300

test ISE/hora

240

test
quimioluminiscentes/hora

600

test
fotométricos/hora

300

test ISE/hora

240

test
quimioluminiscentes/hora

SL 680



- **Amplio menú de tests**
- **Muestras de HbA1c con sangre entera en tubo primario**
- **Carga continua de muestras, reactivos y consumibles**
- **Lavado 360° de sonda, mejorando el carryover (<0.1 ppm)**
- **Indicador luminoso del estado del analizador y de sus consumibles**
- **Compactos: SL 980: 2,6 m². SL 680: 2,2 m²**

Consulte con su asesor comercial: marketing@wiener-lab.com

www.wiener-lab.com

- Wiener lab.
- @Wienerlabgroup
- Wiener lab.

 **Wiener lab.**

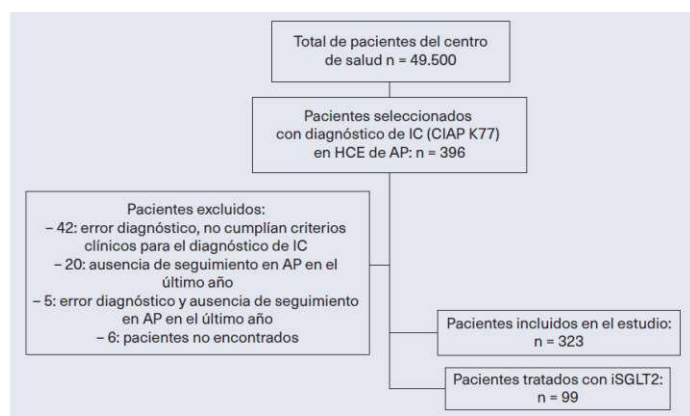
encontraron un total 396 pacientes con código diagnóstico de IC (CIAP K77). En el momento de diseñar el estudio no se disponía de un precedente en la literatura de una estimación de porcentaje de pacientes con IC que consumían los iSGLT2. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia de pacientes con IC-FEr (las personas candidatas a tratamiento con iSGLT2) eran del 51% (1,4). Por lo tanto, y en base a lo anterior, la precisión a alcanzar con 396 sujetos con un nivel de confianza del 95% sería del 4,92%.

Aspectos éticos y legales

El estudio siguió los principios enunciados en la última Declaración de Helsinki (Seúl, 2013) y el Convenio de Oviedo (1997). Se aseguró la confidencialidad y anonimato de los datos, según la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento General de Protección de Datos Europeo de Protección de Datos de Carácter Personal.

El presente estudio se hizo mediante revisión retrospectiva de historias clínicas, en el marco de un proyecto de mejora de la calidad asistencial, sin intervención sobre la atención prestada ni recogida de datos identificativos. La información fue tratada de forma disociada por profesionales con acceso autorizado. De acuerdo con lo establecido en el artículo 58 de la Ley 14/2007 de Investigación Bio- médica, y al no implicar riesgos añadidos ni utilización de datos personales identificables, se hizo análisis agregado, por lo que no se solicitó consentimiento informado. Este proyecto fue aprobado por la Comisión de Investigación Local Madrid Centro.

>>> Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra del estudio



AP: Atención Primaria; CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria; IC: insuficiencia cardíaca; HCE: historia clínica electrónica; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

>>> **RESULTADOS**

A fecha del 7 de diciembre de 2022, se obtuvo

una muestra de 396 individuos con el código CIAP K77 de IC en HCE de los 49.500 pacientes del centro de salud. La prevalencia de IC en este centro de salud fue del 0,8% (IC 95%: 0,72-0,88). De esta muestra inicial, se excluyeron 73 sujetos por no cumplir con los criterios diagnósticos para IC, no haber tenido citas en AP en el último año o no encontrarse en el sistema (figura 1)

De los 323 individuos restantes, 99 pacientes tenían prescrito algún fármaco del grupo de los iSGLT2 (30,7%, con un IC 95%: 25,6-35,7%). En la tabla 1 se detallan las características sociodemográficas y clínicas de la población con IC. Se comparan los datos recogidos entre grupos de pacientes con iSGLT2 prescrito o no.

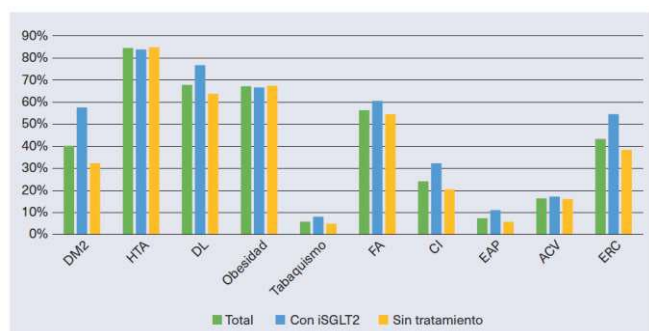
>>> Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra a estudio

	TOTAL SUJETOS CON IC (N = 323)	CON iSGLT2 (N = 99)	SIN TRATAMIENTO iSGLT2 (N = 224)	
Edad (años) X (DE)	83,3 (11,6)	80,0 (11,2)	84,8 (11,5)	p = 0,001
Sexo n (%)				
Hombres	134 (41,5)	55 (55,5)	79 (35,2)	p = 0,001
Mujeres	189 (58,5)	44 (44,4)	145 (64,7)	
Nacionalidad n (%)				
Española	309 (95,7)	93 (93,9)	216 (96,4)	p = 0,311
Otra	14 (4,3)	9 (9,1)	8 (3,6)	
Enfermedades concomitantes n (%)				
Diabetes mellitus tipo 2	130 (40,2)	57 (57,5)	73 (32,5)	p < 0,001
Hipertensión arterial	273 (84,5)	83 (83,8)	190 (84,8)	p = 0,822
Dislipemia	219 (67,8)	76 (76,7)	143 (63,8)	p = 0,022
Obesidad	217 (67,2)	66 (66,6)	151 (67,4)	p = 0,737
Tabaquismo activo	19 (5,9)	8 (8,0)	11 (4,9)	p = 0,124
Fibrilación o flúter auricular	182 (56,3)	60 (60,6)	122 (54,4)	p = 0,305
Cardiopatía isquémica	78 (24,1)	32 (32,3)	46 (20,5)	p = 0,022
Enfermedad arterial periférica	24 (7,4)	11 (11,1)	13 (5,8)	p = 0,094
Accidente cerebrovascular	53 (16,4)	17 (17,1)	36 (16,0)	p = 0,806
Enfermedad renal crónica	140 (43,3)	54 (54,5)	86 (38,3)	p = 0,007
Tratamiento n (%)				
iSGLT2	99 (30,7)	99 (100,0)	0 (0,0)	-
Metformina	83 (25,7)	38 (34,8)	45 (20,0)	p = 0,001
Otros antidiabéticos	76 (23,5)	39 (39,4)	37 (16,5)	p < 0,001
Betabloqueante	178 (55,1)	74 (74,7)	104 (46,4)	p < 0,001
IECA	76 (23,5)	16 (16,1)	60 (26,7)	p = 0,038
ARA II	102 (31,6)	29 (29,2)	73 (32,5)	p = 0,557
ARM	99 (30,7)	41 (41,4)	58 (25,8)	p = 0,005
INRA	38 (11,8)	29 (29,2)	9 (4,0)	p < 0,001
FEVI al seguimiento n (%)				
FEVI reducida	30 (9,3)	16 (16,2)	14 (6,3)	p < 0,001
FEVI ligeramente reducida	29 (9,0)	13 (13,1)	16 (7,1)	
FEVI conservada	201 (62,2)	38 (38,4)	163 (72,8)	
FEVI desconocida	83 (25,7)	32 (32,3)	51 (22,8)	
Otras variables de seguimiento				
Atención Primaria (consultas) X (DE) // M _e (Q1-Q3)	12,4 (10,5) // 9,0 (5,0-15,0)	10,6 (8,7) // 6,0 (5,0-13,0)	13,2 (10,8) // 10,0 (6,0-17,0)	p = 0,042
Seguimiento hospitalario n (%)	234 (72,4)	88 (88,8)	146 (65,1)	p < 0,001
Hospital (consultas) X (DE) // M _e (Q1-Q3)	8,65 (12,4) // 4,0 (1,0-12,0)	11,3 (13,3) // 6,0 (2,0-17,0)	7,2 (11,7) // 3,0 (1,0-9,0)	p = 0,013
Ingresos último año n (%)	123 (38,0)	41 (41,4)	82 (36,6)	p = 0,412
Fallecimientos último año n (%)	33 (10,2)	7 (7,1)	26 (11,6)	p = 0,215

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: antagonistas de los receptores de neprililina y del receptor de angiotensina; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; M_e: mediana; Q1: cuartil 1; Q3: cuartil 3; X: media.

La media de edad de los 323 individuos con IC fue de 83,3 años (DE: 11,6) y un 58,5% de las personas fueron mujeres. Un 84,5% de pacientes con IC padecía HTA. Como se puede observar en la figura 2, los sujetos con prescripción de iSGLT2 tenían mayor prevalencia de dislipemia (76,7%), DM2 (57,5%), CI (32,3%) y ERC (54,5%), siendo las diferencias entre grupos estadísticamente significativas.

>> Figura 2. Presencia de comorbilidades en la muestra total y según subgrupo de tratamiento



ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; DL: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EMP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación o flúter auricular; HTA: hipertensión arterial; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Un 87,3% de las y los 323 pacientes (es decir, 282 personas participantes) tomaban al menos un fármaco de primer escalón para la IC-FEr (BB, IECA, ARA II, ARM, INRA).

En el 30,7% (99) de los casos con IC se había prescrito un iSGLT2, siendo un 61,6% dapagliflozina y un 38,4% empagliflozina. Las principales especialidades prescriptoras de iSGLT2 fueron cardiología en el 50,5% de las y los pacientes y medicina interna en el 26,3%. En AP se inició el 10,1% de las prescripciones de los iSGLT2.

Siguiendo los criterios definidos a partir de la Guía de ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, se observó que el tratamiento con iSGLT2 para su indicación en IC fue adecuado en el 66,7% de los sujetos (IC 95%: 57,4-75,9).

En la tabla 2 se describen las características clínicas y de tratamiento según la adecuación terapéutica de los 99 pacientes en tratamiento con iSGLT2. Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y el sexo, prevaleciendo pacientes más jóvenes y de sexo masculino.

>> Tabla 2. Descriptivo por grupos según adecuación terapéutica de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

	TRATAMIENTO ADECUADO (N = 66)	NO TRATAMIENTO ADECUADO (N = 33)	
Edad (años) \bar{X} (DE)	80,0 (11,98)	86,0 (8,11)	p = 0,05
Nacionalidad n (%)			
Española	60 (90,9)	33 (100)	p = 0,174
Otra	6 (9,1)	0 (0)	
Sexo n (%)			
Hombres	44 (66,7)	11 (40,7)	p = 0,002
Mujeres	22 (33,3)	22 (59,3)	
Enfermedades concomitantes n (%)			
Diabetes mellitus 2	57 (86,3)	0 (0,0)	p < 0,001

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



Diabetes mellitus 2	57 (86,3)	0 (0,0)	p < 0,001
Hipertensión arterial	55 (83,3)	28 (84,8)	p = 0,847
Dislipemia	53 (80,3)	69,6 (23)	p = 0,784
Obesidad	49 (74,2)	17 (51,5)	p = 0,026
Tabaquismo activo	7 (10,6)	1 (3,7)	p = 0,310
Fibrilación o flúter auricular	35 (53,0)	25 (75,7)	p = 0,029
Cardiopatía isquémica	24 (36,3)	8 (29,6)	p = 0,224
Enfermedad arterial periférica	8 (12,1)	3 (11,1)	p = 0,851
Accidente cerebrovascular	12 (18,1)	5 (18,5)	p = 0,706
Enfermedad renal crónica	39 (59,0)	15 (45,4)	p = 0,199
Tratamientos concomitantes n (%)			
Metformina	37 (56,0)	1 (3,0)	p < 0,001
Otros antidiabéticos	38 (57,5)	1 (3,0)	p < 0,001
Betabloqueantes	52 (78,7)	22 (66,6)	p = 0,191
IECA	11 (16,6)	5 (15,1)	p = 0,847
ARA II	20 (30,3)	9 (27,2)	p = 0,755
ARM	29 (43,9)	12 (36,3)	p = 0,471
INRA	23 (34,8)	6 (18,1)	p = 0,086
FEVI antes n (%)			
FEVI reducida	30 (45,5)	0 (0,0)	p < 0,001
FEVI ligeramente reducida	3 (4,5)	7 (21,2)	
FEVI conservada	23 (34,8)	20 (60,6)	
FEVI desconocida	10 (15,2)	6 (18,2)	
Profesional que inicia el tratamiento n (%)			
Cardiología	38 (42,4)	12 (36,3)	p = 0,047
Medicina interna	9 (13,6)	17 (51,5)	p < 0,001
Medicina Familiar y Comunitaria	8 (12,1)	2 (6,0)	p = 0,489
Endocrinología	3 (4,5)	0 (0,0)	p = 0,209
Geriatría	1 (1,5)	0 (0,0)	
Nefrología	6 (9,0)	2 (6,0)	
Urgencias	1 (1,5)	0 (0,0)	

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: antagonistas de los receptores de neprilisina y del receptor de angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En la tabla 3 se describen el porcentaje de pacientes según los criterios de adecuación descritos en «Material y métodos». Tal y como se representa en la tabla, todos las y los pacientes con DM2 y FEVIr se encontraban representados en el grupo de tratamiento adecuado. Por el contrario, no se encontraron pacientes con un $FG < 20 \text{ ml/min/m}^2$ en ninguno de los grupos.

>>> Tabla 3. Criterios de adecuación según grupos

	TRATAMIENTO ADECUADO (N = 66)	NO TRATAMIENTO ADECUADO (N = 33)	
Criterios en IC de FEVI reducida n (%)			
FEVI reducida antes del inicio del iSGLT2	30 (45,5)	0 (0,0)	p < 0,001
≥ 1 fármaco para la IC	63 (95,5)	31 (93,9)	p = 1,000
Dapagliflozina o empagliflozina	66 (100,0)	33 (100,0)	p = 0,108
Otros criterios n (%)			
Diabetes mellitus 2	57 (86,3)	0 (0,0)	p < 0,001
Filtrado glomerular ≥ 20 ml/min/m ²	66 (100,0)	33 (100,0)	p = 0,108

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

De las y los pacientes en tratamiento con iSGLT2, el 83,8% (83/99) disponían de un ecocardiograma anterior al inicio del medicamento, siendo un 30,3% (30/99) FEVIr, un 10,1% (10/99) FEVIr y un 43,3% (43/99) FEVIc. En el grupo de tratamiento no adecuado, existía un mayor porcentaje de sujetos con una IC-FEc (60,6%).

El 95,5% de las personas con iSGLT2 prescrito

adecuadamente utilizaba al menos un fármaco de primer escalón para la IC-FEr. El más frecuente fue el betabloqueante (78,7%).

En el grupo de tratamiento adecuado, las principales especialidades prescriptoras fueron cardiología en el 42,4 %, medicina interna en el 13,6 % y Medicina de Familia en el 12,1%. Medicina interna fue la especialidad que más tratamientos inadecuados inició (51,5%).

Sobre los efectos secundarios de los iSGLT2, en la HCE se registraron un 6,1% (6/99) de casos de ITU de repetición y un 23,2% (23/99) de fracaso renal agudo. No se encontraron otros efectos adversos (infecciones genitales de repetición, cetoacidosis diabética o amputaciones no traumáticas). El fármaco fue retirado en el 9,1% (9/99) de las y los pacientes en tratamiento.

>>> DISCUSIÓN

El 30,7% de los 323 pacientes con IC tenían prescrito iSGLT2 (empagliflozina o dapagliflozina) y, de estos, la prescripción de iSGLT2 era superior en quienes tenían antecedentes de DM2, ERC y/o CI.

Este resultado es acorde a las indicaciones de los iSGLT2, que nacieron como fármacos antidiabéticos, y que posteriormente han mostrado beneficios en la IC y en la ERC, ampliando su uso. Han sido esenciales los estudios DAPA-HF (15) y EMPEROR-Reduced (14), con resultados favorables en pacientes con IC y alto riesgo cardiovascular, pudiendo favorecer la prescripción de iSGLT2 en este grupo de pacientes.

Más de la mitad de las prescripciones de iSGLT2 (66,7%) fueron adecuadas, siguiendo las directrices de la Guía ESC 2021. Este porcentaje fue ligeramente superior al de otros fármacos utilizados con anterioridad para la IC-FEr (IECA, ARA II, BB, ARM), que se sitúa en torno al 55,2%, según muestra el estudio de Naveiro-Rilo et al. (27).

Existe un corto período entre la publicación de la guía y la selección de esta muestra. A pesar de ello, se ha detectado un porcentaje elevado de prescripción en este tipo de pacientes (30,7%). También la adecuación ha sido más alta de lo predecible (66,7%). Esta tendencia podría seguir aumentando según se incorporan las nuevas indicaciones de DM2, CI, ERC e IC a las respectivas guías de práctica clínica. En otros estudios con datos en la práctica habitual, ya se ha objetivado una trayectoria ascendente en la prescripción de iSGLT2 (28,29).

Todos los pacientes con DM2 y/o FEVIr

pertenecían al grupo de tratamiento adecuado. No obstante, en este grupo también se encontraron pacientes con FEVIlr (5,3%) y FEVlc (41,1%). Reflexionando, sorprende la proporción de pacientes con FEVlc tanto en el grupo de prescripción (38,4%) como en el de adecuación terapéutica (34,8%), puesto que no eran fármacos indicados en este grupo de pacientes en la Guía ESC 2021 (4).

En la muestra global de 323 pacientes con IC, ya existe un alto porcentaje de FEVlc (62,2%). Comparativamente, este valor es superior al de otros estudios españoles, donde el grupo mayoritario de individuos con IC tenían FEVlr (50-57%)^{3,6,30}. Lo mismo ocurre en estudios a nivel internacional (40-53%)^{29,31}. No obstante, estas publicaciones se basan mayoritariamente en datos recogidos en el ámbito hospitalario. Este alto porcentaje puede asociarse a ensayos como el publicado en agosto de 2021, el EMPEROR-Preserved (16), que posicionan a los iSGLT2 en la IC-FEVlc.

En este estudio, como en otros publicados, destaca la prescripción del fármaco por parte de cardiología^{29,31,32}, siendo los principales prescriptores iniciales (50,5%). Además, el 42,4% de las prescripciones consideradas adecuadas también son iniciadas por este servicio. En contraposición con medicina interna, que son los segundos prescriptores de los iSGLT2 en el estudio (26,3%), solo un 13,6% forman parte de la muestra de prescripción adecuada. Únicamente el 10,1% de las prescripciones han sido iniciadas por un médico o una médica de familia. No hemos encontrado otros estudios que hagan análisis del médico prescriptor del iSGLT2 para su comparación.

De los 99 sujetos con prescripción con iSGLT2, se recogen únicamente 29 reacciones adversas. El fracaso renal agudo fue el más prevalente, presente en el 88% de las reacciones adversas, seguido de las ITU (12%). Concuere con otros estudios, como el realizado en 2017 por un grupo de médicos médicas y farmacéuticos y farmacéuticas en Aragón (33). En lo que respecta al fracaso renal agudo, se encuentra presente en un 25% del total de pacientes en tratamiento; es un porcentaje mayor que lo observado en los informes de posicionamiento de los fármacos (18,19,34), donde suponen un 1% aproximadamente.

La aparición de las infecciones de orina es similar a lo observado en la literatura, donde se describe en un 8,8% (35). En cualquier caso, es probable que el diseño del estudio haya influido en el resultado del porcentaje de reacciones adversas. Al tratarse de un estudio transversal, el reconocimiento de efectos secundarios en

la HCE no fue el óptimo, y tampoco se pudo establecer una relación causa-efecto en ninguno de los casos.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio es que está hecho en un único centro, por lo que no se pueden hacer inferencias a la población.

En relación con la recogida de los datos, se realiza de forma retrospectiva, utilizando la HCE como fuente de datos. La HCE es una herramienta diseñada para la consulta y no para la investigación. Por este motivo, la calidad de los datos recogidos no siempre es la adecuada ni la deseada por los investigadores. Es esperable que se excluyan pacientes por pérdida de datos (omisión de otros códigos diagnósticos menos precisos) o que algunos de los datos recogidos sean incluso erróneos. Esto afectaría tanto al tamaño de la muestra como a la validez interna del estudio, entre otros aspectos. La falta de información en la HCE también supone una desventaja a la hora de conocer el motivo de prescripción o retirada de los iSGLT2, incluyendo los efectos adversos.

Además, el estudio no ha valorado la dispensación ni la adherencia al tratamiento de iSGLT2 u otros medicamentos (metformina, BB, IECA, ARA II, ARM, etc.).

Asimismo, no todos los y las pacientes pudieron ser clasificados según la FEVI porque faltaban datos en la HCE. Cabe recordar que el uso de pruebas complementarias (como el ecocardiograma) en AP puede estar limitado, y eso favorece que los diagnósticos sean puramente clínicos.

Por otro lado, cabría destacar que en 2023 la ESC publicó una actualización sobre la Guía de insuficiencia cardíaca ESC 2021. Con dicha actualización, los iSGLT2 comienzan a formar parte del tratamiento de la IC-FElr e IC-FEc, y no solo de las IC-FEr, independientemente de si la persona es diabética o no³⁵. Estas modificaciones no fueron incorporadas al estudio, ya que la población seleccionada era previa a dicha actualización (2022). Sería interesante analizar los datos nuevamente en función de esa actualización.

Dado el aumento de estudios y las variaciones sobre la indicación de los iSGLT2, los criterios de adecuación terapéutica se modifican con gran velocidad, y suponemos que esta adecuación de prescripción será mayor en futuros estudios que se hagan, dada la ampliación de criterios para iniciar el fármaco.

Fortalezas

La principal fortaleza de este estudio radica en el análisis del uso de iSGLT2 en IC en personas usuarias del centro de salud, en la práctica clínica habitual. Si bien cada vez existe más literatura respecto al uso de estos medicamentos en este ámbito, los datos hasta ahora suelen proceder de muestras con personas atendidas en hospitales y de ensayos clínicos (31). Es de destacar que, de los 396 pacientes inicialmente seleccionados según su CIAP, tan solo 20 fueron excluidos por no hacer seguimiento en AP.

Al mismo tiempo, el presente trabajo utiliza una muestra de 2022, dando un margen de al menos 1 año desde la salida de la guía de IC. En comparación, trabajos similares a este utilizaron muestras anteriores a la aprobación de distintos iSGLT2 con esta indicación en la EMA o la FDA (30,36).

Propuestas a futuro

Pocos estudios evalúan la prescripción de los iSGLT2 desde el ámbito de AP, puerta de entrada de los y las pacientes al sistema sanitario en España, por lo que es necesario conocer las características clínicas y de prescripción de la población en este nivel asistencial. Dado que son fármacos novedosos y parecen suponer un avance para tratar la patología cardiovascular, estudiar su uso en vida real es pertinente e interesante. Por consiguiente, se precisan estudios más amplios, idealmente prospectivos, que incluyan a población más heterogénea para conocer los datos en práctica clínica y la evolución del uso de estos fármacos. Asimismo, es de interés conocer la adherencia de estos medicamentos, así como sus efectos secundarios.

Por último, referenciando una de las limitaciones, se deberían revisar y analizar los datos de este estudio siguiendo las directrices de las nuevas actualizaciones de las guías de práctica clínica (36).

>>> CONCLUSIONES

Este estudio muestra un alto porcentaje de adecuación terapéutica de uso de iSGLT2 en IC, una indicación bastante reciente en esta patología. Tanto la adecuación como la prescripción han sido mayores en pacientes con FEVIr y/o DM2. Estos son a su vez uno de los criterios de prescripción adecuada. No se pudieron valorar exhaustivamente los efectos adversos de estos tratamientos debido a la escasa información en la HCE. El inicio de prescripción en AP fue proporcionalmente más bajo respecto al que se llevó a cabo en hospitales. La implementación de este fármaco en la práctica clínica parece estar siendo rápida, lo que hace indispensable

conocer más sobre su uso en la vida real y sobre la evolución de su prescripción.

>>> FINANCIACIÓN

Las autoras y los autores declaran la no existencia de financiación para la realización del presente artículo.

>>> CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras y los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Obaya Rebollar JC. Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: un cambio en la estrategia terapéutica. *Aten Primaria*. 2022;54(5):1-2.
2. Escobar C, Palacios B, Varela L, Gutiérrez M, Duong M, Chen H, et al. Prevalence, Characteristics, Management and Outcomes of Patients with Heart Failure with Preserved, Mildly Reduced, and Reduced Ejection Fraction in Spain. *J Clin Med*. 2022 Sep 2;11(17):5199.
3. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(1):31-8.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):2599-726.
5. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
6. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1-11.
7. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. [Internet]. [citado: 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=14819>
8. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-34.
9. European Medicines Agency. [Internet]. [citado: 30 de enero de 2023]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en>
10. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;13(1):2117-28.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-57.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
13. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in

Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425-35.

14. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24.

15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451-61.

17. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, De Boer RA, DeMets D, Hernández AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98.

18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Citado: 8 de febrero de 2023]. Ficha técnica forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html

19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Citado: 8 de febrero de 2023]. Ficha técnica jardiancie 10 mg comprimidos recubiertos con película.

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html

20. España aprueba dapagliflozina como tratamiento para la insuficiencia cardíaca. iSa-nidad. 2021 Sep 13.

21. Calpe Berdiel L. EMA y FDA aprueban el uso de empagliflozina en insuficiencia cardíaca y FEVI reducida. CardioTeca.com. 2021 Aug 24.

22. Calpe Berdiel L. La FDA aprueba empagliflozina para los pacientes adultos con insuficiencia cardíaca (no sólo reducida). CardioTeca.com. 2022 Mar 3.

23. ICPC-classification | WICC - Wonca International Classification Committee [Internet]. [Citado: 9 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://wicc.one/icpc-classification>

24. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. Am Fam Physic- cian. 2012;85:1161-8.

25. Jimeno Sainz A, Gil V, Merino J, García M, Jordán A, Guerrero L. Validez de los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca sistólica. Rev Clin Esp [Internet]. 2006 [citado: 23 de mayo de 2025];206(10):495-8. Disponible en: <https://revclinesp.es/es-validez-criterios-clinicos-framingham-el-articulo-13094898>

26. eCIE-Maps - CIE-10-ES. [Internet]. [Citado: 11 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.eciemaps.sanidad.gob.es/browser/metabusador>

27. Naveiro-Rilo JC, Díez-Juárez D, Flores-Zurutuza ML, Molina Mazo R, Alberte Pérez C, Arias Cobos V. Grado de adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: Visión



GLYMS®

Información en tiempo real

La trazabilidad no es opcional,
es el pilar de un laboratorio confiable.
Y con **GLYMS**, es verificable y precisa.

Con el **Software para Laboratorios GLYMS**, cada acción dentro del sistema queda registrada, identificada y protegida. Desde la autenticación de usuarios hasta el seguimiento completo de cada muestra, propia o derivada, **la trazabilidad es precisa y verificable.**

Control de accesos, auditoría de procesos y seguridad en tiempo real.

GLYMS no solo registra: garantiza.

www.glyms.com

desde atención primaria. *Semergen*. 2013;39(4):183-90.

28. Becher PM, Schrage B, Ferrannini G, Benson L, Butler J, Carrero JJ, et al. Use of sodium– glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):1012-22.

29. Hofer F, Hammer A, Steinacher E, Baumer U, Kazem N, Koller L, et al. Prescribing trends of sodium-glucose cotransporter 2 Inhibitors in patients with heart failure with preserved, mildly reduced and reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2023;44(Supplement_2):1.

30. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, et al. Clinical characteristics, management, and one-year risk of complications among patients with heart failure with and without type 2 diabetes in Spain. *Rev Clin Esp*. 2022;222(4):195-204.

31. Nadarajah R, Younis A, Aktaa S, Gale CP. Cardiovascular Nursing and Allied Professions-Chronic Nursing Care Eligibility and prescribing rates of SGLT2 inhibitors for ambulatory patients with heart failure and reduced ejection fraction in a multidisciplinary heart failure management programme. *Eur Heart J*. 2023 Nov 9;44(Supplement_2):1-3.

32. Stolfo D, Lund LH, Benson L, Lindberg F, Ferrannini G, Dahlström U, et al. Real-world use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(9):1648-58.

33. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Semergen*. 2018;44(1):23-9.

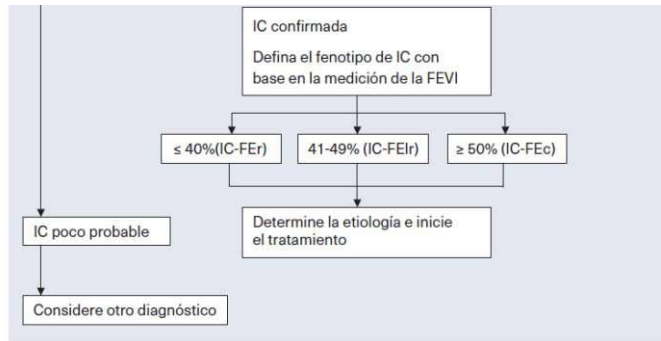
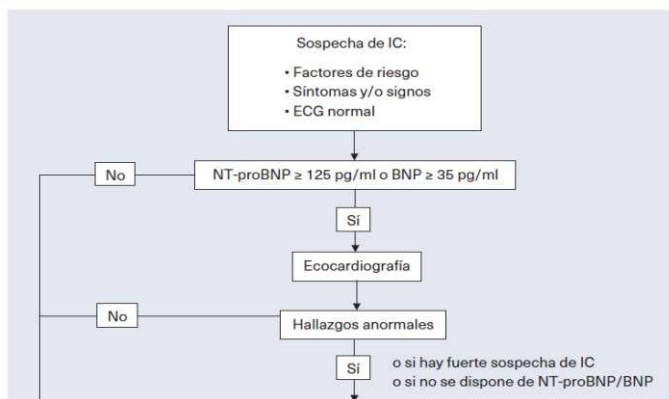
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Citado: 8 de febrero de 2023]. Ficha técnica invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html

35. Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Baranda F, Barrondo S, et al. Revisión de las gliflozinas: nuevas evidencias y lugar en terapéutica. *Boletín farmacoterapéutico INFAC*. 2020;28(4):32-44.

36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.

>> Anexo 1. Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardíaca



Modificada de: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(6):458-65.

>> Anexo 2. Criterios diagnósticos de Framingham para la insuficiencia cardíaca

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Edema agudo de pulmón	Edemas tibiales
Cardiomegalia	Disnea con el esfuerzo
Reflejo hepatojugular	Hepatomegalia
Aumento de la presión yugular venosa	Tos nocturna
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Derrame pleural
Crepitantes	Taquicardia (>120 lpm)
Tercer ruido (R3) cardíaco de galope	

Modificada de: King MD, Kingery D, Baretta C. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *Am Fam Physician*. 2012;85(12):1161-1168.

>> Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos

- N.º de codificación del paciente: _____
- Edad (en años): _____
- Sexo: _____
Mujer
Hombre
- Nacionalidad: _____
España
Europa
Latinoamérica
Norteamérica
Asia
África
No sabe (NS)
- ¿Cumple criterios diagnósticos de insuficiencia cardíaca?
Sí
No
NS
- ¿Tiene hipertensión arterial (HTA)?
Sí
No
NS
- Diabetes mellitus (DM):
Sí
No
NS
- Dislipemia (DL):
Sí
No
NS
- Obesidad/sobrepeso:
Sí
No
NS
- Tabaquismo:
Sí
No
NS
- Fibrilación auricular o flutter auricular (FA):
Sí
No
NS
- Cardiopatía isquémica:
Sí
No
NS
- Enfermedad arterial periférica (EAP):
Sí
No
NS
- Enfermedad cerebrovascular o accidente cerebrovascular agudo (ictus, accidente isquémico transitorio):
Sí
No
NS
- Enfermedad renal crónica (ERC):
Sí
No
NS
- Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m2): _____
- ¿Tiene prescrito actualmente o previamente alguna gliflozina o inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)?
Dapagliflozina
Empagliflozina
Canagliflozina
No prescrito
- ¿A qué dosis tiene pautada el iSGLT2?: _____
- Profesional que inicia el tratamiento con gliflozina:
Médico/a de familia
Cardiólogo/a
Endocrinólogo/a
Nefrólogo/a
Internista
Otro: _____
- Fecha de prescripción de la gliflozina: _____
- ¿Toma metformina?
Sí
No
- Otros antihipertensivos:
Sí
No
- Betabloqueadores:
Sí
No
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):
Sí
No
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II):
Sí
No
- Antagonista del receptor de aldosterona (ARM)
Sí
No
- Inhibidor del receptor angiotensina-nerlipresina (ANRI: sacubitril/valsartán):
Sí
No
- EFFECTOS ADVERSOS DE LAS GLIFLOZINAS
28. Infecciones urinarias (ITU) de repetición (≥ 3/año):
Sí
No
NS
- Infecciones genitales (IGU) de repetición:
Sí
No
NS
- Cetoacidosis diabética:
Sí
No
NS
- Amputaciones no traumáticas:
Sí
No
NS
- Fallo renal agudo:
Sí
No
NS
- SEGUIMIENTO CLÍNICO
33. Retirada del medicamento:
Sí
No
NS
- Fecha de la retirada de la gliflozina: _____
- Profesional que retira el tratamiento con gliflozina
Médico/a de familia
Cardiólogo/a
Endocrinólogo/a
Nefrólogo/a
Internista
NS
Otro: _____
- ¿Qué propició la retirada del iSGLT2? _____
- Seguimiento en Atención Primaria
Sí
No
- Número de consultas en Atención Primaria en el último año: _____
- Seguimiento en atención hospitalaria:
Sí
No
- Número de consultas en atención hospitalaria en el último año: _____
- Número de ingresos en el último año: _____
- Fallecimiento:
Sí
No
- Fecha del fallecimiento: _____
- Ecocardiograma realizado antes del inicio del iSGLT2:
Sí
No
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo o FEVI (%) antes del inicio del iSGLT2: _____
- Ecocardiograma realizado en el seguimiento:
Sí
No
- Última FEVI (%) realizada en el seguimiento: _____
- ¿Quieres dejar algún comentario sobre el paciente?



Bernardo Lew
 Importador de Soluciones para Laboratorios



BC-6800 Plus

Contador Hematológico

200

HEMOGRAMAS/ HORA

EL MÁS RÁPIDO DEL MERCADO

mindray

6 Diferenciales

Recuento adicional de células inmaduras (IMG#, IMG%).

Parámetros que nos diferencian

10 Parámetros diferenciales: Reticulocitos (RET#, RET%), Hemoglobina Reticulocitaria (RHE), **NRBC**, PLT-O, PLT-H, RBC-O, IMG, Fracción de plaquetas inmaduras (IPF), Eritrosedimentación (VSG), Recuento de líquidos biológicos (7 Parámetros reportables).

ÚNICO

ERITROSEDIMENTACIÓN
 EN UN MISMO TUBO



EN SOLO

1.5

MINUTOS



DESAGREGACIÓN PLAQUETARIA

RESUELVE MUESTRAS
 PROBLEMÁTICAS:

PSEUDOTROMBOCITOPENIA
 INDUCIDA POR EDTA Y
 CRIOAGLUTININAS.



SF Cube
 Tecnología de Análisis Celular

GRÁFICOS EN 3D

QUE REVELAN
 POBLACIONES DE
 CÉLULAS
 ANORMALES



Proteómica aplicada al estudio de la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica

>>> Este trabajo de investigación nos revela nuevos biomarcadores proteómicos que podrían facilitar el diagnóstico temprano y el desarrollo de terapias específicas para la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica.

>>> AUTORES

Covadonga Quirós-Caso¹, Natalia Carrillo-López², José Luis Fernández-Martín², Cristina Alonso-Montes², Jorge B. Cannata-Andía³

1 Laboratorio de Medicina. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

2 Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Unidad de Gestión Clínica del Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). REDinREN y RICORS2040. ISCIII. Oviedo.

3 Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo

Correspondencia: cristinaam.huca@gmail.com

Fuente: *Rev Osteoporos Metab Miner* 2024;16(4):140-148. DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00061

>>> RESUMEN

Introducción: la calcificación vascular (CV) se asocia a un incremento de la mortalidad en la población general y en pacientes con enfermedad renal crónica, en los que la prevalencia es mucho mayor. La necesidad de un diagnóstico efectivo y precoz de la CV para mejorar las estrategias preventivas y pronósticas ha impulsado la investigación sobre biomarcadores. El objetivo de este trabajo es estudiar la expresión diferencial de proteínas asociadas al proceso de CV mediante técnicas de proteómica.

Material y métodos: se cultivaron células de músculo liso vascular en condiciones no calcificantes y calcificantes. La expresión diferencial de proteica se realizó mediante 2D-DIGE y LC-ESI-MS/MS y la identificación se realizó con el motor MASCOT.

Resultados: tras seis días de cultivo, se detectaron 121 spots de proteínas expresadas diferencialmente. De estas proteínas, 21 fueron

identificadas en 24 spots. En las células cultivadas en medio calcificante, cuatro proteínas aumentaron significativamente su expresión; la del colágeno de tipo I fue la que mostró un mayor cambio (3,49 veces) respecto a las cultivadas en medio no calcificante. Otras proteínas, musculares y estructurales, mostraron una reducción en su expresión. Además, se observaron cambios en la expresión de nucleobindina-1 y endoplasmína que hasta la fecha no se habían relacionado con la CV.

Conclusión: los resultados confirmaron el descenso en la expresión de proteínas típicamente musculares y del citoesqueleto durante la CV. Además, se identificaron cambios en la expresión de proteínas que previamente no se habían relacionado con la CV y que podrían estar implicados en este proceso.

Palabras clave: Calcificación vascular. Enfermedad renal crónica. Proteómica. 2D-DIGE.

>>> INTRODUCCIÓN

En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) los mecanismos de regulación de la homeostasis del calcio y del fósforo se hallan comprometidos, lo que da lugar a lo que se conoce como “alteraciones minerales

y óseas de la enfermedad renal-crónica”, más conocidas por su acrónimo en inglés, CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders), que incluye la calcificación vascular (CV) (1).

La CV se asocia a un incremento de la mortalidad en la población general (2) y principalmente en pacientes con ERC (3,4), en los que es más prevalente que en individuos de la misma edad con función renal preservada (5,6).

La elevada morbimortalidad de la ERC se ha atribuido a factores tradicionales y no tradicionales de riesgo. Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, hipertensión, diabetes y sexo masculino) son responsables en gran medida de la progresión de la CV. Sin embargo, estos factores no son suficientes para explicar la elevada prevalencia de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC (7). Entre los factores no tradicionales, la hiperfosfatemia es uno de los más estudiados relacionados con el aumento de CV y de mortalidad en los pacientes con ERC (8,9).

AVAN

DIAGON
Solutions beyond Imagination

COMUNIDAD EUROPEA

> Coagulómetros Semiautomáticos: Soluciones Integrales para tu Laboratorio.

Instrumento de coagulación semiautomatizado.
COAG 4D Plus

Coagulometro para realizar pruebas de Dímero.

COAG 2D

Características:



Apto para realizar más de 15 pruebas (AT III, Dímero D, Anticoagulante lúpico y más).



Diseño compacto y libre de mantenimiento.



Interfaz intuitiva y simple.



Conectividad LIS unidireccional.



ventas@avan.com.ar

www.avan.com.ar

+54 (11) 4754-2168

+54 (9 11) 2796-9201

www.avan.com.ar

La CV se produce a través de un proceso complejo, activo y regulado en el que intervienen diferentes mecanismos (10-12). Hasta la fecha se han publicado diversos estudios que han permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos subyacentes al proceso de CV (7,10). Sin embargo, la imposibilidad de una detección precoz de la CV ha impulsado la investigación sobre nuevos posibles biomarcadores que puedan utilizarse para el diagnóstico temprano de la CV y que podrían mejorar sus estrategias preventivas y pronósticas. La espectrometría de masas aplicada a estudios de proteómica permite la caracterización del perfil proteico (proteoma) de una muestra biológica de forma rápida en un momento determinado. Por tanto, el objetivo fundamental de este trabajo fue estudiar la expresión diferencial de proteínas asociadas al proceso de CV mediante técnicas de proteómica utilizando un modelo de CV in vitro con células de músculo liso vascular (CMLV).

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Cultivo celular y condiciones de calcificación

Se utilizó como CMLV la línea celular inmortal A7r5 de aorta de rata (ATCC CRL-1444™). Las células se cultivaron en DMEM (1,8 mM de calcio [Ca] y 1 mM de fosfato [P]; Lonza) suplementado con suero fetal bovino (SFB) (10%), glutamina (1%) (Biochrom), aminoácidos no esenciales (ANE) (1%), penicilina y estreptomycin (1%) (Biochrom).

Las células A7r5 se sembraron en 20 placas de 15 cm de diámetro (152 cm² de superficie). Para el análisis del contenido en calcio se usaron placas de seis pocillos (9,6 cm² de superficie). Cuando alcanzaron el 60-70 % de confluencia, se añadieron las condiciones experimentales. Para los experimentos de calcificación se utilizó el medio de cultivo DMEM-F12 para maximizar las diferencias entre las condiciones no calcificantes y calcificantes. Medio no calcificante (control): DMEM-F12 (1 mM de Ca y P) suplementado con BSA (0,1%), penicilina y estreptomycin (1%). Medio calcificante: al medio no calcificante se le añadió un estímulo calcificante para que las células A7r5 cambiaran su fenotipo a tipo osteoblasto; en este caso se suplementó con Ca y P hasta una concentración final de 2 y 3 mM, respectivamente. En nuestras condiciones experimentales, concentraciones superiores a 2 mM de calcio y a 3 mM de fosfato producen una precipitación espontánea de Ca₃(PO₄)₂.

Ambos estudios se realizaron en paralelo y el medio de cultivo se renovó cada dos días.

Contenido en calcio

El grado de mineralización se valoró mediante tinción con rojo de alizarina a los 6 días de cultivo en las condiciones calcificantes y no calcificantes. Brevemente, las células se lavaron con phosphate buffer saline (PBS), se fijaron con formaldehído (10 % en PBS) a 4 °C durante 45 minutos y, tras un lavado con agua desionizada, se tiñeron con rojo de alizarina al 2 % (pH del 4,2) durante 5 minutos.

Estudio de proteómica

Tras 6 días de cultivo y una vez comprobada la presencia de calcificación, las células se recogieron en 20 mL de PBS y se juntaron para obtener 4 muestras cultivadas en medio no calcificante (C1, C2, C3 y C4) y cuatro muestras del cultivo en MC (P1, P2, P3 y P4). En ambos grupos las muestras se solubilizaron mediante sonicación en tampón de lisis (7M urea, 2M tiourea, 4 % CHAPS y 30 mM Tris). La concentración total de proteínas se midió utilizando el método Bradford (13) (Bio-Rad, Hercules, CA, EE. UU.).

Siguiendo las recomendaciones del fabricante se añaden 400 pmol de CyDye™ DIGE FluorDyes (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) por 50 µg de proteína (los fluorocromos Cy3 y Cy5 se usaron para la tinción de las muestras y Cy2, para el estándar interno, resultado de la mezcla de la misma cantidad de proteína de las muestras cultivadas en condiciones no calcificantes y calcificantes). Las muestras se tiñeron por pares (condiciones no calcificantes y calcificantes) para evitar diferencias en el marcaje.

La separación de los extractos de proteínas marcadas se llevó a cabo en geles bidimensionales DIGE (2D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis), según las recomendaciones del fabricante (GE Healthcare, Uppsala, Suecia). Primera dimensión: las muestras se cargaron en tiras IPG (24 mm; pH de 3-10 NL) (GE Healthcare). Una vez realizada la primera dimensión, las tiras IPG se incubaron en un tampón de equilibrado (50 mM Tris-HCl, pH de 8,8, 6M urea, 30 % glicerol, 2 % SDS y trazas de azul de bromofenol) que contenía 0,5 % ditiotreitól (DTT) durante 15 minutos y a continuación, en el mismo tampón, con 4,5 % iodoacetamida otros 15 minutos. Para la segunda dimensión, las tiras se cargaron en geles de poliacrilamida (12,5 %) (Ettan DALT six system, GE Healthcare, Uppsala, Suecia) y se corrieron (2W/gel) durante 4 horas y 30 minutos hasta que el azul de bromofenol alcanzó el extremo del gel. Después, los geles 2D fueron escaneados (EttanDige- rlmager, GE Healthcare, Uppsala, Suecia) a 100 µm de resolución con ex/em de 488/520, 532/580 y 633/670 nm para Cy2, Cy3, y Cy5, respectivamente.

Se realizaron tres experimentos independientes para cada condición. El análisis de las imágenes se llevó a

cabo con el programa informático DeCyder2D v7.0 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia). Para la selección de spots, la cuantificación del volumen y la normalización de las muestras en el gel se usó el módulo de análisis diferencial (DIA o differential in-gel analysis). El módulo de análisis de variación biológica (BVA o biological variation analysis) se usó para comparar los spots de proteínas entre los distintos geles e identificar aquellos que mostraron diferencias significativas.

Se realizó un gel preparativo en poliacrilamida (12,5 %) con 500 µg de proteína (la misma cantidad de cada muestra) siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente. Las proteínas se visualizaron mediante tinción con Oriole™ Fluorescent Gel Stain (Biorad, Hercules, EE. UU.); la adquisición de las imágenes se realizó mediante un documentador de geles ChemiDoc™ XRS+ (Biorad, Hercules, EE. UU.).

Los spots expresados diferencialmente se cortaron manualmente. La digestión de los spots se realizó con 12,5 ng/µl tripsina en 50 mM bicarbonato de amonio durante 12 horas a 37 °C. Para la extracción de los péptidos se utilizó una disolución de ácido fórmico (1 %) y acetonitrilo (50 %) (Sigma Aldrich, St Louis, EE. UU.).

Identificación de proteínas

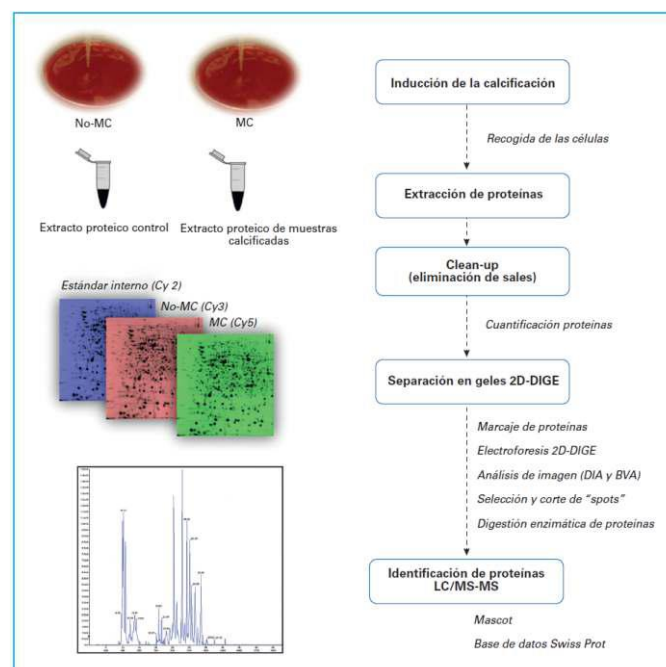
Los extractos de proteínas se analizaron usando un sistema de nanoHPLC (Ultimate 3000, Dionex/LC Packings) con muestreador automático conectado a un espectrómetro de masas de trampa iónica (ion Q-trap) (Applied Biosystems) con fuente de nanoelectrospray (ESI). La columna cromatográfica fue C-18 de 75 µm diámetro (Dionex/LC Packings) conectada a un capilar de óxido de silicio para generar el electrospray. El volumen de inyección de la muestra utilizado fue 1 µl y el flujo de la fase móvil, 0,125 mL/min (modo split).

Los espectros de masas (MS/MS) obtenidos se analizaron con el software Analyst y se enfrentaron a la base de datos SwissProt para la identificación de las proteínas usando el motor MASCOT (MatrixScience). Los parámetros de búsqueda incluyeron una tolerancia de ± 1,2 Da y posibles modificaciones de las proteínas, como deamidación, carbametilación y oxidación de la metionina. Se consideró que una proteína estaba identificada cuando se detectaron al menos dos péptidos diferentes. La función y la localización de las proteínas identificadas se asignaron de acuerdo con la información depositada en las bases de datos PubMed y ExPasy.

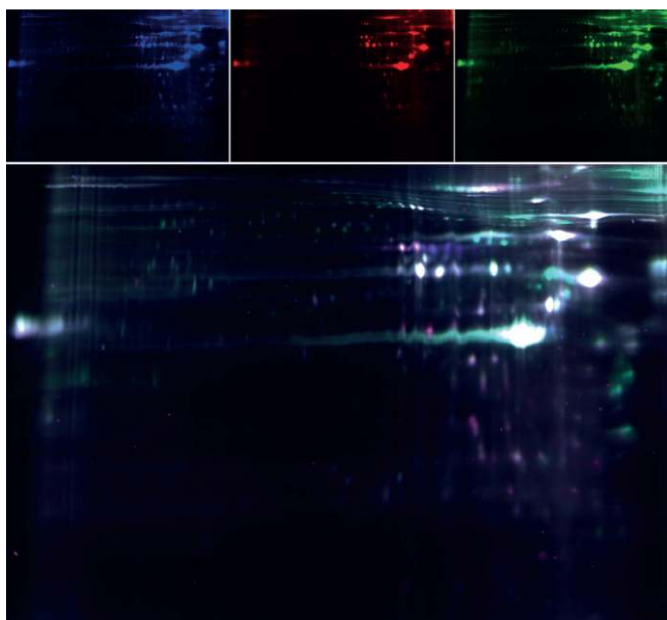
En los datos suplementarios se muestra un esquema de los procesos que se realizaron en el estudio de proteómica (Figura 1) y las imágenes representativas

de los geles marcados con los fluorocromos Cy2, Cy3 y Cy5 y la imagen resultante de la unión de los tres fluorocromos (Figura 2).

>> Figura 1. Tratamiento de las muestras para el análisis proteómico por LC-MS/MS.



>> Figura 2. Imágenes representativas de los geles resultantes de la electroforesis de las proteínas de las células cultivadas en medio no calcificante (Cy3) y calcificante (Cy5), del estándar interno (Cy2) y el resultante de la unión de los tres (Cy2 + Cy3 + Cy5).



>>> ANÁLISIS ESTADÍSTICO

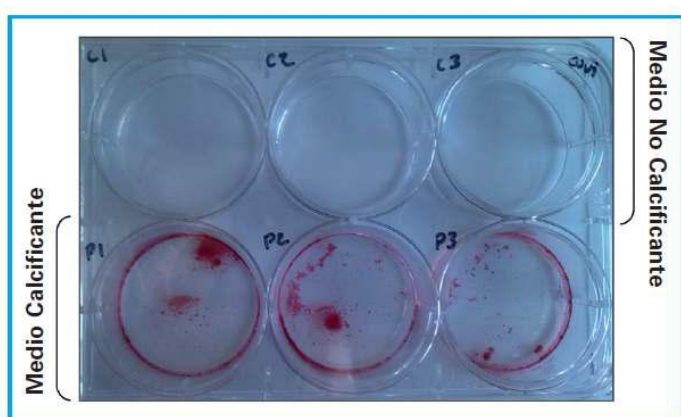
El análisis de los resultados del DIGE se realizó con el programa informático DeCyder2D v7.0 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) mediante análisis estadístico T-Student ($p < 0,05$). Se seleccionaron los

spots de proteínas, que mostraron cambios en la expresión por encima de un umbral de 1,5.

>>> RESULTADOS

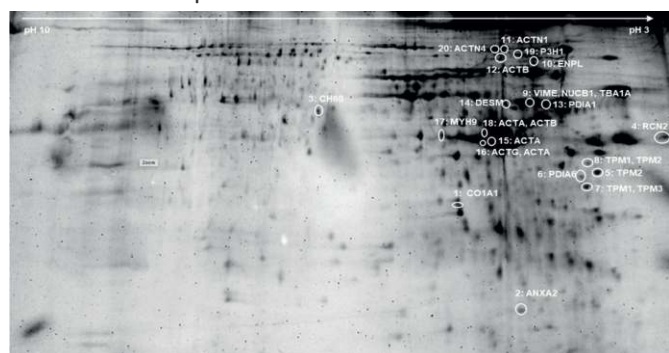
Las condiciones experimentales de cultivo de las CMLV se mantuvieron hasta el sexto día de tratamiento, momento en el que se observó, mediante la tinción con rojo de alizarina, un aumento en la deposición de calcio en los cultivos tratados con medio calcificante (Figura 3).

>>> Figura 3. Tinción con rojo alizarina de las CMLV tras 6 días de cultivo en condiciones no calcificantes y calcificantes.



Para evaluar la expresión diferencial de proteínas en cultivo de CMLV tratadas con medio calcificante respecto a las células cultivadas en condiciones no calcificantes se llevó a cabo el análisis comparativo 2D-DIGE. Aproximadamente, se detectaron 1860 spots de proteínas, de los que 121 se expresaron diferencialmente ($p < 0,05$), y de estos, 101 spots se analizaron por LC-ESI-MS/MS (Figura 4). Los espectros de masas obtenidos se enfrentaron a las bases de datos de modo que una puntuación individual superior a 32 obtenida en el Mascot indicó identidad u homología ($p < 0,05$). Se identificaron un total de 20 proteínas diferentes en 24 spots.

>>> Figura 4. Mapa del perfil de proteínas expresadas de forma diferencial en cultivos de CMLV en condiciones calcificantes respecto a las no calcificantes. Gel preparativo. Se indica el número de spot y el símbolo MASCOT de las proteínas identificadas.



De las proteínas identificadas, cuatro aumentaron su expresión en las células cultivadas en medio calcificante- te respecto a las cultivadas en medio no calcificante (Tabla I). El colágeno de tipo I y la anexina A2 mostraron las mayores diferencias entre las condiciones no calcificantes y calcificantes (ratio 3,49 y 2,17, respectivamente) después de 6 días.

>>> Tabla I. Proteínas sobreexpresadas en cultivos de CMVL A7r5 cultivadas en condiciones calcificantes respecto a las cultivadas en condiciones no calcificantes e identificadas por LC-MS/MS.

N.º spot	Símbolo MASCOT	Nombre	Función	Localización	p	Tasa de cambio	Score	Masa (Da)	pI	Péptidos
1	CO1A1_RAT	Cadena α -1 colágeno (I)	Estructural	Matriz extracelular	0,0023	3,49	80	137869	9,28	2 (1)
2	ANXA2_RAT	Anexina A2	Unión a Ca e interacción con citoesqueleto	Matriz extracelular	0,018	2,17	111	38654	7,53	3 (3)
3	CH60_RAT	Proteína de choque térmico 60 kDa mitocondrial	Estrés celular (chaperona)	Matriz mitocondrial	0,0072	1,57	136	60917	5,91	2 (2)
4	RCN2_RAT	Reticulocalbina-2	Unión a Ca	RER	0,017	1,54	131	37410	4,23	3 (2)

RER: retículo endoplasmático rugoso. MS Se muestra el número de spot, el símbolo del Mascot, la función y la localización de la proteína y el valor teórico de la masa (Da) y el punto isoeléctrico (pI) obtenido de las bases de datos, es decir, sin tener en cuenta posibles alteraciones o modificaciones postraduccionales. Otros datos del análisis por espectrometría de masas, como el número de péptidos identificados, también fueron incluidos (el número de péptidos únicos se indican entre paréntesis).

En la tabla II se muestran las 16 proteínas cuya expresión resultó inhibida en células cultivadas en medio calcificante respecto a las cultivadas en medio no calcificante. Las tropomiosinas (cadena beta, alfa-1 y alfa-3) fueron las proteínas que mostraron un mayor descenso cuando las CMLV se cultivaron en medio calcificante. Además, algunas de ellas se identificaron en varios spots, indicando posibles alteraciones en su estructura o modificaciones postraduccionales. Otras proteínas propias de células musculares que redujeron su expresión fueron la actina, la miosina-9, la desmina o la alfa-actina y otras proteínas del citoesqueleto, como la vimentina o la cadena alfa-1-A de la tubulina.

>>> Tabla II. Proteínas inhibidas en cultivos de CMVL A7r5 sometida a tratamiento de calcificación respecto al control

N.º spot	Símbolo MASCOT	Nombre	Función	Localización	p	Tasa de cambio	Score	Masa (Da)	pI	Péptidos
5	TPM2_RAT	Tropomiosina cadena beta	Citoesqueleto (estructural)	Citoplasma	0,0075	-10,4	170	32817	4,66	6 (5)
6	PDIAG_RAT	Proteína disulfuro isomerasa A6	Chaperona	RE	0,016	-6,45	83	48100	4,95	2 (1)
7	TPM1_RAT	Tropomiosina cadena alfa-1	Citoesqueleto (estructural) y adhesión celular	Citoplasma	6×10^{-10}	-6,39	299	32661	4,69	11 (9)
	TPM3_RAT	Tropomiosina cadena alfa-3	Citoesqueleto (estructural)	Citoplasma			100	28989	4,75	5 (3)
8	TPM1_RAT	Tropomiosina cadena alfa-1	Citoesqueleto (estructural) y adhesión celular	Citoplasma	0,0055	-6,21	89	32661	4,69	2 (2)
	TPM2_RAT	Tropomiosina cadena beta	Citoesqueleto (estructural)	Citoplasma			89	32817	4,66	2 (2)
9	VIME_RAT	Vimentina	Citoesqueleto	Citoplasma	0,018	-5,17	248	53700	5,05	7 (7)
	NUCB1_RAT	Nucleobindina-1	Unión a Ca	Aparato de Golgi			138	53474	5,01	4 (3)
	TBA1A_RAT	Tubulina alfa-1 ^A	Citoesqueleto	Citoplasma			132	50104	4,94	2 (2)
10	ENPL_RAT	Endoplasmina	Chaperona (estrés oxidativo) Unión a Ca	RE	0,02	-3,49	235	92713	4,69	4 (4)

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

 BG

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

11	ACTN1_RAT	Alfa-actinina-1	Citoesqueleto y motilidad celular interna	Citoplasma	0,0098	-2,63	523	102896	5,23	16 (13)
12	ACTB_RAT	Actina, citoplasmática 1	Citoesqueleto Estructural	Citoplasma	0,0098	-2,63	53	41710	5,21	2 (1)
13	PDIA1_RAT	Proteína disulfuro-isomerasa A1	Chaperona (estrés)	RE	0,016	-2,37	278	56916	4,77	5 (5)
14	DESM_RAT	Desmina	Estructural	Citoplasma	0,0043	-2,32	47	53424	5,21	2 (1)
15	ACTA_RAT	Actina, músculo liso aorta	Citoesqueleto y motilidad celular	Citoplasma	0,032	-2,3	159	41982	5,24	7 (5)
16	ACTG_RAT	Actina, 2 citoplasmática	Citoesqueleto y motilidad celular	Citoplasma	0,032	-2,3	317	41766	5,31	7 (5)
	ACTA_RAT	Actina, músculo liso aorta					145	41982	5,24	7 (3)
17	MYH9_RAT	Miosina-9	Citoesqueleto	Citoplasma	0,017	-2,15	168	226197	5,49	5 (3)
18	ACTA_RAT	Actina, músculo liso aorta	Citoesqueleto y motilidad celular	Citoplasma	0,015	-1,93	127	41982	5,24	4 (3)
	ACTB_RAT	Actina 1 citoplasmática					354	47710	5,24	9 (8)
19	P3H1_RAT	Proil 3-hidroxilasa 1	Estructural Componente de matriz extracelular	RE Secretado a matriz extracelular	0,05	-1,88	224	82338	5	6 (6)
20	ACTN4_RAT	Alfa-actinina-1	Citoesqueleto y motilidad celular interna	Citoplasma	0,049	-1,5	326	104849	5,27	6 (6)

RE: retículo endoplasmático.

retículo endoplásmico que redujeron su expresión más de seis, tres y dos veces, respectivamente, en las condiciones calcificantes respecto a las no calcificantes. También se observó una disminución en la expresión de nucleobindina-1, proteína de unión a calcio localizada en el aparato de Golgi y P3H1 que tiene función estructural y es un componente de la matriz extracelular.

>>> DISCUSIÓN

La publicación de numerosos estudios sobre CV y ERC ha permitido conocer parcialmente el proceso de CV asociado a ERC. En este sentido, las técnicas ómicas (genómica, transcriptómica y proteómica, junto con otras técnicas de análisis) proporcionan una poderosa herramienta para obtener e integrar información biológica del proceso de CV (14).

Las proteínas, principales efectores de la mayor parte de los procesos biológicos, son las moléculas más adecuadas para usarse como marcadores o dianas para el tratamiento de las enfermedades debido a una relación estrecha entre las proteínas y los fenotipos. Por este motivo los resultados obtenidos en los estudios proteómicos podrían ser más reproducibles que los de genómica y la transcriptómica (14).

Tras el análisis por espectrometría de masas de los extractos proteicos obtenidos de las CMLV tras 6 días de cultivo en medio calcificante y no calcificante se identificaron 20 proteínas con una fiabilidad elevada.

De las cuatro proteínas identificadas que vieron aumentada su expresión en medio calcificante, la que presentó mayor cambio fue la cadena alfa del colágeno de tipo I. Hay varios trabajos que relacionan el aumento de los niveles del colágeno I y la CV. El colágeno I y III son los

principales componentes de la matriz extracelular cuyos niveles se mantienen relativamente estables en condiciones fisiológicas. Sin embargo, niveles elevados de fosfato y de calcio aumentan la expresión de colágeno I, lo que favorece la diferenciación de las CMLV a células de tipo osteoblasto (15). Otra proteína implicada en la biosíntesis y en la maduración del colágeno es la prolil-3-hidroxilasa (P3H1), proteoglicano con actividad enzimática necesaria para la correcta formación de las hélices de colágeno, y cuya expresión se redujo en condiciones calcificantes, coincidiendo con otros trabajos en los que también se analiza el perfil de expresión proteico en CMLV en condiciones calcificantes (16). Además, ratones deficientes en esta proteína mostraron una hipermineralización de la matriz ósea (17). Cambios en las características de la matriz extracelular y en el comportamiento entre los constituyentes de la matriz influyen no solo en las propiedades mecánicas de los tejidos conectivos, sino que contribuyen a modular el fenotipo celular, alterando la expresión de proteínas, la organización del citoesqueleto y, en consecuencia, las rutas de señalización intracelulares.

Otras proteínas del RER cuya expresión se encuentra alterada son las proteínas disulfuro isomerasa A1 y A6 (PDIA1, PDIA 6) implicadas en la formación de enlaces disulfuro, la isomerización y la reducción, actuando junto con chaperonas en la regulación de proteínas mal plegadas. La expresión de estas proteínas se encontró inhibida en condiciones calcificantes, y aunque no hay evidencias del papel de la PDIA6 en la CV, cambios en la expresión de PDIA1 se han asociado con un aumento de la CV y aórtica (18,19).

Dentro de este grupo de proteínas involucradas en el plegamiento y cuya expresión se encontró modificada en este estudio se encuentra la proteína de choque térmico de 60 kDa mitocondrial (CH60) y la endoplasmína (ENPL). La expresión de la proteína HSP 60 en la enfermedad vascular se ha correlacionado con la severidad del proceso de aterosclerosis y la respuesta anti-inflamatoria (20). Varios estudios han demostrado que la expresión de HSP está estrechamente relacionada con el proceso de CV (21-23). Por otra parte, aunque no se ha descrito asociación entre la ENPL y la CV, esta proteína participa en la diferenciación normal de las células musculares cardíacas, lisas y esqueléticas (24), por lo que cambios en su expresión podrían alterar su diferenciación normal.

En el presente estudio también se observó un aumento en dos proteínas de unión a Ca²⁺, como la reticulocalbina-2 (Rcn-2) y la anexina A2. Las proteínas de unión a Ca (CaBP o calcium binding protein) a través de dominios específicos participan activamente en muchos

procesos celulares, como la homeostasis del Ca^{+2} o rutas de señalización (25). La iniciación de la mineralización requiere la entrada de Ca^{+2} en las vesículas de la matriz. En concreto, Rcn-2 se ha descrito como un mediador de la CV que aumenta la expresión de marcadores osteogénicos y reduce la de marcadores de fenotipo contráctil en CMLV (26). Por otro lado, las anexinas son una familia de proteínas de unión a membrana dependientes de Ca. Diferentes estudios han mostrado la importancia de las anexinas en la formación de vesículas de la matriz a través de la entrada de Ca y del inicio de la mineralización (27) y las semejanzas existentes entre el proceso de formación de vesículas de matriz a partir de las membranas celulares de las CMLV y los condrocitos, incluyendo el enriquecimiento de las anexinas A2, A5 y A6 como desencadenante del proceso de mineralización (28). Otra proteína de unión a calcio, pero que en este caso se encontró inhibida, es la nucleobindina 1 (NUCB1), localizada en el aparato de Golgi, donde desempeña un importante papel en la homeostasis del Ca (29), aunque hasta el momento no hay trabajos que la asocien con la CV.

Asimismo, en concordancia con trabajos previos

llevados a cabo en modelos in vivo e in vitro de CV y proteómica, los resultados de este trabajo mostraron un descenso en la expresión de proteínas estructurales y en la desregulación de las proteínas del citoesqueleto en las CMLV (16,30,31). En este grupo de proteínas, las que experimentaron mayor descenso fueron las proteínas típicamente musculares (tropomiosina, actina, desmina, miosina, etc.). Este hecho puede interpretarse como una pérdida del fenotipo muscular de las CMLV como consecuencia de la exposición a altas concentraciones de P y Ca, ya descrito en otros trabajos (32).

Uno de los problemas de la CV es que se diagnostica en etapas tardías, una vez que ya está establecida, y hasta la fecha no se han descrito terapias que se dirijan específicamente al tratamiento de la CV. Además, las técnicas de diagnóstico empleadas, principalmente basadas en técnicas de imagen, pueden estar limitadas debido a factores como el coste, la disponibilidad y la exposición a la radiación (33). Por tanto, la identificación de biomarcadores circulantes mínimamente invasivos, sensibles y específicos que puedan identificar la presencia de CV en etapas tempranas podría presentarse como una alternativa de

¡TEST DE DENGUE POR ICHROMA!

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



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.

HACÉ TU CONSULTA
ESCANEANDO EL QR



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



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

gran interés. Las proteínas identificadas en este trabajo podrían ayudar en la búsqueda de los biomarcadores que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar CV, o incluso podrían utilizarse como dianas terapéuticas una vez validados en otros estudios.

Este tipo de estudios presenta una serie de limitaciones, ya que la identificación de proteínas está limitada por la cantidad y la calidad (poca concentración de sales, ácidos nucleicos, lípidos, etc.) del extracto proteínico obtenido, lo que depende directamente de la eficacia del método de extracción, y la preparación de las muestras, que son fundamentales para la calidad de los resultados (34). En este trabajo, además de las proteínas que se identificaron con alta fiabilidad, también se detectaron otras con una puntuación baja, lo que podría deberse a diferentes razones (35): en los spots cortados la concentración de algunas proteínas puede ser muy inferior respecto a otras mayoritarias y las modificaciones postranscripcionales o proteólisis de algunas proteínas podrían alterar la disponibilidad de los péptidos para su identificación. También hay que tener en cuenta que, al tratarse de un modelo de calcificación *in vitro*, no permite una comparación directa entre el estado de ERC y un control sano, ya que la ERC implica factores sistémicos y condiciones fisiológicas que no se capturan completamente en este modelo. Otra limitación a considerar es que la línea celular utilizada fue de rata, por lo que la traslación de los resultados a humanos es limitada. Por otra parte, la caracterización del perfil proteico de las células se ha llevado a cabo en un modelo de calcificación que se mantuvo durante seis días. Análisis en otros puntos del proceso contribuirían a profundizar en el conocimiento de la calcificación vascular. Es posible que en modelos en los que la calcificación pudiese mantenerse durante períodos más prolongados los niveles de algunas proteínas podrían haber sido mayores.

>>> CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos confirmaron un cambio en la expresión fenotípica de las células musculares, con un descenso de las proteínas típicamente musculares y del citoesqueleto. Además, fue posible identificar cambios en la expresión de proteínas que previamente no se habían relacionado con la CV y que podrían participar en dicho proceso. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo, sería de gran utilidad realizar experimentos complementarios que permitiesen esclarecer el papel de estas y de otras proteínas expresadas diferencialmente en el proceso de CV. Estas proteínas podrían utilizarse como marcadores del estadio precoz de la enfermedad o como moléculas diana para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan reducir la morbimortalidad de pacientes con

ERC.

>>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Cristina Alonso Montes y Jorge B- Cannata-Andía son los autores de correspondencia de este artículo. Covadonga Quirós Caso y Natalia Carrillo López han contribuido por igual como primeras autoras. José Luis Fernández-Martín y Jorge B. Cannata-Andía han contribuido por igual como autores séniores.

>>> FINANCIAMIENTO

Beca o ayuda económica: este artículo original ha sido financiado con una Beca FEIOMM de Investigación Básica 2021. Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la RETIC REDinREN del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023, RD16/0009/0017), la Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud RICORS2040 (RD21/0005/0019 financiado por la Unión Europea con cargo a NextGenerationEU que financia las acciones del Mecanismo de Recuperación y Resiliencia [MRR]), proyectos del ISCIII (PI11-00667 ICI14/00107, PI17/00384, PI20/00633 and PI24/01785 cofinanciado por la Unión Europea), Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152, IDI/2021/000080), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT) y beca FEIOMM de Investigación Básica 2021.

>>> AGRADECIMIENTOS

A la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades Renales del Principado de Asturias (ALCER) y a la Asociación de Diabetes del Principado de Asturias (ASDIPAS).

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Jorge B. Cannata-Andía ha recibido subvenciones institucionales y personales de FAES, SPAFARMA y MabXience. El resto de autores declaran no tener conflictos de intereses.

>>> INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

>>> BIBLIOGRAFÍA

- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.
- Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Iftekhar Uddin SM, et al. Very High Coronary Artery Calcium (≥ 1000) and Association with Cardiovascular Disease Events, Non-Cardiovascular Disease Outcomes, and Mortality: Results From MESA. *Circulation*. 2021;143(16):1571-83.
- Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, et al. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients with Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol* 2017;2(6):635-43.
- Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol, Dial, Transplant* 2009;24(1):239-46. DOI: 10.1093/ndt/gfn466
- Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(4):398-412. DOI: 10.1016/j.ja-cbts.2020.02.002
- Dilsizian V, Gewirtz H, Marwick TH, Kwong RY, Raggi P, Al-Mallah MH, et al. Cardiac Imaging for Coronary Heart Disease Risk Stratification in Chronic Kidney Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14(3):669-82. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.035
- Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Masy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *CJASN* 2008;3(2):505-21.
- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *JASN* 2009;20(2):381-7.
- Román-García P, Carrillo-López N, Cannata-Andía JB. Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: key role of hyperphosphatemia. *J Renal Care* 2009;35(Su-ppl.1):34-8.
- Cannata-Andía JB, Román-García P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3429-36.
- Shanahan CM. Vascular calcification-a matter of damage limitation? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5):1166-9.
- Zhu D, Mackenzie NC, Farquharson C, Macrae VE. Mechanisms and clinical consequences of vascular calcification. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:95.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry* 1976;72:248-54.
- Qian Y, Li L, Sun Z, Liu J, Yuan W, Wang Z. A multi-omics view of the complex mechanism of vascular calcification. *Biomed Pharmacother* 2021;135:111192.
- Zhao Y, Sun Z, Li L, Yuan W, Wang Z. Role of Collagen in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;80(6):769-78.
- Carrillo López N, Tuñón LePoultel D, Quirós Caso C, Rodríguez I, Cannata Andía J, Naves Díaz M. Efecto de dosis suprafisiológicas de calcitriol sobre la expresión proteica de células de músculo liso vascular *Rev Osteoporos Metab Miner* 2017;9:130-8.
- Fratzl-Zelman N, Bächinger HP, Vranka JA, Roschger P, Klaus-hofer K, Rauch F. Bone matrix hypermineralization in prolyl-3 hydroxylase 1 deficient mice. *Bone* 2016;85:15-22.
- Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J, Jr, Pomerantzeff PM, et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):463-70.
- Pescatore LA, Nolasco P, Farias-Silva E, Jensen L, Fernandes CG, Almeida YE, et al. Abstract 641: Protein Disulfide Isomerase-A1 Overexpression Enhances Vascular Calcification in Mice 2017;37(Suppl.1):A641-A.
- Dupont A, Corseaux D, Dekeyser O, Drobecq H, Guihot AL, Susen S, et al. The proteome and secretome of human arterial smooth muscle cells. *Proteomics* 2005;5(2):585-96.
- Ding X, Qiu Y, Wu G, Li S, Cai M, Liang Y, et al. I-thyroxine attenuates extracellular Hsp90 α -induced vascular endothelial calcification in diabetes mellitus, as revealed by parallel metabolic profiles. *Atherosclerosis* 2024;392:117527.
- Shen Q, Chen Q, Liu Y, Xue X, Shen X, He Q, et al. Aspirin relieves the calcification of aortic smooth muscle cells by enhancing the heat shock response. *Pharmaceutical Biol* 2022;60(1):17-24.
- Boccardi C, Cecchetti A, Caselli A, Camici G, Evangelista M, Mercatanti A, et al. A proteomic approach to the investigation of early events involved in the activation of vascular smooth muscle cells. *Cell Tissue Res* 2007;329(1):119-28.
- Wanderling S, Simen BB, Ostrovsky O, Ahmed NT, Vogen SM, Gidalevitz T, et al. GRP94 is essential for mesoderm induction and muscle development because it regulates insulin-like growth factor secretion. *Mol Biol Cell*. 2007;18(10):3764-75.
- Zhou X, Cui Y, Luan J, Zhou X, Zhang G, Zhang X, et al. Label-free quantification proteomics reveals novel calcium binding proteins in matrix vesicles isolated from mineralizing Saos-2 cells. *Bioscience Trends* 2013;7(3):144-51.
- Chang Z, Yan G, Yan H, Zheng J, Liu Z. Reticulocalbin 2 enhances osteogenic differentiation of human vascular smooth muscle cells in diabetic conditions. *Life Sci* 2019;233:116746.
- Xiao Z, Blonder J, Zhou M, Veenstra TD. Proteomic analysis of extracellular matrix and vesicles. *J Proteomics* 2009;72(1):34-45.
- Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, McNair R, Jones GT, Sidibe A, et al. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization. *Circ Res* 2011;109(1):e1-12.
- Lin P, Le-Niculescu H, Hofmeister R, McCaffery JM, Jin M, Hennemann H, et al. The mammalian calcium-binding protein, nucleobindin (CALNUC), is a Golgi resident protein. *J Cell Biol* 1998;141(7):1515-27.
- Quirós-González I, Román-García P, Alonso-Montes C, Barrio-Vázquez S, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, et al. Lamin A is involved in the development of vascular calcification induced by chronic kidney failure and phosphorus load. *Bone* 2016;84:160-8.
- Carrillo-López N, Panizo S, Martín-Carro B, Mayo Barraló JC, Román-García P, García-Castro R, et al. Redox Metabolism and Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules* 2023;13(9).
- De la Cuesta F, Zubiri I, Maroto AS, Posada M, Padial LR, Vivanco F, et al. Deregulation of smooth muscle cell cytoskeleton within the human atherosclerotic coronary media layer. *J Proteomics* 2013;82:155-65.
- Smith ER, Hewitson TD, Holt SG. Diagnostic Tests for Vascular Calcification. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(6):445-63.
- Gil-Dones F, Martín-Rojas T, López-Almodóvar LF, Juárez-Tosina R, De la Cuesta F, Álvarez-Llamas G, et al. Obtención de un protocolo óptimo para el análisis proteómico de válvulas aórticas humanas sanas y estenóticas. *Revista Española de Cardiología* 2010;63(1):46-53.
- Bagnato C, Thumar J, Mayya V, Hwang SI, Zebroski H, Claffey KP, et al. Proteomics analysis of human



La solución en Hematología

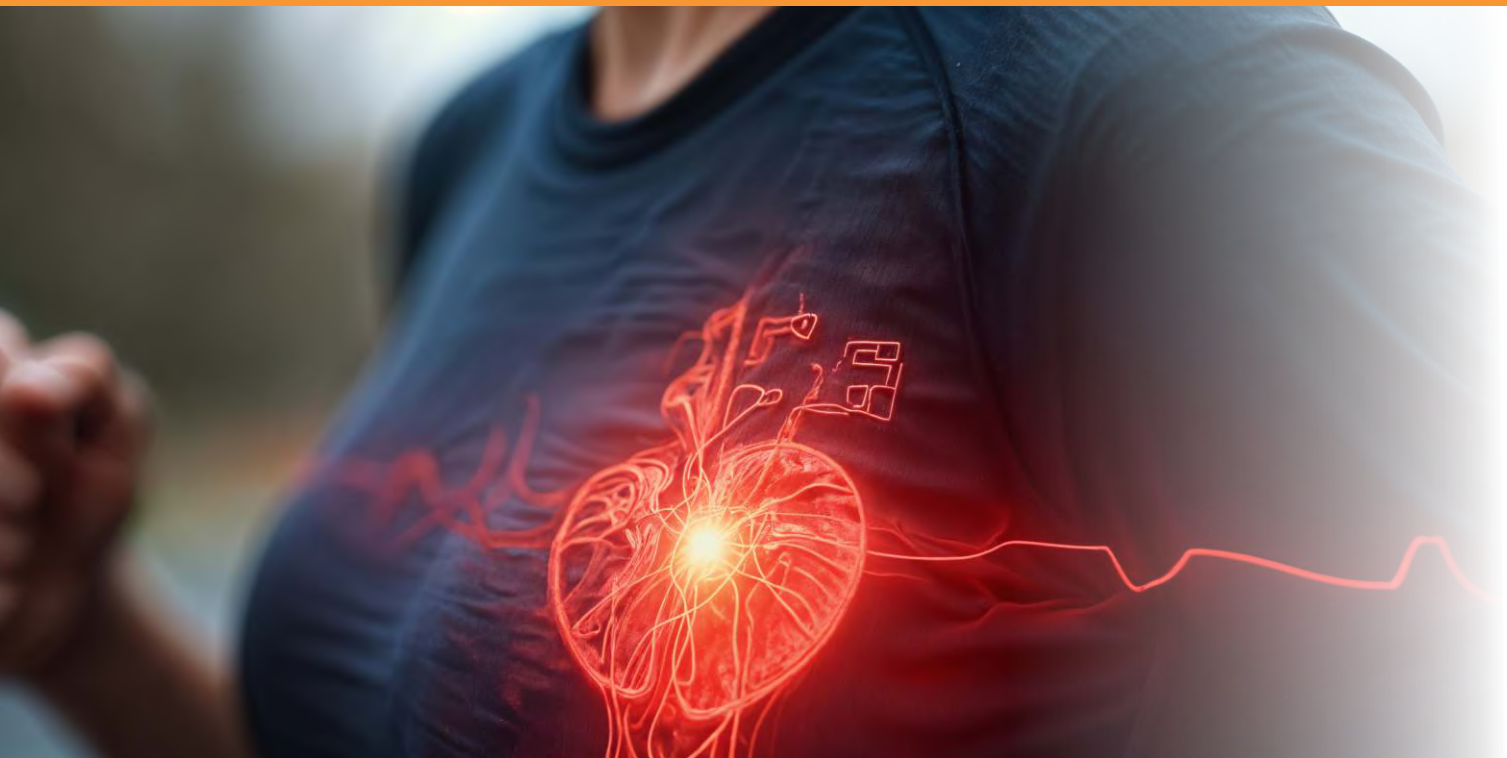


Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA





Efecto de las estatinas en los niveles de lipoproteína(a) de adultos: una revisión sistemática

>>> Las estatinas afectan los niveles de lipoproteína(a) en adultos, un factor importante para el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

>>> AUTORES

Adrian Lazo-Reina¹

1 Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Manta, Ecuador.

Correspondencia:

Fuente:

https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1879

>>> RESUMEN

Introducción: la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una causa principal de muerte a nivel mundial, con los trastornos lipídicos siendo un factor clave en su desarrollo. La lipoproteína(a) se ha reconocido como un factor independiente de riesgo cardiovascular. Dada la importancia de las estatinas en el tratamiento de las dislipidemias, es crucial investigar su relación con la lipoproteína(a).

Objetivo: determinar si hay una asociación entre el uso de estatinas y la reducción de los niveles de lipoproteína(a) en adultos.

Método: se realizó una búsqueda en PubMed y

Cochrane Library de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2013 y 2023. Se incluyeron estudios realizados en adultos que utilizaban estatinas como único hipolipemiante. Se siguieron las directrices de la declaración PRISMA de 2020 para la selección y recuperación de artículos. La calidad científica se evaluó con el cuestionario CASPe y la herramienta RoB 2 para el riesgo de sesgo.

Resultados: se incluyeron 6 ensayos clínicos (n=17203). La reducción de la lipoproteína(a) mediante el uso de estatinas en comparación con el placebo no mostró diferencias significativas en la mayoría de los estudios incluidos. Sin embargo, el tratamiento con rosuvastatina se asoció con un cierto aumento en estos niveles. Además, se observó una asociación inversa entre los niveles de lipoproteína(a) y los casos de diabetes.

Conclusiones: las estatinas no ejercen un efecto significativo en la reducción de los niveles de lipoproteína(a).

Palabras clave: Aterosclerosis; Estatinas; Lipoproteína(a); Lipoproteínas.

>>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de defunciones a nivel mundial. Entre todos los factores de riesgo determinantes para su desarrollo, los trastornos lipídicos ocupan un lugar importante. Dentro del ámbito de las dislipidemias, se ha investigado con mayor frecuencia el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y, más recientemente, la lipoproteína(a) [Lp(a)] (1).

La Lp(a) constituye un factor de riesgo independiente ampliamente reconocido para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La evidencia derivada de investigaciones experimentales, observacionales y genéticas ha corroborado que el incremento de los niveles de Lp(a) está asociado con un aumento significativo del riesgo de padecer enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, así como estenosis valvular aórtica y mitral calcificada (2).

El 90% de las concentraciones séricas de Lp(a) están determinadas genéticamente, y se ha observado que los cambios en el estilo de vida apenas tienen influencia en estas concentraciones (3). Esto cobra más relevancia al tener en cuenta que cerca del 20% de la población mundial, equivalente a unos mil cuatrocientos millones de personas, exhibe niveles de Lp(a) superiores a 50 mg/dL, lo que se considera clínicamente relevante (4). Por lo tanto, se vuelve esencial investigar si las terapias farmacológicas convencionales, como las estatinas, podrían impactar de manera significativa en la reducción de los niveles de Lp(a).

Las estatinas son altamente efectivas para reducir los niveles de c-LDL y prevenir enfermedades cardiovasculares. Son ampliamente recetadas como tratamiento principal tanto para la prevención primaria como secundaria de enfermedades cardiovasculares. A pesar de su eficacia, se reconoce que no eliminan por completo los riesgos residuales ni tratan todas las lipoproteínas implicadas en la aterosclerosis (5). En este contexto, es razonable explorar nuevos horizontes, esto incluye el estudio sobre la Lp(a), esta visión ha sido compartida por muchos investigadores durante los



LABORATORIO ACREDITADO

Símbolo de Garantía de Calidad

MA3

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



últimos años, lo que ha llevado a que esta molécula adquiera una relevancia cada vez mayor en el ámbito científico.

En la actualidad no hay fármacos aprobados destinados específicamente a disminuir los niveles de Lp(a) en la población en general. Las únicas alternativas disponibles son el ácido nicotínico, los inhibidores de PCSK9 y los estrógenos, los cuales tienen una eficacia limitada y solo son apropiados para determinadas poblaciones. Estos fármacos pueden reducir los niveles de Lp(a) entre un 15% y un 39%, aunque no son apropiados para la mayoría de los pacientes, y su impacto en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular no está completamente claro (6).

En la práctica clínica, generalmente se realiza una única medición de la Lp(a), suponiendo que esta no varía con la edad ni dentro de los individuos. Esta suposición se basa en gran medida en datos de adultos, y la información sobre los niveles de Lp(a) durante la infancia es limitada. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por de Boer et al. (7), que incluyó a 2740 niños, reveló que los niveles de Lp(a) aumentan con la edad, independientemente de si los niños reciben tratamiento hipolipemiente o no. Estos hallazgos contradicen la noción de que los niveles de Lp(a) permanecen estables a lo largo del tiempo.

La investigación sobre la relación entre estatinas y la Lp(a) es crucial debido al papel central de las estatinas en el tratamiento de trastornos lipídicos. Esta revisión se centra en adultos y analiza exclusivamente ensayos clínicos donde las estatinas son el único agente hipolipemiente utilizado. Este enfoque distingue esta revisión al considerar el papel de otros hipolipemiantes y los cambios en las estatinas con la edad, aspectos a menudo pasados por alto en otras investigaciones.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

En enero de 2024, se llevó a cabo una estrategia de búsqueda en PubMed y Cochrane Library para recopilar ensayos clínicos aleatorizados publicados entre el 1 enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2023. Esta estrategia incluyó el uso de una combinación de términos MeSH y operadores booleanos (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Plataforma	Estrategia
PubMed	((Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ OR "Statin" OR "HMG-CoA reductase inhibitor" OR "Atorvastatin" OR "Rosuvastatin" OR "Simvastatin" OR "Lovastatin" OR "Pravastatin" OR "Fluvastatin" OR "Pitavastatin") AND ("Lp(a) levels" OR "Lipoprotein(a) levels" OR "Plasma Lp(a)" OR "Lipoprotein(a)"))
CochraneLibrary	#1 MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] #2 MeSH descriptor: [Atorvastatin] #3 MeSH descriptor: [Rosuvastatin Calcium] #4 MeSH descriptor: [Simvastatin] #5 MeSH descriptor: [Lovastatin] #6 MeSH descriptor: [Pravastatin]

```
#7 MeSH descriptor: [Fluvastatin]
#8 MeSH descriptor: [Lipoprotein(a)]
#9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8)
```

Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados donde se haya empleado terapia con estatinas.

Estudios que midan los niveles iniciales de Lp(a) y al menos una vez durante el período de seguimiento.

Artículos escritos en idioma inglés.

Criterios de exclusión

Participantes de <18 años.

Estudios que no cuenten con grupo placebo.

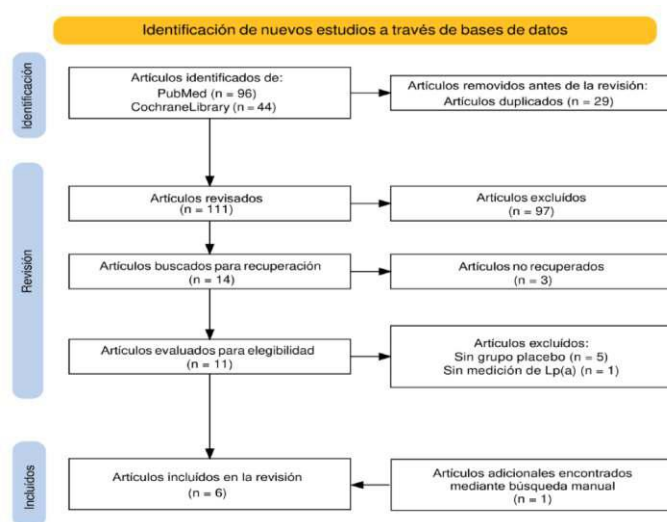
Artículos no rastreables.

Ensayos que empleen otros hipolipemiantes además de las estatinas.

Proceso de selección y recuperación

Este proceso se realizó siguiendo las directrices delineadas por la declaración PRISMA de 2020. Cada artículo fue sometido a una revisión independiente, con un revisor siendo el autor y el otro un tutor académico designado por la institución educativa "ULEAM". Los artículos de PubMed se obtuvieron utilizando el filtro "Clinical Trial" y se limitaron a aquellos publicados entre 2013 y 2023, lo que arrojó un total de 96 artículos. En cuanto a CochraneLibrary, se aplicó un filtro para obtener resultados comprendidos entre 2013 y 2023, lo que arroja un total de 44 artículos. La elaboración del diagrama de flujo (Figura 1) fue realizado con la herramienta desarrollada por Haddaway et al. (8)

>> Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



Valoración crítica de la calidad científica

Se llevó a cabo una evaluación crítica de los ensayos clínicos utilizando el cuestionario CASPe, mientras que el riesgo de sesgo fue evaluado utilizando la herramienta Cochrane para el riesgo de sesgo (RoB 2). Para generar el gráfico del reporte de riesgo de sesgo (Figura 2) se empleó la herramienta Robvis desarrollada por McGuinness and Higgins (9).

>>> RESULTADOS

Resultados de estudios individuales

Estudio	Muestra	Intervención	Resultados
Nestel, 2013	7863 participantes, hombres y mujeres de entre 31 y 75 años con antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable.	Pravastatina (40 mg) Placebo	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de Lp(a) entre los pacientes que recibieron pravastatina y los que recibieron placebo. En promedio, las concentraciones de Lp(a) no experimentaron cambios significativos después de un año, con un cambio medio general de -0,3 mg/dL (rango intercuartílico de -2,4 a 1,0 mg/dL).
Min, 2013	89 participantes, hombres y mujeres con una edad media de 65 años, con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico causado por aterosclerosis de arterias grandes.	Atorvastatina (20mg) Placebo	En el grupo que recibió atorvastatina, se observó que la mediana de los niveles de Lp(a) al inicio del estudio fue de 27,2±1,9 (mg/dL), tras un periodo de seguimiento de 4 semanas cambió a 26,6±2,42 (mg/dL). En contraste, en el grupo placebo, la mediana de los niveles de Lp(a) fue de 26,7±2,32 (mg/dL) al inicio del estudio y de 26,1±2,57 (mg/dL) al finalizar el mismo periodo de seguimiento.
Zago, 2013	30 participantes, hombres de entre 18 y 56 años, asiáticos, caucásicos, no fumadores.	Atorvastatina (10 mg) Placebo	En la fase en la que los participantes recibieron el placebo (durante 14 días), se observó una mediana de Lp(a) de 11±12 mg/dL para los genotipos TT (ausencia del polimorfismo T-786C del gen eNOS) y 10±14 mg/dL para los genotipos CC (presencia del polimorfismo T-786C del gen eNOS). Posteriormente, durante la fase en la que los participantes recibieron atorvastatina (durante 14 días), se registró un cambio en la mediana de Lp(a) a 10±9 mg/dL para los genotipos TT y 14±21 mg/dL para los genotipos CC.
Khera, 2014	7746 participantes con mediciones de Lp(a) disponibles, hombres y mujeres, con edades superiores a 50 y 60 años respectivamente, asintomáticos con niveles bajos de colesterol LDL menores a 130 mg/dL y proteína C reactiva de alta sensibilidad $\geq 2,0$ mg/L.	Rosuvastatina (20 mg) Placebo	En el grupo de pacientes que recibieron placebo, se observó que las concentraciones de Lp(a) tanto en el inicio como a los 12 meses se mantuvieron estables y mostraron una alta correlación entre sí (r de Spearman = 0,95; coeficiente de correlación intraclass = 0,93 [IC del 95%, 0,89-0,97]). Resultados similares se evidenciaron en el grupo tratado con rosuvastatina, donde se registró una correlación de Spearman de 0,95 y un coeficiente de correlación intraclass de 0,92 [IC del 95%, 0,87-0,97].
Capoulade, 2015	220 participantes, hombres con estenosis aórtica calcificada, con una edad mediana de 58 años en rangos de 45 a 71 años.	Rosuvastatina (40 mg) Placebo	Después de un año de tratamiento con rosuvastatina, los niveles de Lp(a) aumentaron significativamente en un 20% en comparación con los pacientes que recibieron placebo, cuyos niveles de Lp(a) no cambiaron significativamente.
Kollerits, 2016	1255 participantes, hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en hemodilísis, con una edad mediana de 66 años y un rango de edad de 18 a 80 años.	Atorvastatina (10mg y 20mg) Placebo	El cambio en las concentraciones de Lp(a) entre el inicio y aproximadamente 6 meses después no difirió entre los grupos tratados con atorvastatina y placebo. La mediana del cambio en las concentraciones de Lp(a) fue de -0,43 mg/dL en el grupo tratado con atorvastatina y -0,22 mg/dL en el grupo placebo, sin que se observara diferencia significativa.

Reportar sesgos

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo en seis ensayos clínicos que investigaron los cambios en los niveles de Lp(a). Ninguno de los estudios fue considerado de bajo riesgo de sesgo en general. Aunque todos los ensayos clínicos afirmaron haber sido aleatorizados, la mayoría carecía de información detallada acerca de los métodos utilizados para la generación y el ocultamiento de la secuencia de asignación. Además, la falta de acceso a los protocolos originales fue una limitación común.

>> Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo.

Estudio	Dominios de riesgo de sesgo					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Nestel, 2013	-	-	+	+	-	-
Min, 2013	+	+	+	-	-	-
Zago, 2013	-	-	+	✗	-	✗
Khera, 2014	+	-	+	+	-	-
Capoulade, 2015	-	✗	+	✗	-	✗
Kollerits, 2016	-	+	+	+	-	-

Dominios:
D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización
D2: Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
D3: Sesgo debido a datos de resultados faltantes
D4: Sesgo en la medición del resultado
D5: Sesgo en la selección del resultado reportado

Valoración
✗ Alto
- Algunas preocupaciones
+ Bajo

Efecto de las estatinas en comparación con el placebo

En el ensayo de Nestel et al. (10), los niveles de Lp(a) no variaron entre el grupo placebo y el grupo de pravastatina, tanto al inicio del estudio como después de un año (13,4 y 14,3 mg/dL; P=0,11 y 12,9 y 13,4 mg/dL; P=0,40 para los grupos de placebo y pravastatina, respectivamente). Similarmente, Min et al. (11) no encontró diferencias significativas en los niveles de Lp(a) entre los grupos de atorvastatina y placebo. Sin embargo, Capoulade et al. (12) informaron un aumento significativo en los niveles de Lp(a) en pacientes tratados con rosuvastatina (+20%; p<0,05), mientras que no hubo cambios en los pacientes que recibieron placebo. Kollerits et al. (13) describe una mediana de cambio en las concentraciones de Lp(a) de -0,43 mg/dL, y Zago et al. (14) describe una mínima variación en los niveles de Lp(a) entre los grupos de placebo y tratamiento, independientemente del genotipo del polimorfismo T-786C del gen eNOS. Khera et al. (15) señala que, en su estudio no se observó cambio en los niveles de Lp(a) al administrar tanto rosuvastatina como placebo, ya que en ambos casos se registró un cambio medio de cero.

Influencia de trastornos metabólicos y terapia con estatinas en los niveles de Lp(a)

Nestel et al. (10) identificó una tendencia que sugiere una asociación inversa entre los niveles de Lp(a) y los casos de diabetes: el estudio incluyó 391 participantes con niveles de Lp(a) de $\leq 13,9$ mg/dL, 161 entre 13,9-44,1 mg/dL, 78 entre 44,1-73,7 mg/dL y 46 por encima de >73,7 mg/dL; esta tendencia es estadísticamente significativa (p<0,001); pero de igual modo, las estatinas no generaron cambio en los niveles de Lp(a). Estos resultados son similares a los hallazgos de Kollerits et al. (13), quien estudió exclusivamente pacientes con diabetes, de un total de 1223 participantes, 917 de ellos contaban con valores de Lp(a) de <41,78 mg/dL [cuartil 1 ($\leq 4,99$ mg/dL): 306 participantes; cuartil 2 (5,00–11,53): 306 participantes; cuartil 3 (11,54–41,78): 305 participantes] mientras que, solo 306 contaban con valores de Lp(a) >41,78 mg/L (cuartil 4). En este estudio los cambios no fueron significativos, reportan una mediana de cambio de Lp(a) de -0,43 mg/dL para el grupo de atorvastatina y -0,22 mg/dL en el grupo placebo.

Efecto de las estatinas según su tipo

Los estudios realizados por Nestel et al. (10) con pravastatina a dosis de 40 mg, Zago et al. (14) con atorvastatina a dosis de 10 mg, Min et al. (11) con atorvastatina a dosis de 20 mg, y Kollerits et al. (13) con atorvastatina a dosis de 10 mg y 20 mg, no arrojaron cambios significativos en los niveles de Lp(a).

Contrariamente a los hallazgos encontrados en estos estudios, los resultados obtenidos con rosuvastatina fueron distintos. Por ejemplo, Capoulade et al. (12) trabajaron con rosuvastatina a dosis de 40 mg y observaron un incremento significativo en los niveles de Lp(a) en los pacientes tratados con rosuvastatina (+20%; $p < 0,05$). Otro estudio que empleó rosuvastatina fue el realizado por Khera et al. (15), en el que se administró rosuvastatina a dosis de 20 mg. Según este estudio, aunque el cambio medio en los niveles de Lp(a) con rosuvastatina y placebo fue cero, se evidenció un ligero cambio positivo, pero estadísticamente significativo en la distribución general de los niveles de Lp(a). El cambio en los percentiles 25 y 75, respectivamente, de los niveles de Lp(a) fue de -1 y 5 para rosuvastatina, y de -3 y 2 para placebo ($P < 0,0001$).

>>> DISCUSIÓN

La mayoría de ensayos clínicos examinados en esta revisión sistemática sugieren que las estatinas tienen un impacto limitado en los niveles de Lp(a). Estos hallazgos coinciden con los resultados de un metaanálisis realizado por Wang et al. (16), quienes concluyeron que las estatinas no muestran un impacto clínicamente relevante en los niveles de Lp(a), y que no hay diferencia significativa entre los diferentes tipos y dosis de estatinas. Sin embargo, estudios de gran escala publicados recientemente muestran resultados opuestos. Por ejemplo, Feng et al. (17), llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 200000 personas, con un seguimiento longitudinal de hasta 10 años; en este estudio se encontró que el uso de estatinas se asoció con un mayor riesgo de elevación de Lp(a) en comparación con aquellos que no las usaban.

No está completamente claro por qué existe disparidad en la evidencia. Una posible explicación radica en los métodos utilizados para medir la Lp(a), lo cual sería coherente dada la naturaleza heterogénea de la apo(a), la proteína característica de la Lp(a). Existe una notable variabilidad en el tamaño de la apo(a), con más de 40 isoformas diferentes, lo que conlleva a la existencia de más de 40 tamaños distintos de partículas de Lp(a). Esta diversidad es excepcional y contrasta con la típica uniformidad en el tamaño que caracteriza a otras proteínas circulantes. En la mayoría de personas, más del 80% poseen dos variantes de apo(a) de diferentes tamaños, cada una heredada de uno de sus progenitores. Por ejemplo, una persona puede tener dos isoformas pequeñas, una pequeña y otra grande, o dos isoformas grandes. Los niveles de Lp(a) en la sangre están influenciados por la producción total de apo(a) en cada una de estas variantes, siendo la contribución principal generalmente proveniente de la isoforma más pequeña

(18).

Dependiendo de la isoforma específica, hasta el 70% de la proteína puede estar compuesta por repeticiones altamente similares de KIV2. Estas repeticiones son la fuente de posibles problemas en las mediciones de Lp(a), particularmente relacionados con los anticuerpos y calibradores utilizados en los sistemas de ensayo. Es probable que los anticuerpos empleados para detectar apo(a) estén dirigidos hacia un patrón repetitivo presente en esta proteína. Como resultado, puede surgir un sesgo en las mediciones, con las siguientes consecuencias: las concentraciones de las isoformas más pequeñas con menos repeticiones de KIV, que comúnmente indican niveles elevados, pueden ser subestimadas en los resultados. Por otro lado, las cantidades de las isoformas más grandes con más repeticiones de KIV, que generalmente indican niveles bajos, pueden ser sobreestimadas (19).

Será necesario estandarizar los métodos de medición de Lp(a) para garantizar la precisión y comparabilidad de los resultados entre diferentes laboratorios y estudios. A pesar de posibles discrepancias en la medición de los niveles de Lp(a), la noción de que las estatinas elevan dichos niveles no carece de fundamento. Las estatinas tienden a aumentar los niveles de Lp(a) en un 10% a 20%, particularmente cuando se analizan los datos como niveles pre y post-tratamiento con estatinas en pacientes individuales, en lugar de los niveles promedio en grupos (18). Una posible explicación radica en que las estatinas no solo inducen la expresión del receptor de LDL, sino también la del ARNm de la lipoproteína(a), lo que contribuye al aumento en la síntesis de apolipoproteína(a). Esto sugiere que el incremento en la concentración de Lp(a) asociado con la terapia de estatinas se debe, al menos en parte, a un aumento en la producción de Lp(a) (20).

La influencia de los factores genéticos suele ser predominante en los niveles de Lp(a), pero se ha observado en la literatura que ciertas enfermedades también pueden ejercer un efecto sobre estos niveles. Por ejemplo, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la insuficiencia renal crónica se han asociado comúnmente con niveles elevados de Lp(a) (21). Sin embargo, esta revisión sistemática ha descrito una correlación inversa entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los niveles de Lp(a), lo cual resulta paradójico dado que tanto la Lp(a) como la DM2 son factores de riesgo para la aterosclerosis (22). Una posible explicación para esta paradoja podría encontrarse en estudios in vitro que sugieren que las altas concentraciones de insulina pueden suprimir la síntesis



I·dOne

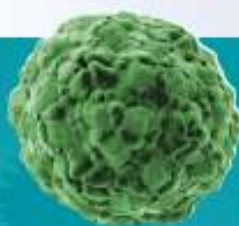
Identificación de microorganismos en un minuto

Equipo para espectroscopía de masa con tecnología ATR-FTIR

Biblioteca a consultar que es actualizable de 56 organismos identificables que cubren el 95% de las especies clínicamente relevantes



- Sin reactivo
- Sin pretratamiento de muestra
- Interfaz amigable
- Procedimiento de limpieza fácil
- Solución de referencia para el monitoreo de señales instrumentales, evitando la interferencia del equipo
- Sin mantenimiento mecánico



BG ANALIZADORES
Buenos Aires
Aróoz 86
C1414DPB | CABA | Argentina
Tel.: +54 11 4856 2024
ventas@bganalizadores.com.ar
bganalizadores.com.ar

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

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

de apo(a) a nivel post-transcripcional (23). Esta observación adquiere sentido dado que los pacientes con diabetes tipo 1 muestran niveles de Lp(a) similares a los de individuos sanos, siempre y cuando mantengan un adecuado control de la enfermedad y no presenten disfunción renal (22).

>>> CONCLUSIONES

En la mayoría de los ensayos clínicos analizados en esta revisión sistemática, no se encontró un cambio significativo en los niveles de Lp(a) después del tratamiento con estatinas en diversos grupos de pacientes, que incluyen aquellos con antecedentes de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, estenosis aórtica calcificada y diabetes mellitus. Sin embargo, debido a la alta variabilidad de la apo(a), es probable que estos resultados no sean completamente precisos. Para futuras investigaciones sobre la Lp(a), será fundamental estandarizar los métodos de medición. En todo caso, es evidente que las estatinas muestran una eficacia limitada, lo que subraya la necesidad imperiosa de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

>>> AUTORÍA

Adrián Lazo-Reina: conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, validación-verificación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

>>> FINANCIACIÓN

El autor no recibió financiación para la realización del presente artículo.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med* [Internet]. 2023 [citado 29/03/2024];176(6): ITC 81-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37307585/>
2. Koutsogianni AD, Liamis G, Liberopoulos E, Adamidis PS, Florentin M. Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels—Potent Clinical Implications. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 750 [Internet]. 2023 [citado 08/09/2023];16(5):750. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/5/750/htm>
3. Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2022 [citado 08/09/2023];15(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9781646/>
4. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated «Lp(a) clinic»: A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis* [Internet].

- 2020 [citado 30/03/2024];300:1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234580/>
5. Zhu L, Fang Y, Gao B, Jin X, Zheng J, He Y, et al. Effect of an increase in Lp(a) following statin therapy on cardiovascular prognosis in secondary prevention population of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022 [citado 30/03/2024];22(1):1-9. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-022-02932-y>
6. Krittanawong C, Maitra NS, El-Sherbini AH, Shah N, Lavie CJ, Shapiro MD, et al. Lipoprotein(a) in clinical practice: A guide for the clinician. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;79:28-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.07.006>
7. de Boer LM, Hof MH, Wiegman A, Stroobants AK, Kastelein JJP, Hutten BA. Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic. *Atherosclerosis* [Internet]. 2022 [citado 30/03/2024];349:227-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361488/>
8. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*. 2022;18(2):e1230. DOI: <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
9. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12:55-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
10. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2902-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302479>
11. Min L, Shao S, Wu X, Cong L, Liu P, Zhao H, et al. Anti-inflammatory and anti-thrombogenic effects of atorvastatin in acute ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2013;8(23):2144-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25206523/>
12. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2015.07.020>
13. Kollerits B, Drechsler C, Krane V, Lamina C, März W, Dieplinger H, et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) isoforms and clinical endpoints in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the 4D Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(11):1901-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv428>
14. Zago VH de S, dos Santos JET, Danelon MRG, da Silva RMM, Panzoldo NB, Parra ES, et al. Effects of atorvastatin and T-786C polymorphism of eNOS gene on plasma metabolic lipid parameters. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013 [citado 24/03/2024];100(1):14-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250834/>
15. Khera A V., Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: An analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in

prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation*. 2014; 129(6): 635-42. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406>

16. Wang X, Li J, Ju J, Fan Y, Xu H. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021; 163: 105275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105275>

17. Feng T, Li Y, Xue X, Yang W, Li Q, Huang Y, et al. Association of statin use and increase in lipoprotein(a): a real-world database research. *Eur J Med Res [Internet]*. 2023 [citado 28/03/2024]; 28(1): 1-9. Disponible en: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01155-x>

18. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(6): 692-711. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>

19. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis*. 2022; 349: 123-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008>

20. Tsushima T, Tsushima Y, Sullivan C, Hatipoglu B. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, the Impact of Available Lipid-Lowering Medications on Lipoprotein(a): An Update on New Therapies. *Endocrine Practice [Internet]*. 2023 [citado 28/03/2024]; 29(6):

491-7. Disponible en: <http://www.endocrinepractice.org/article/S1530891X22009016/fulltext>

21. Fujino M, Nicholls SJ. Lipoprotein(a): cardiovascular risk and emerging therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]*. 2023 [citado 29/03/2024]; 21(4): 259-68. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14779072.2023.2197593>

22. Kostner KM, Kostner GM. Lp(a) and the Risk for Cardiovascular Disease: Focus on the Lp(a) Paradox in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3584. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073584>

23. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis [Internet]*. 2022 [citado 29/03/2024]; 349: 63-71. Disponible en: <http://www.atherosclerosisjournal.com/article/S0021915022001952/fulltext>



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)
- **α1-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





Síndrome de Absceso Hepático Invasivo por *Klebsiella Pneumoniae*: Presentación de un Caso

>>> Presentamos un caso médico que examina una síndrome de absceso hepático invasivo causado por *Klebsiella pneumoniae*.

>>> AUTORES

José Comerma-Senior¹, Verónica Cebán¹, Imán Yazbeck-Morell¹ y Rosario Salas-Campo¹

1 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona, España

Correspondencia: jose.comerma@quironsalud.es

Fuente: *Rev Med Clin* 2025;9(3):e01092509016. DOI: 10.5281/zenodo.17123381

>>>

RESUMEN

El Síndrome del Absceso Hepático Invasivo es una complicación del absceso hepático criptogénico por *Klebsiella pneumoniae*. Dado por la diseminación séptica metastásica a focos extrahepáticos como el pulmón, el ojo o el SNC, condiciona elevada morbilidad, pero baja mortalidad. Inicialmente descrito en Taiwán en 1986, prácticamente se limita al sudeste asiático. Destaca su detección reciente en población no asiática y en otras regiones del mundo, con incidencia creciente. Presentamos el caso de un hombre joven, sin ascendencia asiática, que consulta por fiebre elevada, mialgias generalizadas, dolor abdominal inespecífico y

amaurosis total del ojo izquierdo, al que se le detecta un absceso hepático criptogénico por *K. pneumoniae* con embolismos sépticos pulmonares, endoftalmitis endógena y un absceso glúteo asociados.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, Absceso hepático piogénico, Absceso Pulmonar, Endoftalmitis

>>> INTRODUCCIÓN

El absceso hepático piogénico, de etiología bacteriana o fúngica, constituye una entidad patológica frecuente en la actualidad, con incidencia de 1 de cada 4500 a 7000 ingresos hospitalarios en países desarrollados. (1) Suele ser polimicrobiano, se produce sobre patología hepatobiliar y colorrectal subyacente (o tras intervencionismo intraabdominal) y excepcionalmente asocia diseminación metastásica. El absceso hepático criptogénico (AHC), sin sustrato patológico predisponente, es mayoritariamente monomicrobiano, adquirido en la comunidad y originado por *K. pneumoniae*, con mejor pronóstico clínico general. (2,3)

En 1986 se describió por primera vez, en Taiwán, el Síndrome de Absceso Hepático Criptogénico Invasivo por *K. pneumoniae* (CIKPLAS, por sus siglas en inglés). Se define, clínicamente, por la presencia de un AHC causado por *K. pneumoniae* con diseminación séptica metastásica extra-hepática o, microbiológicamente, por el aislamiento de *K. pneumoniae* de los serotipos K1 o K2. Los principales focos embolígenos son el pulmonar (hasta el 16 % de AHC), ocular (11 %), SNC (8 %), musculoesquelético (3 %) y urinario (3 %). (4) El principal factor de riesgo asociado al CIKPLAS es la presencia de los serotipos K1 y K2, dada su resistencia a la fagocitosis y bacteriolisis intracelular y su asociación con el fenotipo hiper mucoviscoso, independientemente asociado con diseminación extrahepática (1). La diabetes mellitus también es un factor de riesgo conocido, especialmente para la endoftalmitis endógena, probablemente debido a la alteración de la fagocitosis neutrofílica. (1,5)

La incidencia del CIKPLAS se estima entre el 5 % y el 25 % de los abscesos hepáticos piogénicos (según la región geográfica), con una tendencia creciente en las últimas tres décadas. (4) Se ha identificado

principalmente en el sudeste asiático, China y Corea del Sur, con un número creciente de casos reportados en otras regiones como Sudáfrica, EE. UU., Sudamérica y Europa. La mayoría de casos descritos fuera de Asia corresponden a pacientes asiáticos o con ascendencia asiática. (3) En estudios recientes del sudeste asiático se detectaron tasas elevadas de portadores sanos de *K. pneumoniae* en heces (hasta 88 % en Malasia vs. 20 % en Europa), (4,5) de los cuales hasta un 23 % serían serotipos capsulares K1 y K2, con lo que se considera se asocia la marcada diferencia de incidencia según grupo étnico y región geográfica. (1,4)

Su presentación clínica es inespecífica, con fiebre, escalofríos y dolor abdominal como síntomas más frecuentes (4). Analíticamente suele presentar elevación de reactantes de fase aguda, alteración del perfil hepático y trombocitopenia (menor a 150.000/ml), esta última asociada a una tasa de mortalidad tres veces mayor (3). El diagnóstico del AHC se realiza mediante técnicas de imagen, siendo la tomografía computarizada (TAC) abdominal más sensible que la ecografía. Aproximadamente un 30 % de metástasis sépticas son



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



detectadas al ingreso, pero la gran mayoría se objetiva en los primeros 3 días de hospitalización. (4)

El manejo del CIKPLAS sigue los mismos principios de otros abscesos hepáticos piogénicos, siendo primordiales el drenaje del absceso y la antibioterapia endovenosa precoz. (2,5) El aislamiento de *K. pneumoniae* productor de betalactamasas (BLEE) es raro en el CIKPLAS, por lo que el tratamiento de elección es con cefalosporinas de tercera generación (4). La duración del tratamiento dependerá de la evolución clínica, analítica y radiológica. Habitualmente se indican 6 semanas de tratamiento endovenoso, pero se han demostrado tasas de recidiva y mortalidad no inferiores con 4-6 semanas de antibioterapia oral precoz (tras 1-2 semanas de tratamiento endovenoso). (1,3,4,6)

El pronóstico vital es generalmente favorable, con tasas de mortalidad del 4-10 %, pero estas se elevan hasta el 50-70 % en casos con meningitis séptica. El pronóstico funcional de la endoftalmitis endógena es pobre, con tasas de déficit visual severo mayores al 85 %, siendo primordial la administración de antibioterapia intravítrea precoz. (4,5)

>>> REPORTE DE CASO

Hombre de 42 años natural de Bolivia que reside en Cataluña hace 20 años. Es autónomo para actividades básicas de la vida diaria y militar activo, con actividad limitada a labores administrativas. No tiene alergias conocidas, hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos destacables y no cumple ningún tratamiento médico habitual. Niega viajes al exterior de España previos y otros antecedentes epidemiológicos de interés.

Viaja a Santa Cruz (Bolivia) por vacaciones, donde a las 24 horas del vuelo presenta malestar general, fiebre, tiritonas, mialgias generalizadas y molestias abdominales inespecíficas, sin alteración del ritmo deposicional. Adicionalmente comenta discreta astenia con los esfuerzos de un mes de evolución, sin repercusión funcional. Consulta en centro médico local, donde realizan ecografía abdominal con evidencia de coledocistitis múltiples sin signos de complicación asociados, por lo que indican tratamiento sintomático con paracetamol.

En los siguientes 3 días presenta empeoramiento del estado general, fiebre persistente y pérdida de visión del ojo izquierdo progresiva hasta la amaurosis total, por lo que consulta en urgencias de un hospital local. En la exploración física únicamente se objetiva leve dolor a la palpación abdominal profunda. En la analítica sanguínea destaca ausencia de leucocitosis con proteína C reactiva 115mg/l, procalcitonina 5,9ng/ml, velocidad de

eritrosedimentación 74mm/h, trombocitopenia leve (54.000 plaquetas/ μ l), insuficiencia renal aguda (IRA AKIN I (creatinina 1,4mg/dl) y alteración del perfil hepático (GPT 92UI/l, GOT 60UI/l, FA 310UI/l y GGT 165UI/l), con bilirrubina total 2mg/dl (directa 0.8mg/dl). Realizan TAC toraco-abdominal donde se evidencia colección hepática en segmento V hipodensa, heterogénea, bien definida, de 54x35mm de diámetro, con hepatoesplenomegalia. Además, destacan múltiples áreas focales y bilaterales de consolidación pulmonar, cavitadas, sugestivas de émbolos sépticos. La secuenciación del virus del Dengue por PCR resulta negativa, así como el test HAI de toxoplasmosis, la prueba de Paul Bunnell y la detección de marcadores tumorales séricos (CEA, AFP, CA 19-9 y Cyfra 21-1). Es valorado por Oftalmología de urgencia, quienes lo orientan como uveítis de ojo izquierdo e indican manejo tópico ocular (no especificado en los informes aportados).

Con los datos previos es orientado como sepsis de foco abdominal (SOFA 5) en contexto de absceso hepático primario, con IRA AKIN I secundaria y uveítis de ojo izquierdo sincrónica. Inician antibioterapia empírica endovenosa con meropenem y metronidazol y corticoterapia sistémica oral.

Realizan punción-aspiración con aguja fina (PAAF) eco-guiada del absceso hepático, con débito de material purulento que en el cultivo muestra crecimiento de *K. pneumoniae* sin resistencias antibióticas. Realizan colonoscopia exploradora sin hallazgos patológicos destacables. Cumple 14 días de antibioterapia endovenosa con mejoría clínico-analítica, pero persiste la amaurosis total indolora del ojo izquierdo. Realizan ecografía abdominal de control que informa hígado de tamaño y ecoestructura normal, por lo que se otorga el alta y retorna a España para seguimiento. La información clínica descrita anteriormente se limita a la expuesta en los informes médicos aportados por el paciente a su llegada a Barcelona y la anamnesis realizada por nuestra parte.

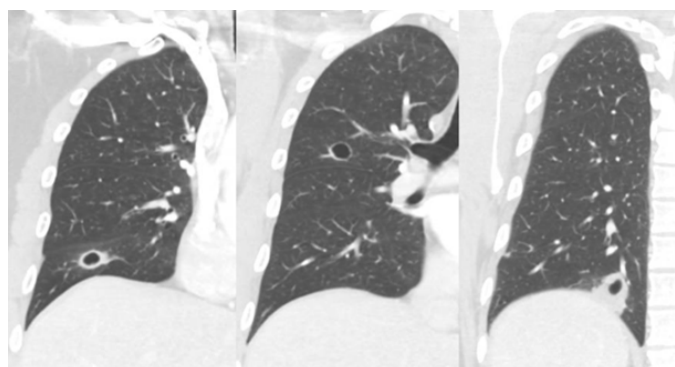
A los 6 días de su llegada a España (7 días desde la última dosis de antibiótico y corticoterapia en desescalada) presenta cuadro de instauración brusca de malestar general, fiebre y dolor dorsolumbar derecho de carácter sordo, por lo que consulta en urgencias de un hospital de Barcelona. La exploración física resulta anodina (no informan alteraciones a nivel dorsolumbar), así como la analítica sanguínea. En TAC toracoabdominal destaca imagen de absceso glúteo derecho de 94x27mm de longitud con fistulización subcutánea y persistencia de nódulos pulmonares cavitados bilaterales y absceso hepático de 52x30mm (Figura 1, Figura 2 y Figura 3) Reinician antibioterapia con meropenem y cursan 2

hemocultivos, que resultan negativos a los 6 días de incubación.

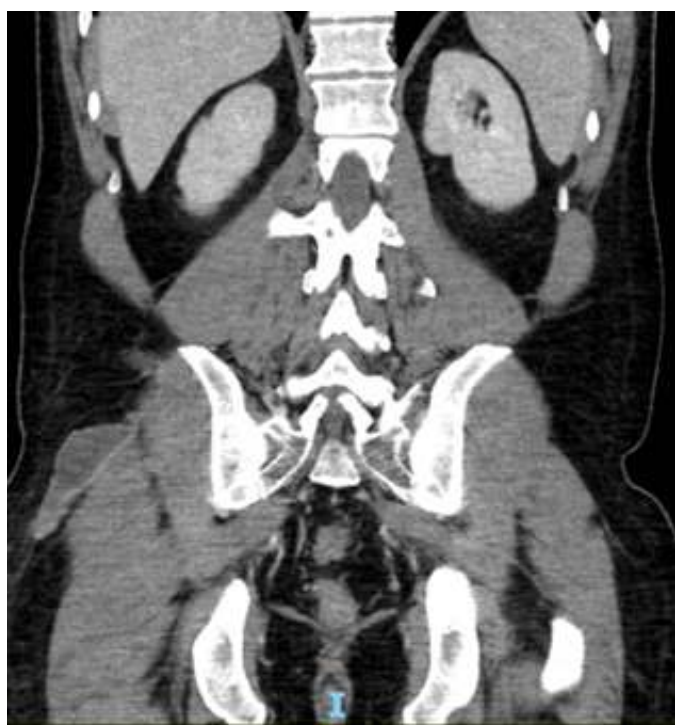
>> Figura 1: Absceso hepático en segmento V.



>> Figura 2: Figura 2: Cavitaciones en pulmón derecho por embolismo séptico.



>> Figura 3: Absceso glúteo derecho.

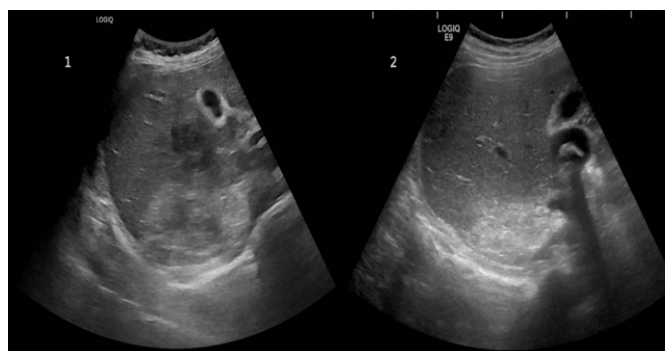


Realizan PAAF ecoguiada del absceso glúteo con esca- so débito purulento, sin aislamiento microbiológico en cultivo. Para estudio de foco embolígeno realizan ecocardiografía transtorácica y transesofágica, sin hallazgos patológicos, por lo que indican tomografía por emisión de positrones (PET- TAC) que tampoco objetiva hallazgos patológicos *de novo*. En cultivo de esputo se aísla de *K. pneumoniae* sin resistencias antibióticas.

En la valoración por servicio externo de Oftalmología lo orientan como probable endoftalmitis endógena e indican tratamiento corticoide e hipotensor ocular así como seguimiento estrecho por servicio hospitalario de Oftalmología, por lo que es derivado a nuestro centro para abordaje y seguimiento.

Realizamos TAC craneal sin evidencia de abscesos o colecciones, evidenciándose cambios inflamatorios en el ojo izquierdo. Curamos 2 hemocultivos de control con resultado negativo a los 6 días de incubación. El quantiferón y la serología de VIH resultan negativas. En nuevo cultivo de esputo se aísla *K. pneumoniae* sin resistencias antibióticas, por lo que desescalamos la antibioterapia a ceftriaxona 2gr cada 12 horas (tras 10 días de meropenem) y añadimos moxifloxacino en colirio. Lo orientamos como Síndrome de Absceso Hepático Invasivo por *K. pneumoniae*. No se realizan estudios genotípicos ni fenotípicos para la determinación del serotipo capsular o virulencia. Presenta buena evolución analítico-radiológica posterior (Figura 4).

>>Figura 4: Absceso hepático tras 10 días de tratamiento con meropenem (1; izquierda) y tras 1 mes de antibioterapia endovenosa (2; derecha).



Desarrolla glaucoma neovascular en 360º del borde pupilar sin respuesta clínica a iridotomías periféricas con láser YAG de repetición, precisando ciclotocoagulación por cicloiodo. A pesar de dicho tratamiento persiste elevación de presión intraocular con dolor ocular severo y mal estado general, sin evidencia de complicación intracraneal en resonancia magnética, por lo que se opta por la evisceración del ojo con implante orbitario. Al alta hospitalaria se indica ofloxacino en

colirio con oxitetraciclina/hidrocortisona tópicas durante 1 mes y antibioterapia con ciprofloxacino 750mg cada 12h oral hasta control en Medicina Interna (cumplió 7 días de ceftriaxona endovenosa). Presenta buena evolución clínica posterior, realizándose TAC toracoabdominal de control a un mes del alta con resolución del absceso hepático, las cavitaciones pulmonares y el absceso glúteo (completó 11 semanas de antibiótico).



DISCUSIÓN

El CIKPLAS es una entidad patológica infrecuente y prácticamente limitada a el sudeste asiático (endémica en Taiwán). Se han descrito limitados casos fuera de Asia, principalmente en Sudáfrica, EE.UU. y Sudamérica, en pacientes asiáticos o con ascendencia asiática próxima (la mayoría diabéticos), con una incidencia muy baja pero creciente. (3,4)

Presentamos un caso clínico de CIKPLAS en un paciente boliviano, sin ascendencia asiática, que ha vivido en España hace más de 20 años, no ha realizado viajes fuera de Europa hace varios años y que no tiene antecedentes de glucemias basales alteradas o de patología intraabdominal, lo que lo sitúa en un grupo extremadamente minoritario de pacientes con esta entidad.

Su presentación clínica inicial es inespecífica y asocia de forma precoz signos clínico-radiológicos de complicación extrahepática (endofalmitis y émbolos sépticos pulmonares), como es habitual en esta entidad. Considerando que la TAC abdominal es la técnica más sensible para la detección del absceso hepático, parece curioso que la ecografía abdominal realizada 3 días antes del ingreso hospitalario informe un parénquima hepático sin signos patológicos.

Analíticamente presenta las alteraciones clásicas ya descritas, pero destaca la ausencia de leucocitosis inicial y la trombocitopenia, marcador de mal pronóstico. (3) El diagnóstico definitivo lo aporta el cultivo del material purulento extraído por PAAF del absceso hepático, con aislamiento único de *K. pneumoniae*, en contexto de los embolismos pulmonares sépticos identificados en TAC. El aislamiento de *K. pneumoniae* en cultivos de esputo posteriores sugiere que dichas imágenes se tratan de diseminación de este patógeno desde el foco hepático primario. Desafortunadamente, en ninguno de los aislamientos se realizó estudio del serotipo ni del fenotipo de la cepa.

En ausencia de clínica sugestiva, el descarte de afectación meningoencefálica se realizó de forma tardía y

tras varias semanas de antibioterapia, en nuestro centro, mediante TAC craneal. Además, ante la sospecha de un proceso infeccioso con metástasis sépticas múltiples se debe plantear diagnóstico diferencial con endocarditis bacteriana y descartarlo mediante ecocardiografía, que no se realiza hasta su llegada a Barcelona.

Respecto al manejo inicial se mantuvo antibioterapia de amplio espectro con carbapenemes a pesar del aislamiento microbiológico y se limitó a las 2 semanas de tratamiento, en función de la buena evolución clínico-analítico-radiológica del paciente (nuevamente, con ecografía abdominal informada como normal). Sin embargo, queda en evidencia que la duración fue insuficiente ante la recidiva de la colección hepática con nuevo foco embolígeno glúteo. Tras completar 11 semanas de antibioterapia dirigida se comprobó mediante TAC la total resolución de los focos infecciosos y, ante estabilidad clínico-analítica, se finalizó el tratamiento. Desde entonces permanece asintomático.

Desafortunadamente, en los informes aportados de Bolivia no parece identificarse la patología ocular en relación con el cuadro séptico del paciente y se indica tratamiento tópico únicamente. Considerando el mal pronóstico de entrada que tiene esta complicación, la omisión del tratamiento antibiótico intravítreo precoz probablemente condicionó la mala evolución de la endofalmitis endógena, acarreando finalmente la evisceración ocular.

En conclusión, el CIKPLAS es una complicación grave y potencialmente mortal de los abscesos hepáticos, que se asocia principalmente con la etnia asiática, la diabetes mellitus y los serotipos capsulares K1 y K2 de *K. pneumoniae*. Su incidencia es baja y predominante en el sudeste asiático, pero va en incremento en otras regiones del mundo y en pacientes no asiáticos. Se debe sospechar ante la detección de un absceso hepático y focos de embolismo séptico extrahepáticos. El drenaje de la colección hepática y la antibioterapia sistémica precoz son primordiales en su abordaje y determinantes del pronóstico vital, sobre todo en casos con diseminación al SNC. El pronóstico funcional ocular en casos con endofalmitis endógena asociada (en torno al 11 %) es muy malo y la antibioterapia intravítrea precoz es determinante en su evolución. Las tasas de recidiva y de mortalidad son bajas en comparación con otros abscesos hepáticos piogénicos, condicionadas a la antibioterapia adecuada y de duración prolongada, según la evolución en controles seriados.

>>> RESPONSABILIDADES ÉTICAS

PMID: 31641767M

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

>>> FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

>>> CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo.

>>> REFERENCIAS

1. Fazili T, Sharngoe C, Endy T, Kiska D, Javaid W, Polhemus M. *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: An Emerging Disease. Am J Med Sci. 2016 Mar; 351(3): 297-304. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.018. PMID: 26992260.
2. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. Clin Infect Dis. 2004 Dec 1;39(11):1654-9. DOI: 10.1086/425616. PMID: 15578367.
3. Braitheh F, Golden MP. Cryptogenic invasive *Klebsiella pneumoniae* liver abscess syndrome. Int J Infect Dis. 2007 Jan;11(1):16-22. DOI: 10.1016/j.ijid.2005.10.006. PMID: 16473034.
4. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis. 2012 Nov;12(11):881-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0. PMID: 23099082.
5. Hussain I, Ishrat S, Ho DCW, Khan SR, Veeraraghavan MA, Palraj BR, Molton JS, Abid MB. Endogenous endophthalmitis in *Klebsiella pneumoniae* pyogenic liver abscess: Systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020 Dec; 101: 259-268. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1485. PMID: 33035676.
6. Molton JS, Chan M, Kalimuddin S, Oon J, Young BE, Low JG, Salada BMA, Lee TH, Wijaya L, Fisher DA, Izharuddin E, Koh TH, Teo JWP, Krishnan PU, Tan BP, Woon WWL, Ding Y, Wei Y, Phillips R, Moorakonda R, Yuen KH, Cher BP, Yoong J, Lye DC, Archuleta S. Oral vs Intravenous Antibiotics for Patients with *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: A Randomized, Controlled Noninferiority Study. Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):952-959. DOI: 10.1093/cid/ciz881.

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Atención Bioquímica. El nuevo ejercicio profesional

Fecha: 9 al 31 de octubre de 2025

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

Mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Web: <https://www.ffyb.uba.ar/cursos-departamento-de-bio-quimica-clinica/>

Western Blot

Inscripción: On demand

Organiza: Organiza Blocealab

Mail: cursos@biocealab.com

Web: www.biocealab.com

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 SAE GRE (Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva)

Mail: congresosaegre@gmail.com

Web:

http://saegre.org.ar/curso_online_laboratorio.asp

>>> PRESENCIALES NACIONALES

Preparación de semen para fertilización asistida de baja complejidad

Fecha: 13 de octubre al 5 de noviembre de 2025

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

Mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Introducción a la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas triple cuadruplo. Aplicaciones bioquímicas - farmacéuticas

Fecha: 13 al 24 de octubre de 2025

Lugar: CABA, Argentina Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

Mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Web: <https://www.ffyb.uba.ar/cursos-departamento-de-tecnologia-farmaceutica/>

V Reunión Argentina de Micología - IX Congreso Latinoamericano de Micotoxicología

Fecha: 21 al 24 de octubre de 2025

Lugar: Bariloche, Río Negro; Argentina

Mail:

micologia.bariloche2025@gmail.com

<https://www.ffyb.uba.ar/cursos-departamento-de-bioqui-mica-clinica/Jornadas de Actualización en Bioquímica y Biología Molecular>

Fecha: Octubre 2025

Lugar: Universidad Nacional de La Plata,

La Plata.

Web: <https://unlp.edu.ar/jornadas/>

Congreso Internacional de Medicina y Bioquímica

Fecha: Octubre 2025

Lugar: Centro de Convenciones de Buenos Aires, Buenos Aires.

Web:

<http://www.congresointernacional.com.ar/>

X Congreso Argentino de Bioquímica

Fecha : Noviembre 2025

Lugar : Ciudad de Mendoza, Mendoza.

Web:

<http://www.congresobiochem.com.ar/>

>>> INTERNACIONALES

Máster en Bioquímica y Biología Molecular

Fecha de inicio: Octubre 2025

(inscripciones abiertas desde marzo)

Lugar: Universidad de Barcelona, España.

Web: <https://web.ub.edu/web/ub/>

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

>>> 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)

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

**Laboratorio receptor de derivaciones
en Inmunología**

MANLAB

Meganalizar

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

**Laboratorio receptor de derivaciones
en Inmunoserología**

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

**Laboratorio receptor de derivaciones
en 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)

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

**Laboratorio receptor de derivaciones
en Medicina Genómica**

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

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**

Revista

bianálisis

— CELEBRAMOS —
★ 21 ★
th
— ANIVERSARIO — ★

Junto a la Bioquímica

Revista
bianálisis

¡gracias!