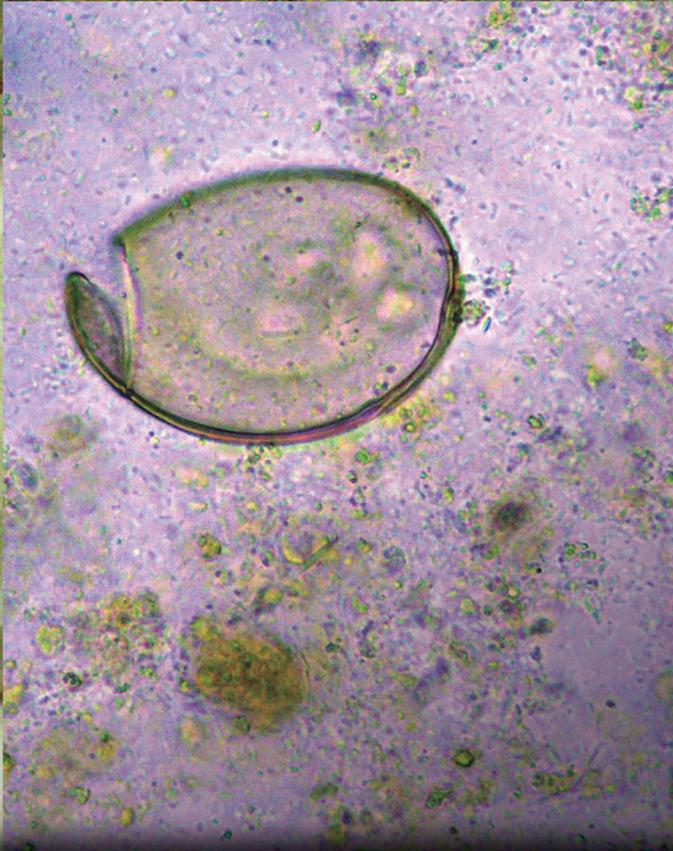
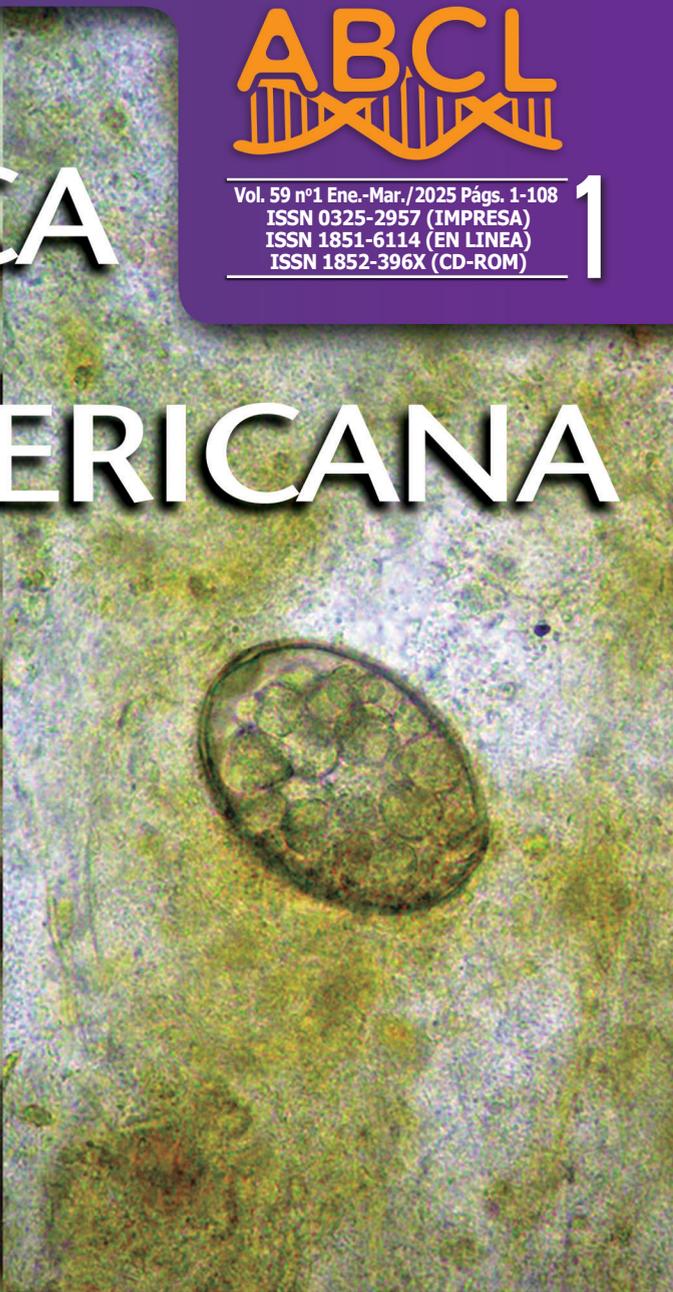


ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA

ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA



Imágenes de *Diphyllobothrium latum*.



EDICIÓN Y PROPIEDAD INTELECTUAL
FEDERACIÓN BIOQUÍMICA DE LA
PROV. DE BUENOS AIRES, ARGENTINA



ÓRGANO DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA
DE LA CONFEDERACIÓN UNIFICADA
BIOQUÍMICA DE LA REP. ARGENTINA



Y DE LA CONFEDERACIÓN
LATINOAMERICANA
DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

Índice



Acta Bioquím
Clín Latinoam 2025;
59 (1): 1-108

EDITORIAL

Control de calidad e innovación, Lopardo HA 1

BIOQUÍMICA CLÍNICA

Estudio etiológico de nefrolitiasis en pacientes que asisten a un laboratorio privado en la ciudad de Mar del Plata, Fares Taie A, Ruiz B, Sibechi N 3

Gestión de equipos multiparamétricos en el punto de atención: una experiencia basada en el usuario y el aseguramiento de la calidad en un hospital pediátrico de alta complejidad, Pradedá S, Stutz B, Ahumada B, Otto M, Kutasz E 9

GESTIÓN DE LA CALIDAD Y ACREDITACIÓN

EurA1c en México: informe de seis de años de participación, Rojano-Rodríguez E, Rojano-Nisimura AM 15

INMUNOLOGÍA

Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos en atención hospitalaria: frecuencia y asociación con enfermedades reumáticas autoinmunes, Franco M, Paradela J, Bernardi MZ 25

Jusvinza: medicamento inmunomodulador para el tratamiento de la inflamación, Domínguez Horta M del C, Hernández Cedeño M 37

PARASITOLOGÍA

Un caso inusual de equinococosis quística hepática, multiquistica y gigante en una niña de tres años, Visciarelli EC, Arrechea MP, Arévalo J, Basabe NE, Lucchi LD, Randazzo VR 47

QUÍMICA BIOLÓGICA

Ceruloplasmina humana: una proteína multifuncional, Bustos MF, Yapur VM 53

BIOQUÍMICA EN IMÁGENES

Diphyllobothrium latum, Astudillo OG, Bava AJ 63

ECOS DE CONGRESOS

XII Congreso CALILAB 2024, Fink NE 65

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

69

CURSOS

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica 71

Universidad Nacional de Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas 77

Fundación Bioquímica Argentina, Programa de Educación Continua 81

CONGRESOS

X Congreso Argentino de Parasitología, 7 al 9 de mayo de 2025, Puerto Iguazú, Misiones. Argentina 85

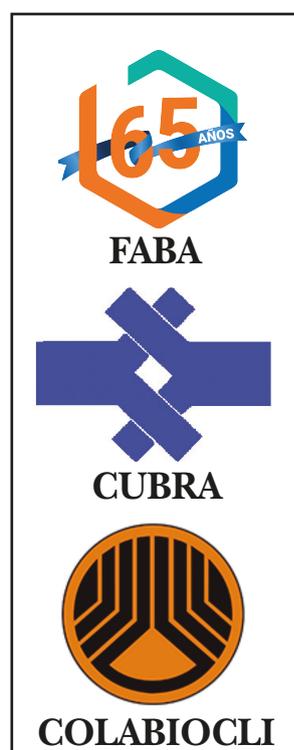
SUPLEMENTOS DE ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA

89

RECOMENDACIONES PARA PUBLICAR TRABAJOS CIENTÍFICOS EN ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA

97

Index



Acta Bioquím
Clín Latinoam 2025;
59 (1): 1-108

EDITORIAL

Quality control and innovation, Lopardo HA 1

CLINICAL BIOCHEMISTRY

Etiological study of nephrolithiasis in patients attending a private laboratory in the city of Mar del Plata, Fares Taie A, Ruiz B, Sibechi N 3

Point-of-care multiparameter equipment management: a user-based experience and quality assurance in a highly complex pediatric hospital, Pradedá S, Stutz B, Ahumada B, Otto M, Kutasz E 9

QUALITY MANAGEMENT AND ACCREDITATION

EurA1c in Mexico: report of six years of participation, Rojano-Rodríguez E, Rojano-Nisimura AM 15

IMMUNOLOGY

Antinuclear cytoplasmic antibodies in hospital care: frequency and association with autoimmune rheumatic diseases, Franco M, Paradela J, Bernardi MZ 25

Jusvinza: an immunomodulatory drug for treating inflammation, Domínguez Horta M del C, Hernández Cedeño M 37

PARASITOLOGY

An unusual case of echinococcosis multicystic and giant hepatic cystic in a three-year-old girl, Visciarelli EC, Arrechea MP, Arévalo J, Basabe NE, Lucchi LD, Randazzo VR 47

BIOLOGICAL CHEMISTRY

Human ceruloplasmin: a multifunctional protein, Bustos MF, Yapur VM 53

BIOCHEMISTRY IN IMAGES

Diphyllobothrium latum, Astudillo OG, Bava AJ 63

ECHOES OF CONGRESSES

XII CALILAB Congress 2024, Fink NE 65

BIBLIOGRAPHICAL COMMENTS

COURSES

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica 71

Universidad Nacional de Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas 77

Fundación Bioquímica Argentina, Continuing Education Program 81

CONGRESSES

X Argentine Congress of Parasitology, May 7-9 2025, Puerto Iguazú, Misiones, Argentina 85

SUPPLEMENTS OF ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA

GUIDELINES FOR THE PUBLICATION OF SCIENTIFIC PAPERS IN ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA

89

97



**FEDERACIÓN
BIOQUÍMICA
DE LA
PROVINCIA
DE BUENOS AIRES
(República Argentina)**

Inscripta como entidad de bien público por el Ministerio de Bienestar Social de la Prov. de Buenos Aires con el N° 1953/24/69. (Personería jurídica N° 876/64).

Calle 6 N° 1344 - 1900 La Plata
Provincia de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (54) (0221) 445-7000
Correo electrónico: secgral@fbpba.org.ar
www.faba.org.ar

COMITÉ EJECUTIVO

Presidente: DR. CLAUDIO H. COVA
Vicepresidente: DR. ALBERTO N. TORRES
Secretario: DR. FABIO R. SAYAVEDRA
Prosecretario: DR. CARLOS PARODI
Tesorero: DR. NICOLÁS CASTIGLIONE
Protesorero: DR. NÉSTOR LAIKAN

Vocales Titulares:

DR. OMAR J. CERRONE
DR. GABRIEL DI BASTIANO
DR. OSCAR TOURIÑAN
DR. MARCOS MEREGALLI
DR. JULIO SOTO

Vocales Suplentes:

DR. OSVALDO CANDO
DRA. SUSANA MARCHETTI
DR. PEDRO LUIS MILANI
DR. ALFREDO IGLESIAS
DRA. MARÍA LAURA ROMANO

Revisores de Cuentas Titulares:

DR. MIGUEL A. NAKAYA
DR. SERGIO COELHO

Revisores de Cuentas Suplentes:

DR. PABLO BOLLETTA
DRA. MARTINA PÉREZ

PRESIDENTES DE DISTRITO

- I. DR. GABRIEL DI BASTIANO
- II. DRA. MABEL ESTER DÍAZ
- III. DR. GUSTAVO PRADO
- IV. DR. MIGUEL NAKAYA
- V. DR. NÉSTOR LAIKAN
- VI. DR. DANIEL TONELLO
- VII. DR. HÉCTOR BENÍTEZ
- VIII. DR. SANTIAGO GAUNA
- IX. DRA. PAULA VALENTINI
- X. DR. GUILLERMO PANDOLFI

DELEGADOS DE DISTRITO AL CONSEJO DIRECTIVO

Titulares

- I. DRA. NACHA DIEGUEZ
- II. DRA. MARISA HUMOFFE
- III. DR. MARCELO CANALA
- IV. DR. RUBÉN ADOLFO LUACES
- V. DRA. VIVIANA CORIGLIANO
- VI. DR. ARIEL CECCOLI
- VII. DRA. LAURA ALFONSO
- VIII. DR. MATÍAS MOLINA
- IX. DR. LUCAS Y. LORINI ABRAHAM
- X. DR. ROBERTO O. GENTILI (H)

Suplentes

- DR. JORGE PESSACQ
DRA. CARLOS EZEQUIEL PODEROSO
DR. LUIS GARCÍA
DRA. MARISA SUBIAS
DRA. MARÍA FLORENCIA SPARAPANI
DR. RAÚL SIANCA
DRA. SILVINA ETCHEHUN
DRA. ROSA MARÍA SHINKOLLI
DRA. MAGALÍ BATTAGLIA
DRA. EVANGELINA LÓPEZ



*CONFEDERACIÓN
UNIFICADA BIOQUÍMICA
DE LA REPÚBLICA
ARGENTINA*

Avenida Rivadavia N° 2319, Piso 11 "A",
Balvanera, (1034) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires
República Argentina
Tel.: (54) (11) 4951-9907
Tel./Fax: (54) (11) 4952-7599
Correo electrónico: info@cubra.org.ar
www.cubra.info

COMITÉ EJECUTIVO

Presidente:

DR. LUIS GARCÍA (BUENOS AIRES)

Vicepresidente:

DR. EDUARDO PINTADO (JUJUY)

Secretaria:

DRA. MARÍA ALEJANDRA ARIAS (SAN LUIS)

Tesorera:

DRA. NATALIA A. RUSSO (CHUBUT)

Prosecretario:

DR. CARLOS ARNALDO PALACIO (FORMOSA)

Protesorera:

DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ (CHACO)

Vocales titulares:

1º: DRA. ÁNGELA GONZÁLEZ (TUCUMÁN)

2º: DR. GUSTAVO SANSONE (MENDOZA)

3º: DR. JULIO OULIER (SALTA)

4º: DR. MATÍAS VINIEGRA (CABA)

Vocales suplentes:

1º: DR. LISANDRO TRAVAGLINO (RÍO NEGRO)

2º: DR. GUSTAVO YAPUR (MENDOZA)

3º: DR. GERARDO CASTRO OCAMPO (SAN JUAN)

4º: DR. AGUSTÍN BOLONTRADE (BUENOS AIRES)

Revisores de cuentas titulares:

1º: DR. ALEJANDRO STURNIOLO (SAN LUIS)

2º: DRA. CRISTINA GAMBONE (SANTIAGO DEL ESTERO)

3º: DRA. JUANA LORENZO (MISIONES)

Revisores de cuentas suplentes:

1º: DR. SEBASTIÁN MOLINA (CORRIENTES)

2º: DR. MARCO SEIA (LA PAMPA)

3º: DRA. CLAUDIA CARMONA (VILLA MERCEDES, SAN LUIS)



COLABIOCLI
CONFEDERACIÓN
LATINOAMERICANA
DE BIOQUÍMICA
CLÍNICA

Sede Cochabamba-Bolivia
Dirección: Calle Antezana N° 847
Edificio: Torre "Atlanta" piso 4, of. 11
Web: colabiocli.com
Correo electrónico:
Colabiocli2019.2021Bol@gmail.com

COMITÉ EJECUTIVO

Presidente: DR. ÁLVARO JUSTINIANO GROSZ (BOLIVIA)

Vicepresidente: DR. LUIZ FERNANDO BARCELOS (BRASIL)

Secretaria General: DRA. CAROLA BRIANÇÓN AYO (BOLIVIA)

Tesorera: DRA. LISANDRA KATYA MORALES JURADO (BOLIVIA)

1° Vocal: DRA. MARLENE VÉLEZ DE LA VEGA (COLOMBIA)

2° Vocal: MGTER. GLORIA Y. SAUCEDO B. (PANAMÁ)

3° Vocal: DR. CARLOS NAVARRO (ARGENTINA)

Comisión revisora de cuentas:

Q.F.B.C. FERNANDO ANTÚNEZ (URUGUAY)

BQC. PATRICIA ERAZO MAYORGA (ECUADOR)

ME QFB MARÍA JEZABEL VITE CASANOVA (MÉXICO)

Representante Regional de la COLABIOCLI ante la IFCC:

DR. EDUARDO FREGGIARO (ARGENTINA)

COMITÉ CIENTÍFICO LATINOAMERICANO

CONFEDERACIÓN UNIFICADA BIOQUÍMICA DE LA REPÚBLICA ARGENTINA

DRA. NILDA E. FINK

SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

DRA. FABIOLA LINARES GÓNGORA

SOCIEDAD CHILENA DE QUÍMICA CLÍNICA

T.M. LEVERTON ORTÍZ CÁCERES

SOCIEDAD ECUATORIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

DRA. REBECA MAZÓN LOZADA

ASOCIACIÓN DE BIOQUÍMICOS DEL PARAGUAY

DRA. MARTHA ASCURRA

COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA DE COLOMBIA

DRA. HEDILKA JIMÉNEZ RÍOS

ASOCIACIÓN DE QUÍMICOS BIÓLOGOS DE GUATEMALA

DRA. ALBA MARINA VALDÉS DE GARCÍA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS

DR. AMADEO SAEZ-ALQUEZAR

COLEGIO NACIONAL DE LABORATORISTAS CLÍNICOS DE PANAMÁ

DR. KADIR GONZÁLES

ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA URUGUAYA

DRA. CRISTINA SERVETTO

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DEL LABORATORIO CLÍNICO

DR. ANTONIO RIDER PÉREZ

COLEGIO DOMINICANO DE BIOANALISTAS

LIC. MIGUELINA ROSARIO

COLEGIO DE MICROBIÓLOGOS Y QUÍMICOS CLÍNICOS DE HONDURAS

DRA. LILIA MERCEDES ACEVEDO ALMENDAREZ

COLEGIO MEXICANO DE CIENCIAS DE LABORATORIO CLÍNICO A.C.

ME QFB MARÍA JEZABEL VITE CASANOVA



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

FEDERACIÓN BIOQUÍMICA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

REPÚBLICA ARGENTINA

Inscripta como entidad de bien público por el Ministerio de Bienestar Social de la Prov. de Buenos Aires con el N° 1953/24/69. (Personería jurídica N° 876/64).

Calle 6 N° 1344 - 1900 La Plata - Prov. de Buenos Aires - República Argentina - Tel: (54) (0221) 445-7000 - Correo electrónico: actabioq@fbpba.org.ar - www.abcl.org.ar - www.faba.org.ar

Órgano de difusión científica de la CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA y de la CONFEDERACIÓN UNIFICADA DE BIOQUÍMICA DE LA REPÚBLICA ARGENTINA

Edición y propiedad intelectual de la FEDERACIÓN BIOQUÍMICA DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Publicación trimestral

Incorporada al Chemical Abstracts con el código ABCLDL

Registro de la Propiedad Intelectual N° 598.046
Hecho el depósito que marca la ley 11.723
ISSN 0325-2957 (impreso)
ISSN 1851-6114 (en línea)
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

DIRECTOR

HORACIO ÁNGEL LOPARDO
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

DIRECTOR HONORARIO Y FUNDADOR DE ABCL

JUAN MIGUEL CASTAGNINO†, Argentina

COMITÉ EDITORIAL

SECRETARÍA CIENTÍFICA

LAURA POLLIO
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires, Argentina

COMITÉ DE REDACCIÓN

SUSANA ETCHEVERRY
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

BIOQUÍMICA CLÍNICA

MARCO A. PIZZOLATO
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, Argentina

ALCIRA B. NESSE
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

ALICIA BEATRIZ POMILIO
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - PRALIB-CONICET, Argentina

RAÚL IGNACIO CONIGLIO
Ex-Director del Instituto Bioquímico Clínico Integral - Viedma, Argentina

Ex-Jefe de Laboratorio Hospital Artémides Zatti - Viedma, Argentina

GABRIELA BERG
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

LAURA SCHREIER
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

MARISA NANCY ALMUZARA
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

CARLOS VAY
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

ANTONIO DESMOND MCCARTHY
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

ENDOCRINOLOGÍA

ALBERTO G. DEL RÍO
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

RICARDO S. CALANDRA
Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral - IBYME-CONICET, Argentina

MICROBIOLOGÍA

BEATRIZ MÉNDEZ
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

ÁNGELA M. R. FAMIGLIETTI
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

ANDREA MARÍA MERCEDES MANGANO
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

INMUNOLOGÍA

CARLOS A. FOSSATI
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

SILVIA HAJOS
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

EDGARDO POSKUS
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - CONICET, Argentina

GUILLERMO HORACIO DOCENA
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

VIROLOGÍA

RAMÓN DE TORRES
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

ELSA B. DAMONTE
Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Argentina (IQUIBICEN) - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

ANA MARÍA AMBROSIO
Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr J.I. Maiztegui-ANLIS - Minist. Salud de la Nación, Argentina

OSCAR FAY
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

ELSA BAUMEISTER
Universidad Nacional de La Plata, Argentina

MARIANA VIEGAS
Universidad Nacional de La Plata, Argentina

MARÍA DANIELA BORGNI
Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina

PARASITOLOGÍA

LEONORA E. KOZUBSKY
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

SIXTO RAÚL COSTAMAGNA
Cátedra de Parasitología comparada, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata y Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores (CEPAVE) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina

MICOLOGÍA

AMADEO JAVIER BAVA
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata - Fundación Bioquímica Argentina, Argentina

HEMATOLOGÍA

NILDA FINK
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

ALBERTO JORGE LAZAROWSKI
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

LUCÍA C. KORDICH †
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

MARTA ELBA MARTINUZZO
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

RICARDO RAÚL FORASTIERO
Universidad Favalaro, Argentina

CRISTINA DUBOSQ
Hospital Británico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

QUÍMICA BIOLÓGICA

JUAN CARLOS CALVO
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

SILVIA MORENO
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

BIOLOGÍA MOLECULAR

ALBERTO KORNBLIHTT
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

VÍCTOR ROMANOWSKI
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad de La Plata - Instituto de Biotecnología y Biología Molecular - IBBM (UNLP-CONICET), Argentina

TOXICOLOGÍA

JOSÉ A. CASTRO
Universidad Nacional de San Martín - CEITOX-UNIDEF, CITEDEF, Argentina

EVA KESTEN
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires - Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires, Argentina

GERARDO DANIEL CASTRO
Universidad Nacional de San Martín, CEITOX-UNIDEF, CITEDEF, Argentina

ATILIO ANDRÉS PORTA
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata CIC PBA, Argentina

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

ARTURO ALBERTO VITALE
Departamento de Bioquímica Clínica del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina

BIOSEGURIDAD

MARÍA DEL CARMEN RÍOS DE MOLINA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

HORACIO A. MICUCCI
BIOSEGA, Fundación Bioquímica Argentina, Argentina

ESPECTROMETRÍA DE MASA

ROSA ERRA BALSSELLS
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

GESTIÓN DE LA CALIDAD Y ACREDITACIÓN

CARLOS PERUZZETTO
Programa de Acreditación de Laboratorios, Fundación Bioquímica Argentina, Argentina

EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

RAÚL GIRARDI
Fundación Bioquímica Argentina
Universidad Nacional de La Plata, Argentina

ASESORES INTERNACIONALES

BIOLOGÍA MOLECULAR

FRANCISCO E. BARALLE
International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Italia

GESTIÓN DE LA CALIDAD

ROSA SIERRA-AMOR
Colegio Mexicano de Ciencias de Laboratorio Clínico, México
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)

MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

LÚCIA MARTINS TEIXEIRA
Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil

HERIBERTO FERNÁNDEZ JARAMILLO
Instituto de Microbiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile

PARASITOLOGÍA CLÍNICA

JOSE MAURO PERALTA
Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil

Diseño, maquetación y programación de la página web

ABCL www.abcl.org.ar

Federación Bioquímica de la Prov. de Bs. As. - Área de Imagen y Comunicación - Calle 6 N° 1344, 1900 La Plata - Buenos Aires - Argentina - Tel: (54) (0221) 445-7000

Armado y maquetación de interiores:

GRÁFICA DEL PARQUE

Correo electrónico: aliciagrafic@gmail.com

Diseño y diagramación de tapa:

NARANHAUS - DISEÑO Y COMUNICACIÓN VISUAL
Calle 12 N° 1662, 1900 La Plata - Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54) (0221) 453-3968

Correo electrónico: info@naranhaus.com

Procesamiento integral de los artículos de la revista

para su versión electrónica en los sitios **SciELO Argentina**: www.scielo.org.ar y **Redalyc**: www.redalyc.org

Federación Bioquímica de la Prov. de Bs. As. - Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana - Calle 6 N°

1344, 1900 La Plata - Buenos Aires - Argentina -

Tel: (54) (0221) 445-7000

INDEXACIONES

- *Science Citation Index* (SCI)
- *Chemical Abstracts*
- *Latindex* - Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
- *LILACS* - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
- *RedALyC* - Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
- *Periódica* - Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias
- *Current Contents*
- *Bibliografia Brasileira de Ciência da Informação* (BBCI)
- *Medical Journals Links* (MJL)
- *SciELO - Scientific Electronic Library Online*
- *DOAJ - Directory of Open Access Journals*
- *Academic Journals Database*
- *ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)*
- *BINPAR (Bibliografía Nacional de Publicaciones Periódicas Registradas)*
- *RENICS (Red Nacional de Información en Ciencias de la Salud)*
- *Web of Science (Thomson Reuters)*
- *WorldCat (The World's Largest Library Catalog)*

NÚCLEO BÁSICO DE REVISTAS CIENTÍFICAS ARGENTINAS

En el año 2004, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) decidió por Resolución N° 1373/04 que Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, juntamente con otras publicaciones, conformase el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas –Categoría 1– y fuese incluida en el Proyecto SciELO, para la difusión integral electrónica a nivel internacional.

La incorporación del Acta al Núcleo Básico constituye una garantía de la excelencia de la publicación y permite acceder sin otra evaluación al Portal SciELO Argentina.



PREMIOS Y DISTINCIONES

- “Premio APTA-F. Antonio Rizzuto 1971, 1985 y 1994” a la Categoría Científica.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2000”.
- “Reconocimiento al Mérito” año 2002, a la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires por el esfuerzo realizado para mantener la continuidad de sus publicaciones.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2003-2004”, Notas de Contenido Científico.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2003-2004”, Notas de Bien Público”.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2003-2004”, Notas de Contenido Científico.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2005-2006”, Revistas Institucionales.
- Diploma “Reconocimiento a los 40 años de trayectoria de Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana”, año 2006.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2007”, Mejor Nota Científica.
- Dos Primeros *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2008”, Notas de Contenido Científico.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2009”, Notas de Contenido Científico.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2009”, Notas de Bien Público”.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2010”, mejor Revista de Instituciones.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2010”, mejor Nota Científica.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2010”, Categoría Científica.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2010-2011”, mejor nota de Bien Público.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2010-2011”, categoría Notas Científicas.
- “Reconocimiento por 45 años de trayectoria”, año 2011.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2011-2012”, mejor Nota de Bien Público.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2011-2012”, categoría Notas Científicas.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2011-2012”, categoría Revistas de Instituciones.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2013”, categoría Notas Técnicas CONICET.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2013”, categoría Notas de Bien Público.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2013”, categoría Notas Científicas.
- Primer “Premio Compartido APTA-Rizzuto 2013-2014”, categoría Notas Científicas.
- Primer *Accésit* compartido “Premio APTA-Rizzuto 2013-2014”, categoría Notas Científicas.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Antonio Rizzuto 2013-2014”, categoría Revistas de instituciones.
- Primer “Premio APTA-Rizzuto 2014-2015”, categoría Notas Científicas.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2014-2015”, categoría Notas Científicas.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Francisco Antonio Rizzuto 2015-2016”, categoría Notas Científicas.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Francisco Antonio Rizzuto, 2015-2016”, categoría Notas Científicas.
- Primer “Premio APTA-Antonio Rizzuto 2016-2017”, categoría Notas Científicas.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Antonio Rizzuto 2016-2017”, categoría Notas Científicas.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Antonio Rizzuto 2016-2017”, categoría Notas Científicas.
- Primer “Premio APTA-Antonio Rizzuto 2016-2017”, Nota Técnica CONICET.
- Primer *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2017-2018”, categoría Notas Científicas.
- Segundo *Accésit* “Premio APTA-Rizzuto 2017-2018”, categoría Notas de Bien Público.

Control de calidad e innovación

Por su condición de revista latinoamericana, *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* (ABCL) recibe y publica experiencias e investigaciones en Bioquímica Clínica desarrolladas en los diferentes países de la región. Una muestra de ello son los artículos publicados en el presente número acerca de la experiencia de laboratorios mexicanos en un programa europeo de control externo de la calidad (EurA1c) (1) y una actualización sobre jusvinza, un medicamento inmunomodulador de origen cubano destinado al tratamiento de la inflamación (2).

En el primer caso se relatan los resultados obtenidos en la determinación de hemoglobina glicada por los laboratorios mexicanos a lo largo de seis años de participación en el programa EurA1c. Cabe destacar que México es el único participante de Latinoamérica en ese programa europeo. Como concluyen los autores, “ese programa se ha convertido en un impulsor de cambios que se reflejan en mejores desempeños obtenidos por los laboratorios participantes y, por lo tanto, en una mejor atención para los pacientes” (1). Destacamos este trabajo por la búsqueda sostenida de la calidad por parte de los laboratorios mexicanos, evaluada a través de un programa de control externo de la calidad sumamente exigente.

En el segundo artículo se describen las propiedades de jusvinza, una droga desarrollada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y diseñada a través de herramientas bioinformáticas para el tratamiento de la artritis reumatoidea (2).

Jusvinza es un péptido derivado de un antígeno asociado con varias enfermedades autoinmunes. Posee propiedades inmunorreguladoras que contribuyen al restablecimiento de la tolerancia inmunológica. Perteneció a la categoría de los ligandos peptídicos modificados que son muy similares a los péptidos originales, pero con una o varias sustituciones en las posiciones esenciales de contacto con el receptor de las células T o con moléculas del complejo antígeno leucocitario humano clase II (HLA II). Estas sustituciones modifican la cascada de eventos necesarios para la activación de las células T CD4 y pueden inducir mecanismos reguladores de la respuesta inmune (anergia, apoptosis e inducción de células T reguladoras) (2).

El efecto terapéutico de jusvinza en la artritis reumatoidea fue evaluado en sistemas experimentales, modelos animales y durante la ejecución de ensayos clínicos. El conjunto de los resultados preclínicos en artritis reumatoidea, así como los resultados del ensayo clínico de fase I en dicha enfermedad, avalaron que se concediera el permiso para el uso compasivo de jusvinza en el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19 durante la pandemia en Cuba (2).

La innovación en la ciencia consiste en la búsqueda de nuevos conocimientos. Algunos de ellos, aplicados a la resolución de determinados problemas, pueden constituirse en verdaderos aportes, en este caso a la salud pública. El diseño de nuevas drogas de uso clínico no solo tiene por objetivo obtener moléculas que tengan el impacto deseado, sino que también tengan la propiedad de no producir efectos colaterales indeseables, como parece ser el caso de jusvinza.

El mecanismo de acción de esta droga constituye un enfoque terapéutico innovador para enfrentar enfermedades caracterizadas por inflamación, como las enfermedades autoinmunes, la COVID-19, la aterosclerosis y la diabetes.

En la revisión publicada se podrán apreciar los principales aspectos vinculados a jusvinza, desde su diseño bioinformático hasta su aplicación médica (2).

Referencias bibliográficas

1. Rojano-Rodríguez E, Rojano-Nisimura AM. EurA1c en México: informe de seis de años de participación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2025; 59 (1): 15-24.
2. Domínguez Horta M del C, Hernández Cedeño M. Jusvinza: medicamento inmunomodulador para el tratamiento de la inflamación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2025; 59 (1): 37-46.

DR. HORACIO ÁNGEL LOPARDO
Director
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Estudio etiológico de nefrolitiasis en pacientes que asisten a un laboratorio privado en la ciudad de Mar del Plata

► Agustina Fares Taie^{1*}, Beatriz Ruiz², Norberto Sibechi³

¹ Licenciada en Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, área Química Clínica.

² Bioquímica.

³ Bioquímico.

Laboratorio Fares Taie Biotecnología. Sector Química Clínica.

Laboratorio Fares Taie Biotecnología. Rivadavia 3343, (7600) Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia

Resumen

La nefrolitiasis es una condición común en esta comunidad que se caracteriza por su alta tasa de recurrencia y riesgo de complicaciones a largo plazo. Identificar las anomalías metabólicas subyacentes es crucial para prevenir y tratar eficazmente esta enfermedad. En este estudio se propuso clasificar las alteraciones metabólicas asociadas con la formación de cálculos renales en pacientes evaluados durante más de dos décadas. Se examinaron datos de pacientes sometidos al Estudio Metabólico de Litiasis Renal según el protocolo de Charles C. Pak. Los resultados revelaron que solo el 3% de los pacientes carecían de anomalías metabólicas detectables. En el resto se identificaron varias causas: la hipercalcemia fue la más común, seguida de la hipocitraturia, hiperuricosuria, hipomagnesuria y otras menos frecuentes como diátesis gotosa o acidosis tubular renal. Dentro de la hipercalcemia, la hipercalcemia absortiva tipo II se destacó como la causa principal, seguida de la de origen renal y otros subtipos menos comunes. La hipercalcemia también se asoció frecuentemente con hipocitraturia e hiperuricosuria. Estos hallazgos reflejan la prevalencia de alteraciones metabólicas relacionadas con el exceso de calcio en la orina, entre las que la hipercalcemia absortiva tipo II fue la más relevante. Un diagnóstico oportuno, a través de un estudio metabólico integral, permite implementar medidas dietéticas y terapias específicas para prevenir recurrencias y proteger el tejido renal.

Palabras clave: Cálculos renales; Lesión renal; Nefrolitiasis; Anomalías metabólicas; Hipercalcemia; Prevalencia

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Etiological study of nephrolithiasis in patients attending a private laboratory in the city of Mar del Plata

Abstract

Nephrolithiasis, a common condition in our community, is characterised by its high recurrence rate and risk of long-term complications. Identifying underlying metabolic abnormalities is crucial for effectively preventing and treating this disease. This study aimed to classify metabolic alterations associated with the formation of kidney stones in patients evaluated over two decades. Data from patients undergoing the Metabolic Study of Renal Lithiasis according to Charles C. Pak protocol were examined. The results revealed that only 3% of patients lacked detectable metabolic abnormalities. In the remainder, several causes were identified, with hypercalcaemia being the most

common, followed by hypocitraturia, hyperuricosuria, hypomagnesiuria, and other less frequent causes such as gouty diathesis or renal tubular acidosis. Within hypercalciuria, absorptive hypercalciuria type II stood out as the main cause, followed by renal origin and other less common subtypes. Hypercalciuria was also frequently associated with hypocitraturia and hyperuricosuria. These findings reflect the prevalence of metabolic abnormalities related to excess calcium in the urine, with absorptive hypercalciuria type II being the most relevant. Timely diagnosis, through comprehensive metabolic studies, allows for implementing dietary measures and specific therapies to prevent recurrences and protect renal tissue.

Keywords: Kidney stones; Kidney injury; Nephrolithiasis; Metabolic abnormalities; Hypercalciuria; Prevalence

Estudo etiológico de nefrolitíase em pacientes que frequentam um laboratório privado na cidade de Mar del Plata

Resumo

A nefrolitíase, uma condição comum em nossa comunidade, é caracterizada por sua alta taxa de recorrência e risco de complicações a longo prazo. Identificar as anormalidades metabólicas subjacentes é crucial para prevenir e tratar eficazmente essa doença. Este estudo teve como objetivo classificar as alterações metabólicas associadas à formação de cálculos renais em pacientes avaliados ao longo de duas décadas. Foram examinados dados de pacientes submetidos ao Estudo Metabólico de Litíase Renal de acordo com o protocolo de Charles C. Pak. Os resultados revelaram que apenas 3% dos pacientes não apresentavam anormalidades metabólicas detectáveis. No resto foram identificadas várias causas, sendo a hiper calciúria a mais comum, seguida de hipocitraturia, hiperuricosúria, hipomagnesiúria e outras causas menos frequentes, como diátese gotosa ou acidose tubular renal. Dentro da hiper calciúria, a hiper calciúria absorptiva tipo II destacou-se como a principal causa, seguida por aquela de origem renal e outros subtipos menos comuns. A hiper calciúria também foi frequentemente associada à hipocitraturia e hiperuricosúria. Esses achados refletem a prevalência de anormalidades metabólicas relacionadas ao excesso de cálcio na urina, sendo a hiper calciúria absorptiva tipo II a mais relevante. Um diagnóstico oportuno, por meio de estudos metabólicos abrangentes, permite implementar medidas dietéticas e terapias específicas para prevenir recorrências e proteger o tecido renal.

Palavras-chave: Pedras nos rins; Lesão renal; Nefrolitíase; Anormalidades metabólicas; Hiper calciúria; Prevalência

Introducción

La litiasis renal o nefrolitiasis es una enfermedad crónica que se caracteriza por la formación de cálculos en las vías urinarias. Aunque en la mayoría de los casos la nefrolitiasis se presenta asintomática, también puede manifestarse con signos y síntomas como dolor cólico intenso, dolor lumbar, hematuria, infecciones del tracto urinario, obstrucción del flujo de orina e hidronefrosis (1).

Es una enfermedad con una alta prevalencia a nivel mundial, con tasas que oscilan entre el 7 y el 13% en América del Norte, entre el 5 y el 9% en Europa y entre el 1 y el 5% en Asia (2) (3). En las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia de nefrolitiasis en todo el mundo, probablemente debido a los cambios en los hábitos dietarios, sumado al aumento de la incidencia de obesidad y diabetes (4) (5).

Una característica que hace a la importancia clínica de la nefrolitiasis es su alta tasa de recurrencia. Se esti-

ma que entre el 10 y el 23% de los pacientes vuelven a formar cálculos en el plazo de un año, aproximadamente el 50% entre los 5 y 10 años y alrededor del 75% después de 20 años desde el último evento. La aparición de nuevos cálculos renales está asociada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión (4).

La formación de cálculos en las vías urinarias es el resultado de una compleja interacción de factores fisicoquímicos que actúan como inhibidores y promotores de su génesis. Su composición química va a depender de las anomalías en la composición de diversas sustancias químicas en la orina como consecuencia de distintos factores: factores nutricionales y hábitos dietarios, como el consumo excesivo de proteínas de origen animal y sal, o un bajo consumo de alimentos ricos en citrato, fibratos o álcalis; la baja diuresis debido a una ingesta inadecuada de líquidos; las anomalías anatómicas; las alteraciones metabólicas, como hiper calciu-

ria, hiperuricosuria, hipocitratúria, hipomagnesuria, cistinuria y gota; las infecciones urinarias recurrentes causadas por bacterias productoras de ureasa; la predisposición genética o trastornos hereditarios, como antecedentes familiares de litiasis y enfermedades genéticas monogénicas. También se consideran factores de riesgo las enfermedades inflamatorias intestinales y otros trastornos de malabsorción intestinal; el uso de medicamentos litogénicos como indinavir, sulfonamidas, agentes uricosúricos y ceftriaxona y enfermedades inflamatorias crónicas como obesidad, síndrome metabólico, diabetes y displipemia (1) (5) (6) (7) (8).

Se pueden clasificar los cálculos en cuatro tipos: cálculos calcáreos (oxalato de calcio y fosfato de calcio), de estruvita o fosfato amónico magnésico, de ácido úrico o urato o de cistina (1) (9).

Actualmente existen diversas estrategias para la prevención de la litiasis renal que se eligen según el diagnóstico etiológico de la enfermedad (3). Esto se logra mediante la aplicación de protocolos de laboratorio que evalúan diversos parámetros con el fin de identificar posibles alteraciones metabólicas.

Uno de los protocolos más conocidos fue elaborado por Pak de la Universidad de Texas en Dallas (8), que consiste en la evaluación de distintos parámetros de laboratorio en sangre y en orina que permiten arribar a alguna de las etiologías descritas en la bibliografía.

El objetivo de este trabajo fue clasificar las alteraciones metabólicas de los pacientes que se sometieron al Estudio Metabólico de Litiasis Renal en el laboratorio Fares Taie Biotecnología a lo largo de 22 años y determinar su prevalencia y distribución. Esto permitirá identificar las causas más comunes de la formación de cálculos renales y establecer estrategias efectivas de prevención y tratamiento personalizados.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo para investigar la etiología de la nefrolitiasis en pacientes que asistieron al laboratorio. Los resultados fueron obtenidos de las muestras de sangre y orina de pacientes sometidos al Estudio Metabólico de Litiasis Renal (EMLR) según el protocolo establecido por Pak (8).

Se incluyeron en el estudio pacientes que asistieron al laboratorio durante el período 2000-2022 y que realizaron el EMLR. Se excluyeron aquellos pacientes con datos incompletos o resultados de laboratorio no válidos para el análisis.

Los resultados se clasificaron de acuerdo con la anomalía metabólica responsable de la formación del lito. La clasificación se realizó en dos categorías principales:

- Anomalías que favorecían la formación de cristales por sobresaturación urinaria:

- Hipercalcúria: aumento de los niveles de calcio en la orina.
- Hiperuricosuria: aumento de los niveles de ácido úrico en la orina.
- Hiperoxalúria: aumento de los niveles de oxalato en la orina.
- Cistinuria: aumento de los niveles de cistina en la orina.
- Anomalías que favorecían la formación de cristales por déficit de inhibidores de cristalización:
 - Hipocitratúria: disminución de los niveles de citrato en la orina.
 - Hipomagnesuria: disminución de los niveles de magnesio en la orina.

Los datos se analizaron y clasificaron utilizando las directrices del protocolo de Pak (8). La presencia de cada anomalía metabólica fue determinada en función de los umbrales establecidos para cada parámetro analizado (Tabla I).

Resultados

Se estudiaron 1139 pacientes de los cuales 604 (53%) eran mujeres. La mayor proporción de pacientes se encontraba en el rango de edades de 25 a 50 años, lo que representaba el 53%, seguido por el grupo de 51 a 65 años, con un 28%.

Del total de pacientes estudiados, un 3% (n=34) no presentó anomalías metabólicas que pudieran explicar el origen de la litiasis renal. El 97% restante (n=1105) mostró alguna anomalía metabólica asociada a la formación de cálculos renales.

Entre los pacientes con anomalías metabólicas:

- Hipercalcúria: se observó en el 46% (n=502) de los casos.
- Hipocitratúria: fue detectada en el 31% (n=342) de los pacientes.
- Hiperuricosuria: se presentó en el 9% (n=99).
- Hipomagnesuria: fue identificada en el 6% (n=66).
- Otras causas (diátesis gotosa, infección urinaria, hiperoxalúria, acidosis tubular renal, hiperparatiroidismo, entre otras) representaron el 5% (n=61) de los casos.

Entre los pacientes con hipercalcúria, la causa predominante fue la hipercalcúria absorptiva tipo II, que se observó en el 37% (n=186) de los casos. La hipercalcúria de origen renal fue identificada en el 5% (n=25), mientras que la hipercalcúria absorptiva tipo I se presentó en el 3% (n=13). Por último, el hiperparatiroidismo primario fue responsable del 1% (n=5) de los casos de hipercalcúria. Además, se encontró que la hipercalcúria asociada a otros diagnósticos fue fre-

Tabla I. Diagnóstico etiológico de nefrolitiasis

Laboratorio	AH-I	AH-II	HR	HPTH	PF	HE	HU	ATR	DG
Calcio sérico				↑					
Fosfato sérico				↓	↓				
PTH			↑	↑		↑			
CaU ayuno			↑	↑	↑	↓		↑	
CaU sobrecarga	↑	↑	↑	↑	↑	↓			
CaU 24 h dieta	↑		↑	↑	↑	↓		↑	
Oxalato						↑			
Citrato						↓		↓	
Ácido úrico						↓	↑		↑
pH						↓		↑	↓

AH-I: Hipercalcemia tipo I, AH-II: Hipercalcemia tipo II, HR: Hipercalcemia renal, HPTH: Hiperparatiroidismo primario, PF: Pérdida renal de fosfato, HE: Hiperoxaluria entérica, HU: Hiperuricosuria, ATR: Acidosis tubular renal, DG: Diátesis gotosa, PTH: Parathormona, CaU: Calcio urinario.

cuenta, ya que afectó al 43% (n=179) de los pacientes con hipercalcemia. La combinación más común fue la de hipercalcemia absorbiva con hipocitraturia y con hiperuricosuria (Tabla II).

Tabla II. Diagnósticos combinados con hipercalcemia absorbiva tipo II

Hipercalcemia absorbiva tipo II (n=415)	n	%
Hipercalcemia absorbiva- hipocitraturia	76	18
Hipercalcemia absorbiva- hipomagnesuria	8	2
Hipercalcemia absorbiva- hiperoxaluria	7	2
Hipercalcemia absorbiva- hiperuricosuria	88	21

Discusión y Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio reflejan una alta prevalencia de alteraciones metabólicas relacionadas con la formación de cálculos renales, en las que predominaron las asociadas con el exceso de calcio en la orina. En particular, la hipercalcemia absorbiva tipo II, asociada directamente con la dieta del paciente, emerge como la anomalía metabólica más relevante ya que representó el 37% de los casos con hipercalcemia. Este hallazgo está en línea con los datos limitados disponibles en la Argentina, que sugieren una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas asociadas al exceso de calcio urinario (10) (11).

La combinación de hipercalcemia con otras anomalías, como la hipocitraturia e hiperuricosuria, fue bastante común, ya que afectaba al 43% de los pacientes con hipercalcemia. Esto subraya la complejidad de las causas metabólicas de los cálculos renales y la necesidad de considerar múltiples factores al abordar el tratamiento.

El diagnóstico oportuno y preciso mediante un estudio metabólico integral resulta fundamental para identificar las anomalías subyacentes. Esto permite la implementación de medidas adecuadas, como la modificación de hábitos dietarios y el inicio de tratamientos específicos dirigidos a la alteración metabólica primaria. Estas intervenciones son cruciales para prevenir la recurrencia de cálculos renales y minimizar el riesgo de lesiones en el parénquima renal, lo que contribuye a mejorar el manejo y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Fuentes de financiación

Este trabajo fue realizado sin contar con una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Lic. AGUSTINA FARES TAIE
Laboratorio Fares Taie Biotecnología.
Rivadavia 3343, Mar del Plata, CP7600, Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: agustina@farestaie.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Moe OW. Kidney stones, pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006 Jan 28; 367: 333-44.
2. Morales-Martínez A, Melgarejo-Segura MT, Arrabal-Polo MA. Epidemiología de la litiasis urinaria en el mundo y España. *Arch Esp Urol* 2021; 74 (1): 4-14.

3. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, *et al.* Incidencia y prevalencia de urolitiasis en España: revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp* 2007; 31 (5): 511-20.
4. Jalón Monzón A, Pellejero Pérez P, Álvarez Múgica M, Escaf Barmadah S. Interpretación del estudio metabólico de litiasis renal y su tratamiento. *Medicina de familia SEMERGEN* 2020; 47: 38-46.
5. Taylor E, Stampfer M, Curhan G. Obesity, weight gain and risk of kidney stones. *JAMA* 2005 Jan 26; 293 (4): 455-62.
6. Sanchez A, Sarano D, Del Valle E. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. *Actual Osteol* 2011; 195-234.
7. Williams J, Gambaro G, Rodgers A. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone. *Urolithiasis* 2020 Oct 13; 49: 1-16.
8. Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991 Dec; 18 (6): 624-37.
9. Alelign T, Petros B. Kidney stone disease. *Adv Urol* 2018 Feb 4; 2018: 3068365.
10. Ruiz Pecchio R, Pérez P, Ponte M, Meunier E, Sesín A. Prevalencia de nefrolitiasis en pacientes que asisten al Hospital Nacional de Clínicas de la Provincia de Córdoba, Argentina. Consideraciones fisiopatológicas. *Nefrol Argent* 2015; 13 (2): 105-4.
11. Del Valle E, Spivacow R, Zanchetta J. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes con litiasis renal. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (5 Pt 1): 417-22.

Recibido: 5 de agosto de 2024

Aceptado: 29 de octubre de 2024

Gestión de equipos multiparamétricos en el punto de atención: una experiencia basada en el usuario y el aseguramiento de la calidad en un hospital pediátrico de alta complejidad

► Sabrina Pradedá¹, Bárbara Stutz¹, Betiana Ahumada¹, María Otto², Ezequiel Kutasz^{2*}

¹ Bioquímica/o.

² Bioquímico Especialista en Emergentología. Laboratorio de Área Crítica y POCT, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autor para correspondencia

Resumen

Los equipos llamados *Point of Care Testing* (POCT) han revolucionado las prácticas del laboratorio clínico al permitir pruebas rápidas en el lugar de atención del paciente, especialmente en entornos críticos. Este estudio evaluó la gestión de equipos multiparamétricos POCT y se enfocó en la capacitación de usuarios y el aseguramiento de la calidad. Se utilizaron nueve equipos ABL800 (Radiometer) POCT y una gestión centralizada a través del sistema Aqure (Radiometer). Se capacitó a 800 usuarios y se emplearon indicadores de calidad basados en la métrica Six Sigma para evaluar el desempeño del sistema. Los resultados muestran mejoras en las prácticas preanalíticas y posanalíticas, aunque algunos indicadores de calidad no alcanzaron los estándares definidos por el Laboratorio Central. Los hallazgos demuestran la necesidad de un enfoque interdisciplinario sólido, capacitación integral de usuarios y una gestión efectiva de calidad para mejorar la confiabilidad y seguridad de los equipos POCT.

Palabras clave: POCT; Gestión; Capacitación; Indicadores de calidad

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Point-of-care multiparameter equipment management: a user-based experience and quality assurance in a highly complex pediatric hospital

Abstract

Point of care testing devices situated in critical areas have innovated clinical laboratory practices by allowing the execution of rapid tests in the patient care unit. This study evaluated the management of multiparametric POCT devices focusing on user training and quality assurance. Nine ABL800 (Radiometer) POCT devices were used and their centralised management was carried out using Aqure (Radiometer) system. There were 800 users trained and quality indicators based on Six Sigma metric were employed in order to evaluate the system performance. Although many quality indicators did not achieve the Central Laboratory standards, the results show improvements



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

in pre-analytical and post-analytical practices. These findings demonstrate the need for an interdisciplinary solid approach, users' extensive training and effective quality management to enhance the reliability and safety of POCT devices.

Keywords: POCT; Management; Training; Quality indicators

Gestão de equipamentos multiparamétricos no local de atendimento: uma experiência baseada no usuário e garantia de qualidade em um hospital pediátrico de alta complexidade

Resumo

Equipamentos denominados Point of Care Testing (POCT) revolucionaram as práticas laboratoriais clínicas ao permitir testes rápidos no local de atendimento ao paciente, especialmente em ambientes críticos. Este estudo avaliou o gestão de equipamentos multiparamétricos POCT, com foco no treinamento do usuário e na garantia de qualidade. Foram utilizados nove dispositivos POCT ABL800 (Radiometer) e gestão centralizado através do sistema Aqure (Radiometer). Foram treinados 800 usuários e se utilizaram indicadores de qualidade baseados em métricas Seis Sigma para avaliar o desempenho do sistema. Os resultados mostram melhorias nas práticas pré e pós-analíticas, embora alguns indicadores de qualidade não tenham atingido os padrões definidos pelo Laboratório Central. As conclusões demonstram a necessidade de uma abordagem interdisciplinar robusta, formação abrangente dos usuários e gestão de qualidade eficaz para melhorar a fiabilidade e segurança dos equipamentos POCT.

Palavras-chave: POCT; Gestão; Treinamento; Indicadores de qualidade

Introducción

Uno de los desarrollos más significativos del laboratorio clínico en el mundo durante el transcurso de las últimas dos décadas ha sido la realización de pruebas de laboratorio en el lugar de atención del paciente, *point of care testing* (POCT, por sus siglas en inglés). Se definen como “pruebas médicas en o cerca del sitio de atención del paciente llevadas a cabo por profesionales de la salud” (1). Estos profesionales de la salud, generalmente médicos y enfermeros (a partir de ahora, usuarios) son ajenos al laboratorio. Los POCT proporcionan resultados de manera rápida con una potencial acción clínica inmediata que puede mejorar la evolución de los pacientes en comparación con las pruebas de un laboratorio (2). En unidades de terapia intensiva y emergencias existe una necesidad de obtener resultados urgentes para poder tomar decisiones clínicas inmediatas ante situaciones críticas. Sin duda, los equipos de gases en sangre, transformados en equipos multiparamétricos, por medir también electrolitos y metabolitos, se adaptan a esta necesidad. Sin embargo existe un riesgo en la utilización de este tipo de equipos fuera del laboratorio. La probabilidad de ocurrencia de errores preanalíticos y posanalíticos y la falta de control sobre el equipamiento, implica la necesidad de realizar una serie de tareas y acciones a fin de minimizar los errores que puedan ocurrir. La mayoría de los errores en POCT se debieron

y, posiblemente, aún se deben a la falta de conocimiento o al incumplimiento de los procedimientos estandarizados por parte de los usuarios. Los equipos de gases han evolucionado a lo largo del tiempo, de la misma manera que ha evolucionado la forma en que pueden gestionarse en un entorno POCT, desde los primeros dispositivos portátiles hasta los actuales equipos multiparamétricos, similares a los que se utilizan en el laboratorio, pero de manera descentralizada, próximos al paciente. Una herramienta fundamental que ha permitido esto, no solo es el avance de la tecnología y los dispositivos con mejor capacidad de medición, sino también el desarrollo de los sistemas informáticos de gestión del equipamiento POCT. Gracias a las herramientas que presentan, permiten tener más control sobre el equipamiento por parte de los profesionales del laboratorio y desligar a los usuarios de ciertas tareas que deberían realizar. Resultan, por lo tanto, una pieza indispensable para conseguir un funcionamiento más seguro de un sistema POCT.

Las guías y recomendaciones actuales de gestión de equipamiento POCT consideran necesario que ciertas acciones y decisiones sobre el equipamiento sean llevadas a cabo por los usuarios que no son del laboratorio y su experiencia depende de la capacitación recibida, en un entorno ambiguo, donde su responsabilidad para con el paciente es otra, enfocada en la atención y cuidado del mismo. Hoy en día, los equipos multiparamétricos y los sistemas de gestión POCT cuentan con

herramientas que permiten que dichas tareas puedan ser realizadas por profesionales del laboratorio. Esto optimiza el aseguramiento de la calidad del proceso POCT para garantizar resultados confiables en pos de la seguridad del paciente.

La mayoría del personal que realiza actividades relacionadas con POCT no pertenece al laboratorio y en consecuencia no tienen suficiente conocimiento sobre los procesos involucrados. Por lo tanto, los usuarios deben tener la capacitación y evaluación de competencias adecuadas para garantizar que los resultados de las pruebas sean precisos y confiables. Uno de los mayores desafíos en la gestión de los POCT es realizar un seguimiento de la capacitación y evaluaciones de competencias de una multitud de operadores en diferentes ubicaciones. Existen estándares internacionales que describen los criterios de competencia necesarios para el correcto uso de dispositivos POCT y garantizan la calidad de los resultados de las pruebas (3). Los usuarios deben completar un programa de capacitación integral que incluya la comprensión del propósito, las limitaciones de la prueba, el conocimiento de los procedimientos y procesos relacionados con todos los aspectos del funcionamiento del dispositivo.

En su directriz de herramientas esenciales para la implementación y gestión de un programa de pruebas en el punto de atención, el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) recomienda que haya representación multidisciplinaria de los sitios que utilizan los equipos, conformando un comité de POCT (4).

El control de calidad analítico es una parte muy importante del sistema de gestión de la calidad cuyo propósito es asegurar la confiabilidad de los resultados de las pruebas realizadas. El procesamiento del material de control de calidad debería ser llevado a cabo por los usuarios que emplean los POCT y se debería definir qué acciones realizar ante un resultado fuera del intervalo establecido (5). Otras fuentes mencionan que debe capacitarse al usuario para el procesamiento y revisión de los resultados del control de calidad interno (CCI) y externo (CCE), pero son los profesionales del laboratorio quienes deben supervisar y ayudar al usuario final a gestionar los resultados discordantes y también garantizar el uso eficiente de materiales, suministros y resiliencia de calidad (6).

Los beneficios de la descentralización de equipos multiparamétricos tienen varias ventajas sobre las pruebas realizadas en un laboratorio central, a saber, un menor tiempo de respuesta y una probabilidad menor (pero no nula) de identificación errónea de la muestra (7). Debido a que la variabilidad biológica de parámetros de gases en sangre es baja (pH y presión parcial de dióxido de carbono, $p\text{CO}_2$), se pueden tolerar muy pocos errores resultantes de la recolección de muestras si se quiere poder interpretar cambios pequeños, pero reales, en las concentraciones de analitos. La guía del CLSI C46-A2 (8) describe con más detalle varios factores a conside-

rar con respecto al transporte de muestras de gases en sangre. El factor de transporte es clave pero es más relevante para las pruebas de gases en sangre realizadas en el laboratorio central que para las pruebas POCT. La simplificación operativa, en particular de la fase preanalítica, minimiza dos factores claves que garantizan la estabilidad de la muestra, el tiempo y la conservación. La IFCC recomienda mantener el tiempo de transporte al mínimo, recolectar las muestras en jeringas de plástico y transportarlas a temperatura ambiente dentro de los 15 minutos de extraídas si se desea medir la presión parcial de oxígeno ($p\text{O}_2$) y saturación de oxígeno, y 30 minutos para los restantes analitos (9).

Los indicadores de calidad (IC) son parte del aseguramiento de la calidad en el laboratorio clínico. Son una herramienta importante en los sistemas de gestión de calidad para monitorear el proceso de una prueba, tanto dentro del laboratorio central como para las pruebas POCT. Los IC son medidas para determinar si un proceso cumple con las características de desempeño requeridas y son una herramienta valiosa para monitorear errores y mejorar la calidad de los resultados de los pacientes (10). Permiten medir los procesos de manera objetiva, de modo que se puedan identificar adecuadamente áreas vulnerables y se puedan monitorear las medidas de mejora posteriores.

Un grupo de trabajo de la IFCC en un Proyecto Común de IC (PCIC), donde participan laboratorios de todo el mundo, propone un panel de IC calculados bajo la métrica Six Sigma con objetivos a alcanzar para cada indicador; sin embargo, los mismos se aplican para actividades de procesos realizados en un laboratorio central y no para POCT (11).

Existen propuestas del uso de IC para sistemas POCT de glucómetros que utilizan la métrica Six Sigma para evaluar el proceso POCT (12). Una de las pocas propuestas del uso de IC en equipos multiparamétricos POCT fue brindada por Cantero *et al.*, quienes midieron las tasas de error relacionadas con las solicitudes médicas, calidad de las muestras, y resultados del programa de evaluación externa e interna de la calidad del equipo POCT en una unidad neonatal y las compararon con las del laboratorio central (13).

El presente trabajo propone una actualización en la gestión de equipos multiparamétricos POCT y el uso de IC para evaluar la gestión del proceso POCT en equipos multiparamétricos.

Materiales y Métodos

El Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, es un hospital de tercer nivel de atención que cuenta con aproximadamente 500 camas de internación. Existen 6 unidades de cuidados intensivos (UCI) que

cuentan con 150 camas y un centro quirúrgico (CQ) que dispone de 18 quirófanos, donde se realizan cirugías de alta complejidad y trasplantes. Existen 9 equipos multiparamétricos POCT ABL800 (Radiometer) que se encuentran distribuidos en cada una de las 6 UCI y 3 en el CQ. El Laboratorio Central posee 4 equipos multiparamétricos.

Se analizan aproximadamente 110 000 muestras por año para el estudio del estado ácido base, de las cuales el 53% son procesadas en equipos POCT. En las muestras se mide pH, pO₂, pCO₂, sodio (Na⁺), potasio (K⁺), cloruros (Cl⁻), calcio iónico (Ca²⁺), glucosa, lactato y cooximetría; saturación de O₂ (SO₂%), carboxihemoglobina (%COHb) y metahemoglobina (%MetHb). En los equipos POCT, además, se informa hemoglobina total (Hbt).

El control centralizado del sistema POCT es realizado por bioquímicos a través del sistema de gestión Aqure (Radiometer). Permite, además del monitoreo continuo del equipamiento, gestionar información sobre mantenimientos, trazabilidad de reactivos, control de calidad, usuarios y almacenar resultados.

Un grupo interdisciplinario, liderado por profesionales del laboratorio, conformado por un representante de cada unidad que posee un equipo POCT, se reúne periódicamente con el fin de discutir oportunidades de mejora para el funcionamiento del sistema POCT. Se elaboran consensos y se define qué tipo de capacitación recibirán los usuarios de los equipos POCT. Un programa de capacitación y educación del personal, según corresponda, debería incluir elementos de aprendizaje con herramientas de evaluación que muestra la Tabla I.

Como resultado de las reuniones con los representantes de las distintas unidades que poseen un equipo POCT y los consensos interdisciplinarios acordados, se decidió dirigir las capacitaciones en aspectos de las etapas pre y posanalítica.

Todos los equipos POCT y del laboratorio participan en un programa de evaluación externa de la calidad. La evaluación de desempeño se realiza de acuerdo a los criterios de aceptación del programa y las especificaciones del laboratorio. Ante exclusiones en el CCE se efectúan no conformidades, se analizan las causas del rechazo y se evalúan las potenciales acciones de mejora.

Se realiza la evaluación del control de calidad interno de todos los analitos de cada equipo POCT de acuerdo a los criterios de calidad establecidos por el laboratorio.

El desempeño de los IC se calculó empleando la escala Six Sigma (parte del valor de cero en adelante) y deriva de los defectos por millón de oportunidades (DPMO) con la calculadora Westgard (14). Se consideran desempeños aceptables cuando el Six Sigma es mayor de 4, mientras que ante valores de 3-4 se deberá poner mayor esfuerzo en mejorar el desempeño y, cuando el valor sea menor de 3, se deberán tomar medidas correctivas.

Tabla I. Elementos de capacitación y herramientas de evaluación de usuarios de equipos POCT [Adaptada de Yenice *et al.* (3)]

Procedimiento
Fase preanalítica
Información general
El contexto y la utilidad clínica del POCT y los aspectos teóricos del sistema de medición (principios y fundamentos de medición)
Instrumentos y equipos
Uso de instrumentos y dispositivos POCT para garantizar su disponibilidad
Mantenimiento, desempeño del instrumento, calibración del equipo y verificaciones de funcionamiento
Revisión de la solución de problemas cuando falla un instrumento
Trazabilidad y almacenamiento de reactivos
Seguridad del paciente
Recolección de la muestra y preparación del paciente
Fase analítica
Evaluación del desempeño analítico
Evaluación del rendimiento de las pruebas y limitaciones de los sistemas de medición
Fase posanalítica
Registro y presentación de informes de los resultados de las pruebas
Requisitos de documentación y presentación de informes de los resultados de las pruebas.
Evaluación del programa de control de calidad

Se calculó el Six Sigma para los siguientes IC comparando entre los períodos 2022-2023 y 2023-2024 entre los equipos de laboratorio y los POCT: exclusiones del CCE, identificación incorrecta de la muestra en el equipo e informes con resultado erróneo. Las muestras mal identificadas en el equipo POCT son aquellas que no se identificaron con la pulsera identificatoria y en el laboratorio central, con el código de barra emitido por el sistema informático del hospital. Se consideran muestras con resultado erróneo aquellas donde hubo falla en la aspiración de la muestra, incorrecto homogeneizado, presencia de microcoágulos detectados por el equipo y uso de un equipo fuera de condición para el procesamiento de muestras.

El Six Sigma calculado para los indicadores de calidad de los equipos POCT y del laboratorio, abarcó la totalidad de los equipos de cada proceso y no atendió cada unidad POCT de manera individual. Se compararon los IC con las metas propuestas por el PCIC.

Resultados

Desde el año 2022 hasta la actualidad, se han capacitado y registrado aproximadamente 800 usuarios de POCT. En la etapa preanalítica se focalizaron las capacitaciones en toma de muestra y se puso especial énfasis

en pacientes con vía arterial central, tiempo de demora hasta el procesamiento, homogeneización de la muestra y calidad de la misma. Se hizo hincapié en la presencia de cámaras de aire o coágulos que invalidan el procesamiento de la muestra.

La identificación inequívoca de la muestra es un proceso preanalítico fundamental. La identificación de las muestras con código de barras permite que sean escaneadas en los equipos POCT minimizando la ocurrencia de error y que sean transmitidos directamente a la historia clínica informatizada del paciente.

Se implementó una barrera de seguridad en pos de garantizar que solo usuarios capacitados estén habilitados a utilizar el equipo, para lo que se generaron claves de acceso individuales luego de haber recibido la capacitación correspondiente.

Las actividades que corresponden al aseguramiento de la calidad analítica y gestión integral del equipamiento están a cargo y son responsabilidad de los profesionales del laboratorio: verificación de las especificaciones de desempeño del fabricante, gestión y trazabilidad de consumibles, gestión de mantenimientos preventivos y correctivos, calibraciones, gestión de usuarios, planificación y análisis del CCI diario, implementación de medidas correctivas para corregir desvíos, procesamiento, evaluación y análisis del CCE y gestión de no conformidades. Dos características importantes para poder ejecutar exitosamente estas actividades en equipos multiparamétricos POCT son la programación y procesamiento automático del CCI y la centralización y gestión de los datos en el sistema informático que permite a los profesionales del laboratorio atender dichas actividades.

Se calcularon los IC que se muestran en la Tabla II.

Discusión y Conclusiones

En el contexto de la gestión del POCT, la implementación de un sistema de gestión de calidad adecuado, que cumpla con los requisitos de estándares internacionales, apoya a los profesionales del laboratorio para

garantizar un alto nivel de calidad de desempeño (15). Así como el proceso de acreditación utilizado en medicina de laboratorio depende del nivel de conciencia alcanzado por los profesionales del mismo sobre su importancia y adecuada aplicación, el éxito del funcionamiento de un sistema POCT depende, en gran medida, de la adherencia de los usuarios.

El simple hecho de contar con un equipo multiparamétrico POCT en una unidad con pacientes críticos, hace que variables preanalíticas como el tiempo de demora entre la extracción y el procesamiento de la muestra o la temperatura de almacenamiento, estén más controlados. Existe un beneficio tácito, siempre y cuando el usuario conozca y cumpla las condiciones para garantizar un resultado confiable.

El entrenamiento del usuario en ciertas actividades del proceso POCT (Tabla I) genera una responsabilidad sobre el mismo similar a la que posee un profesional del laboratorio. Las características actuales de los equipos multiparamétricos POCT y de las herramientas informáticas permiten una gestión integral de los equipos por parte de profesionales del laboratorio, quienes pueden hacerse responsables de actividades que los estándares internacionales recomiendan dejar en mano de los usuarios. Utilizar IC para evaluar la *performance* de cualquier proceso siempre es útil. Permite evaluar las actividades más vulnerables y riesgosas, e implementar mejoras. A diferencia de los glucómetros (12), no existen indicadores para evaluar la gestión de equipos multiparamétricos POCT con métrica Six Sigma. Por ello, el uso de IC (calculados con la herramienta Six Sigma) y la comparación con objetivos internacionales propuestos para un laboratorio central, fortalece la idea de tratar este sistema de manera similar a como lo hace el laboratorio central. Los IC calculados con la herramienta Six Sigma son exigentes, con lo cual el impacto de las medidas correctivas realizadas en los procesos puede ser difícil de visualizar. Las actividades con IC con valores Six Sigma menores de 3 necesitan acciones correctivas para mejorar. Si bien en algunos parámetros no se alcanzaron los objetivos internacionales, el aumento del valor de Six Sigma indica

Tabla II. Comparación de los Six Sigma de cada indicador de calidad en cada período evaluado en el laboratorio central, con equipos para pruebas utilizadas en el punto de atención (POCT) y según el grupo Proyecto Común de Indicadores de Calidad (PCIC)

Período	Six Sigma					
	Exclusiones del CCE		Identificación incorrecta de la muestra		Muestras con resultado erróneo	
	2022/23	2023/24	2022/23	2023/24	2022/23	2023/24
Lab	3,5	3,62	2,09	4,3	2,83	2,9
POCT	3,1	3,37	2,8	3,3	2,46	2,36
PCIC	3,3		4,9		5	

CCE: control de calidad externo

que las medidas tomadas han sido adecuadas. A pesar de las capacitaciones, empeoró el IC “Muestras con resultado erróneo”. En consecuencia, se decidió aplicar una barrera informática drástica, tanto en los equipos POCT como en los del laboratorio central, en donde la visualización de resultados en la pantalla del equipo y su consiguiente transmisión a la historia clínica del paciente y al sistema informático del hospital, solo es efectiva si el resultado no contiene ningún error. En esos casos se bloquean los resultados cuestionados, ya sea por errores en la calibración, control de calidad erróneo o procesamiento inadecuado de la muestra.

El éxito del funcionamiento de un programa POCT depende de múltiples factores. En la experiencia de estos autores en la búsqueda de brindar al paciente un resultado “confiable” de la máxima calidad posible, se enfatiza fortalecer cuatro pilares fundamentales: la formación de un grupo interdisciplinario, la capacitación de los usuarios, el aseguramiento de la calidad y la conectividad. Se recomienda direccionar la capacitación de usuarios en aspectos elementales de la fase preanalítica y en la interpretación del informe de resultados, dejando en mano de los profesionales del laboratorio las actividades referidas a la gestión y aseguramiento de la calidad. Las prestaciones de los equipos y las herramientas de conectividad acompañan esta propuesta. Para evaluar la *performance* del proceso se sugiere el uso de IC a fin de detectar las actividades más vulnerables e implementar acciones en busca de la mejora continua y la seguridad del paciente. Los IC se calcularon en base al desempeño de todas las unidades que poseen un equipo POCT. A futuro, sería útil evaluar el indicador en cada unidad que posea un equipo POCT, para optimizar y direccionar las mejoras.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. EZEQUIEL KUTASZ
Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Combate de los Pozos 1881, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: ezekutasz@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Kost GJ. Guidelines for point-of-care testing. Improving patient outcomes. *Am J Clin Pathol* 1995; 104 (4 Suppl 1): S111-27.

2. Nichols JH. Utilizing point-of-care testing to optimize patient care. *EJIFCC* 2021; 32 (2): 140-4.
3. Yenice S. Training and competency strategies for point-of-care testing. *EJIFCC* 2021 Jun 29; 32 (2): 167-78.
4. CLSI guideline POCT 04—essential tools for implementation and management of a point-of-care testing program. 3rd ed. Wayne, PA, EE.UU.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
5. Oliver Sáez P, Alonso Díaz R, Lirón Hernández J, Monzó Inglés V, Navarro Segarra X, Noval Padillo JÁ, *et al.* Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). *Rev Lab Clín* 2016; 9 (2): 60-80.
6. Point of care testing: National strategic guidance for at point of need testing. Institute of Biomedical Science. Disponible en: <https://www.ibms.org/resources/documents/point-of-care-testing-national-strategic-guidance-for-at-point> (fecha de acceso: 1 de julio de 2024).
7. Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23 (1): 19-27.
8. D’Orazio PD, Ehrmeyer SS, Jacobs E, Toffaletti JG, Wandrup JH. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Blood gas and pH analysis and related measurements; approved guideline. CLSI no. C46-A2. 2nd edition. Wayne, PA, EE.UU.: CLSI; 2009.
9. Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N, Külpmann WR, Maas AH, Müller-Plathe O, *et al.* International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Scientific Division. Committee on pH, Blood Gases and Electrolytes. Approved IFCC recommendations on whole blood sampling, transport and storage for simultaneous determination of pH, blood gases and electrolytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33 (4): 247-53.
10. Plebani M. Performance specifications for the extra-analytical phases of laboratory testing: why and how. *Clin Biochem* 2017; 50 (10–11): 550-4.
11. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, West J, Garcia del Pino Castro I, Furtado Vieira K, *et al.* Quality indicators in Laboratory Medicine: the status of the progress of IFCC Working Group “Laboratory Errors and Patient Safety” project. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55 (3): 348-57.
12. Vincent A, Pocius D, Huang Y. Six Sigma performance of quality indicators in total testing process of point-of-care glucose measurement: a two-year review. *Pract Lab Med* 2021; 25: e00215.
13. Cantero M, Redondo M, Martín E, Callejón G, Hortas ML. Use of quality indicators to compare point-of-care testing errors in a neonatal unit and errors in a STAT central laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53 (2): 239-47.
14. Six Sigma Calculators [Internet]. Westgard.com. Disponible en: <https://westgard.com/six-sigma-calculators.html> (fecha de acceso: 1 de julio de 2024).
15. International Organization for Standardization (ISO). Medical laboratories – particular requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: ISO; 15189; 2022.

Recibido: 23 de octubre de 2024

Aceptado: 12 de diciembre de 2024

EurA1c en México: informe de seis de años de participación

► Eduardo Rojano-Rodríguez^{1abc*}, Alejandra Matsuri Rojano-Nisimura^{2a}

¹ Químico Farmacéutico Biólogo, Maestro en Análisis Clínicos. (ORCID: 0000-0002-0776-1596)

² Ingeniero en Biotecnología, Doctor of Philosophy (Biochemistry PhD). (ORCID: 0009-0006-7539-590X)

^a Laboratorios Biomédicos Pánuco.

^b Coordinador EurA1c en México.

^c Miembro correspondiente del Comité de Educación en el Uso de Marcadores en Diabetes (C-EUDB) de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

* Autor para correspondencia

Resumen

En el programa EurA1c participan 22 países cada año utilizando dos muestras con valor asignado por el método de referencia desarrollado por la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC). Los datos obtenidos de más de 4000 laboratorios participantes proporcionan un panorama global del desempeño de las determinaciones de hemoglobina glicada (HbA1c). Desde 2017 México participa en el EurA1c y es el único participante de Latinoamérica. En este artículo se describe la experiencia mexicana donde se analizan los resultados obtenidos a lo largo de seis años. Las muestras fueron cuantificadas por metodologías comúnmente usadas debido a que algunas de ellas se aplican en una gran diversidad de instrumentos, donde se demuestra que la mayor parte del error proviene de la imprecisión y que existen diferencias significativas entre métodos. Factores como la diferencia en equipamiento, el uso de sistemas heterogéneos y las distintas regulaciones o la falta de éstas se reflejan en los desempeños de los laboratorios participantes. Las evaluaciones anuales del EurA1c muestran una disminución de la dispersión de los promedios de los resultados informados por los participantes mexicanos, lo que se traduce en una tendencia de mejora. Se realizó un análisis estadístico anual del desempeño y, además, se utilizó el modelo de objetivos de calidad propuesto por la IFCC para las determinaciones de HbA1c. El EurA1c se ha convertido en un impulsor de cambios que se reflejan en mejores desempeños obtenidos por los laboratorios participantes y, por lo tanto, en una mejor atención de los pacientes.

Palabras clave: HbA1c; EurA1c; Objetivos de calidad; Comité de Educación en el Uso de Biomarcadores en Diabetes; Sigma-Metrics; Diabetes

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

EurA1c in Mexico: report of six years of participation

Abstract

Twenty-two different countries participate in the EurA1c programme each year using two samples with a value assigned by the reference method developed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Data obtained from more than 4000 participating laboratories provide a global overview of the performance of glycated hemoglobin (HbA1c) measurements. Since 2017, Mexico has been the only Latin American country participating in EurA1c. In this article, the Mexican experience was described and the results obtained over six years were analysed. Samples were analysed by the most used methodologies since some of them are applied in a great diversity of instruments. It was shown that most of the

errors were due to imprecision and that there were significant differences between methods. Factors such as differences in equipment, the use of heterogeneous systems and different regulations or the lack of them were shown in the performances of the participating laboratories. The annual EurA1c evaluations showed a decrease in the dispersion of the average results reported by the Mexican participants, which was translated into a trend of improvement. An annual statistical performance test was carried out and the quality objective proposed by the IFCC for HbA1c determinations was used. EurA1c has become a driver of changes that are reflected in better performance of the participant laboratories, and consequently, in better patient care.

Keywords: *HbA1c; EurA1c; Quality targets; Committee on Education in the Use of Biomarkers in Diabetes; Sigma-metrics; Diabetes*

EurA1c no México: relatório de seis anos de participação

Resumo

Todos os anos, 22 países participam no programa EurA1c utilizando duas amostras com um valor atribuído pelo método de referência desenvolvido pela Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC). Os dados obtidos de mais de 4.000 laboratórios participantes fornecem uma visão global do desempenho das determinações de hemoglobina glicada (HbA1c). Desde 2017, o México participa da EurA1c e é o único participante da América Latina. Este artigo descreve a experiência mexicana e analisa os resultados obtidos ao longo de seis anos. As amostras foram quantificadas por metodologias comumente utilizadas porque algumas delas são aplicadas em uma grande diversidade de instrumentos, onde se mostra que a maior parte do erro provém da imprecisão e que existem diferenças significativas entre os métodos. Fatores como a diferença de equipamentos, a utilização de sistemas heterogêneos e as diferentes regulamentações ou a falta delas se refletem no desempenho dos laboratórios participantes. As avaliações anuais da EurA1c mostram uma diminuição na dispersão das médias dos resultados reportados pelos participantes mexicanos, o que se traduz numa tendência de melhoria. Foi realizada uma análise estatística anual de desempenho e, além disso, o modelo objetivo de qualidade proposto pela IFCC foi utilizado para determinações de HbA1c. A EurA1c se tornou um motor de mudanças refletidas em melhores desempenhos obtidos pelos laboratórios participantes e, portanto, em melhores cuidados aos pacientes.

Palavras-chave: *HbA1c; EurA1c; Objetivos de qualidade; Comitê de Educação sobre o Uso de Biomarcadores no Diabetes; Sigma-metrics; Diabetes*

Introducción

La hemoglobina glicada (HbA1c) es utilizada en el seguimiento y monitoreo de los pacientes con diabetes debido a su comprobada utilidad en la reducción del desarrollo de complicaciones a largo plazo (1) (2). Se recomienda su empleo en el tamizaje de pacientes en alto riesgo de desarrollar diabetes y para su diagnóstico (3).

Para que la prueba cumpla con el propósito de uso, el laboratorio debe demostrar un desempeño que permita la confiabilidad y validez de los resultados (4). Por este motivo es de suma relevancia realizar evaluaciones del método empleado, tanto interna como externamente. Para ello pueden utilizarse los datos generados por los diferentes esquemas para el aseguramiento de la calidad disponibles en cada país o los propios informes del EurA1c, que son una excelente herramienta para seleccionar un método para la determinación de HbA1c.

En 2016 la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) creó, a través de

la División de Educación, el Comité de Educación en el Uso de Biomarcadores en Diabetes (C-EUBD) entre cuyos objetivos se encuentran: 1.- Mantener y desarrollar la red de Laboratorios de Referencia IFCC para la medición de HbA1c colaborando con el Comité de Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (C-TML). 2.- Promover el sistema de informe de HbA1c de acuerdo con el consenso global a este respecto (5). 3.- Colaborar con organismos profesionales. 4.- Asesorar en el uso de biomarcadores para el seguimiento, tratamiento, diagnóstico y tamizaje de la diabetes e intolerancia a la glucosa (6).

Una de las actividades principales del C-EUBD es generar conciencia y mejora de la calidad en las determinaciones de HbA1c a través de la educación y evaluación. Con este fin se organiza anualmente el proyecto EurA1c, un esquema basado en los programas de aseguramiento externo de la calidad (7) (8) para investigar el desempeño de las pruebas de HbA1c entre países y fabricantes, utilizando el modelo de calidad propuesto por la IFCC para su evaluación y comparación (9).

Cada año, dentro del marco del EurA1c, los organizadores de 26 programas de ensayos de aptitud en 22 países diferentes utilizan dos muestras como parte de su esquema habitual o de manera adicional a éste, por lo que el análisis de los datos obtenidos de más de 4000 participantes proporciona un panorama global del desempeño de las determinaciones de HbA1c. Los primeros resultados fueron publicados en el año 2018 (10).

Desde 2017, México es el único país de Latinoamérica que participa en el EurA1c. En este artículo se describe la experiencia mexicana y se analizan los resultados obtenidos a lo largo de seis años con la finalidad de difundirlos y promover el informe de desempeño de las pruebas de HbA1c en los demás países de Latinoamérica.

Materiales y Métodos

Cada año se obtienen muestras por donación que se utilizan para preparar muestras en dos presentaciones: sangre fresca completa y sangre liofilizada. Hacia finales de año las muestras son enviadas a los participantes; por cuestiones de logística y estabilidad de las muestras los países más cercanos al Laboratorio Europeo de Referencia para Glicohemoglobina, reciben muestras de sangre fresca completa. En tanto, los participantes de países más distantes, como el grupo de laboratorios mexicanos, reciben muestras liofilizadas que son estables por más tiempo. Estas muestras son analizadas durante los primeros meses del siguiente año y los resultados son colectados y analizados. El informe final se libera hacia el mes de septiembre de ese mismo año.

Las muestras son analizadas también por un grupo de cinco laboratorios de referencia aprobados de la red de la IFCC utilizando el Procedimiento de Medida de Referencia (MRP) (11), de donde se obtiene el valor asignado a cada una de las muestras y también se calcula la incertidumbre expandida para cada muestra.

Antes del análisis estadístico son eliminados los resultados atípicos que excedan el 25% del valor asignado para cada muestra. Todos los resultados en el informe están en las unidades internacionales milimoles por mol (mmol/mol); los resultados informados en unidades NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) (%) son convertidos a mmol/mol usando la ecuación maestra (IFCC = 10,93 * NGSP - 23,5 mmol/mol) antes de realizar cálculos y comparaciones (12).

Se realizó el cálculo de la desviación o sesgo (*bias*), media (\bar{x}), desviación estándar (DE), coeficiente de variación en porcentaje (%CV) y absoluto.

Se utilizaron los criterios establecidos en el Modelo de Objetivos de Calidad para HbA1c desarrollado por la IFCC, basado en el modelo de Sigma-Metrics, para evaluar los desempeños y analizar la evolución del grupo de laboratorios mexicanos a través de los años de participación. El objetivo de calidad inicial propuesto por la IFCC

es un error máximo permitido (EMP) de 5 mmol/mol (0,46%) con un valor de dos sigmas ($\sigma = 2$) (9).

Ecuación para el cálculo del valor sigma (σ):

$$\sigma = \frac{(EMP-bias)}{(\%CV)}$$

Donde EMP es el error máximo permitido, *bias* el sesgo y %CV los indicadores del error sistemático y aleatorio, respectivamente.

El modelo de objetivos de calidad IFCC puede ser aplicado a diferentes niveles, como nivel país, fabricante o fabricante/país e incluso a nivel laboratorio (9).

Se utilizó Microsoft Office Excel® para análisis estadístico y análisis de varianza (ANOVA) *software* Past Versión 4.17 (13).

Resultados

El proyecto EurA1c fue concebido en un ámbito europeo, pero rápidamente creció alcanzando un nivel internacional con la participación de más de 4000 laboratorios anualmente. Se utilizan dos tipos de muestras; los participantes mexicanos utilizan muestra de sangre completa hemolizada y liofilizada, igual que otros 1537 laboratorios internacionales en la más reciente edición.

Se analizaron los datos obtenidos anualmente de laboratorios mexicanos públicos y privados; éstos fueron clasificados de acuerdo con la metodología empleada para la determinación. Los más utilizados en el grupo estudiado fueron el inmunoensayo (IE), seguido de la cromatografía en fase líquida de alta presión (HPLC), el método enzimático (ME), la cromatografía de afinidad (CA) y la electroforesis capilar (EC).

La cantidad de participantes ha variado en cada edición. Además, las metodologías empleadas han sido diferentes a lo largo de los años (Fig. 1). Algunos laboratorios participantes han migrado a metodologías que les ofrecen mejores beneficios, han surgido nuevos instrumentos disponibles y otros han sido discontinuados.

Se registraron varios cambios en laboratorios que actualizaron los equipos pero dentro de la misma metodología, como el Variant II Turbo a instrumentos D-100, del mismo fabricante; también otros que, buscando disponer de una mejor metodología, han cambiado instrumentos basados en IE por otros basados en HPLC.

Estos cambios también se han podido observar en algunos fabricantes que actualizan sus plataformas buscando mejorar sus desempeños, como la sustitución de métodos de IE a los nuevos instrumentos que incorporan el método enzimático, tanto en plataformas modulares como en instrumentos de punto de atención (POCT).

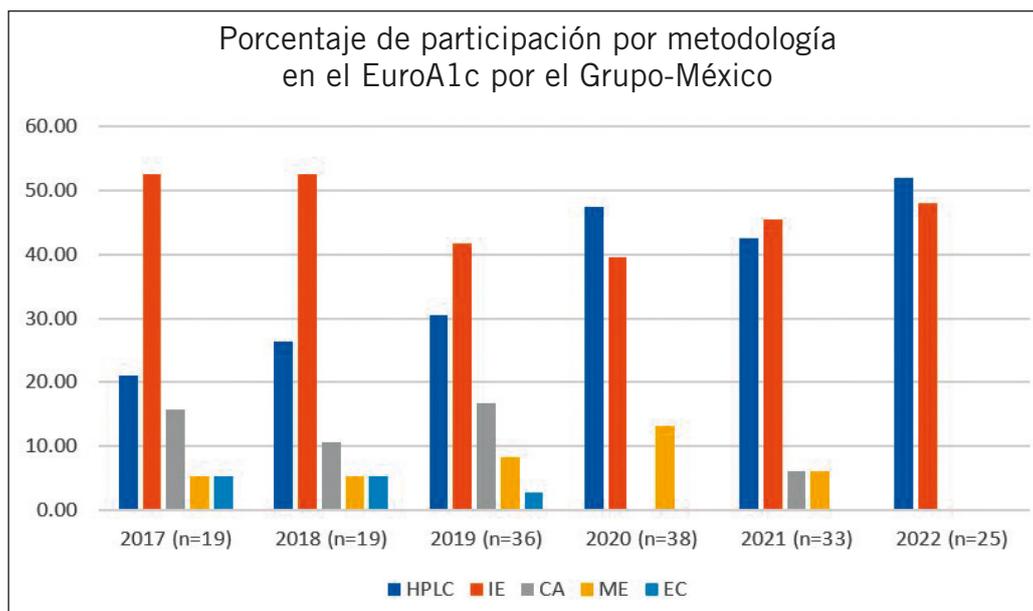


Figura 1. Porcentaje de participación por metodología en cada edición del EuroA1c en México y número de participantes que informaron resultados

HPLC: cromatografía en fase líquida de alta presión; IE: inmunoensayo; CA: cromatografía de afinidad; ME: método enzimático; EC: electroforesis capilar.

Para cada edición se obtuvo la media de cada muestra, la media global, se calculó el sesgo utilizando el valor asignado por el MRP, la desviación estándar y el coeficiente de variación (%CV), tanto para el total de los resultados de participantes en el Grupo-México, como para los grupos que se formaron clasificando las metodologías con mayor número de participantes.

La diferencia entre el resultado medio y el valor asignado se ha mantenido con poca variación (sesgo medio $\leq 1,7$ mmol/mol), en tanto, la imprecisión ha mostrado valores relativamente altos con una clara tendencia a la armonización: $CV_{2017} = 12,7\%$ comparado con $CV_{2022} = 3,7\%$ (Tabla I).

Tabla I. Resultados promedio del Grupo-México en el EuroA1c durante seis años con valores del error sistemático y aleatorio para cada año

Período	Sesgo	Imprecisión
	mmol/mol	%CV
EurA1c-2017	-0,3	12,7
EurA1c-2018	-0,4	9,6
EurA1c-2019	1,6	6,1
EurA1c-2020	1,7	9,5
EurA1c-2021	1,6	6,7
EurA1c-2022	-1	3,7

Las evaluaciones anuales del EuroA1c han mostrado una disminución de la dispersión de los promedios de los resultados informados por los participantes mexicanos pasando de un valor de $DE_{2017} = 8,9$ a $DE_{2022} = 1,9$ en 2022. En todas las participaciones el Grupo-México ha mostrado resultados globales por debajo del criterio de 5 mmol/mol (Fig. 2).

Comparación de resultados globales

La imprecisión ha tenido valores superiores al criterio ($<5\%$ CV) en todas las ediciones, con excepción del EuroA1c-2022 (3,7 %CV). Debido a esto se contrastó este rasgo contra el total de participantes en el EuroA1c que utilizaron muestra liofilizada. En este análisis se observó una tendencia a la baja en el grupo de participantes mexicanos, con excepción del año 2020, comparado con un incremento en %CV mostrado por el grupo total de laboratorios participantes. Una posible explicación es el rápido incremento en el número de participantes en el EuroA1c hasta el año 2020, año en que también se alcanzó el mayor número de resultados informados en el Grupo-México (Fig. 3).

Diferenciación de resultados

Para analizar diferencias de desempeño entre las distintas metodologías disponibles se decidió clasificar los resultados de los laboratorios mexicanos formando gru-

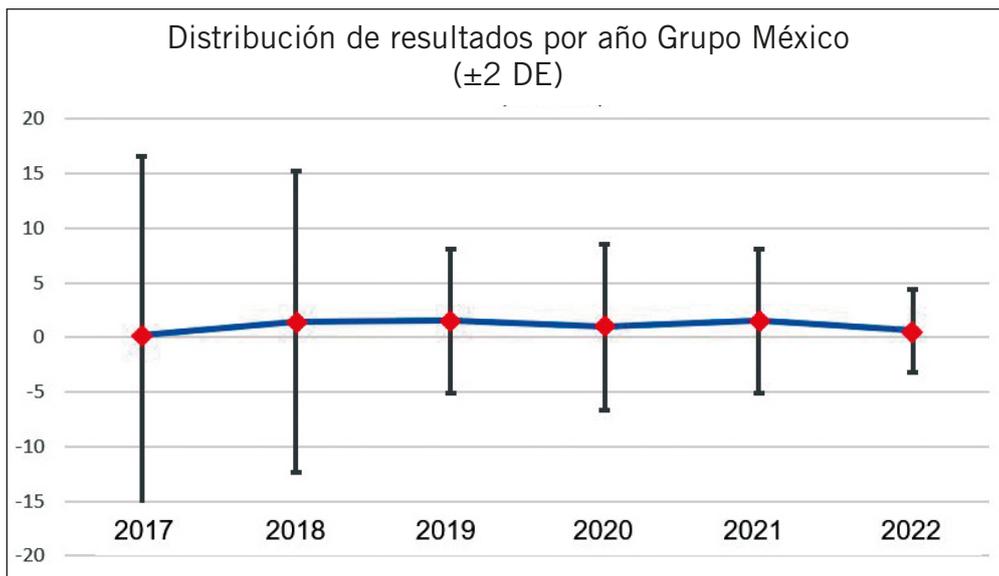


Figura 2. Evolución del resultado promedio en relación con el valor asignado de cada edición del EurA1c de los laboratorios participantes del Grupo-México. Los marcadores representan el valor medio del total de resultados obtenidos de cada año y las barras de error ± 2 DE

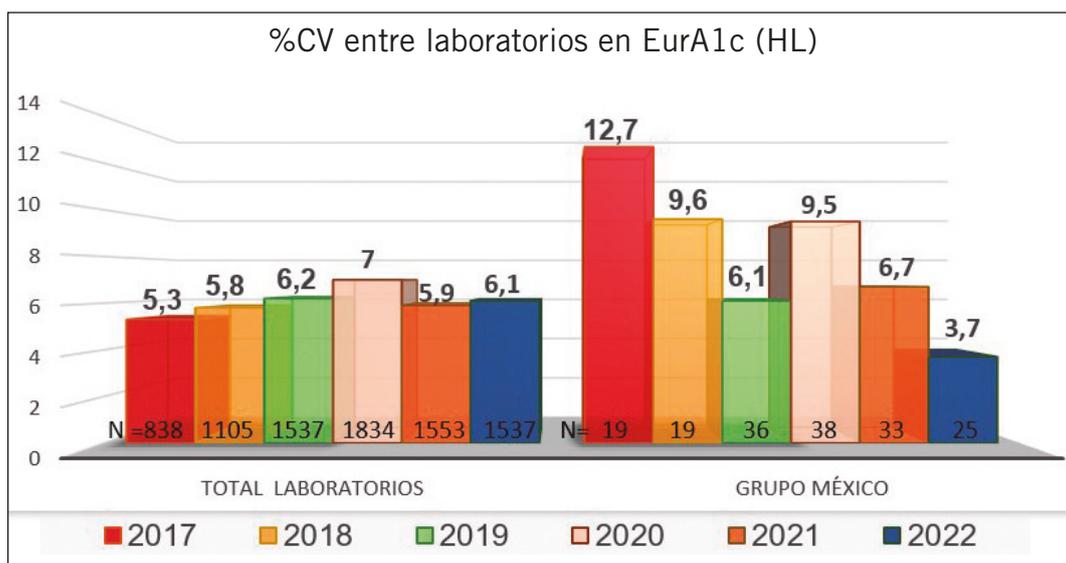


Figura 3. Coeficiente de variación (%CV) por año del total de participantes en el EurA1c usando muestra liofilizada (HL) contra el grupo de participantes mexicanos

pos con mayor número de participantes. Particularmente, durante los primeros años del proyecto, se presentó en estos grupos una tendencia a la mejora de los indicadores de desempeño y se observó una disminución anual del %CV y un aumento del valor sigma (σ) (Tabla II).

Las tres participaciones más recientes muestran que el grupo que usaba métodos de IE se destacó con la más alta imprecisión expresada como %CV, aunque con valores menores cada año. Los grupos restantes también mostraron este mismo comportamiento. Sin embargo,

el grupo que usó HPLC obtuvo valores < 5 %CV en los tres años analizados, mantuvo el sesgo y el %CV dentro de valores máximos permitidos y superó el criterio de sigma mayor de dos ($\sigma=2,58$) en el año 2022 (Tabla II).

La evolución por año de los resultados por metodología ha mostrado desempeños variables; el grupo de laboratorios que utilizó ME ha mostrado una dispersión relativamente alta sin valores extremos con un sesgo preponderantemente negativo ($\bar{x}=-3,32$) y con una tendencia hacia el valor asignado, aunque la participación de

Tabla II. Principales indicadores por metodología de los tres años recientes de participación en el EurA1c. Se remarcan valores destacados

Metodología	2020			2021			2022		
	Sesgo medio	%CV medio	Valor α	Sesgo medio	%CV Medio	Valor α	Sesgo medio	%CV medio	Valor α
HPLC	-2,3	3,8	1,42	2	4,9	1,22	1	3,1	2,58
INMUNOENSAYO	2,4	13	0,4	-2	7,2	0,83	1	4,5	1,78
ENZIMÁTICO	-0,9	12,2	0,67	-2	6,2	0,96			

HPLC: cromatografía en fase líquida de alta presión

laboratorios que utilizan este método es baja y durante el año más reciente no hubo laboratorios que usaran este principio (Fig. 4).

El grupo que utilizaba HPLC ha pasado de un sesgo negativo en un inicio a un sesgo ligeramente positivo con la menor imprecisión de los grupos evaluados. En tanto, el grupo con métodos basados en IE, el más comúnmente usado en el país, ha mantenido un sesgo positivo ($\bar{x}=1,77$) con la mayor dispersión de los grupos analizados (Fig. 4).

Modelo IFCC de objetivos de calidad para la hemoglobina glicada

Durante 2022 el Grupo-México superó el objetivo de calidad inicial propuesto por la IFCC ($\sigma = 2,58$), un valor mínimo de 2 sigma y un EMP de 5 mmol/mol o 10%

a una concentración 50 mmol/mol, por lo que se aplicó el modelo propuesto para los países participantes en el EurA1c-2022 (14) para contrastar los desempeños (Fig. 5).

Análisis de varianza (ANOVA)

Al analizar los promedios de los resultados (\bar{x}) de los tres métodos con más datos obtenidos, se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre estos métodos ($p=0,0091$).

Se realizó una comparación de medias de parejas por el método de Tukey y se encontró que el ME mostró diferencias estadísticamente significativas con los dos otros métodos, no así entre HPLC e IE, los cuales no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos métodos ($p=0,3397$) (Fig. 6).

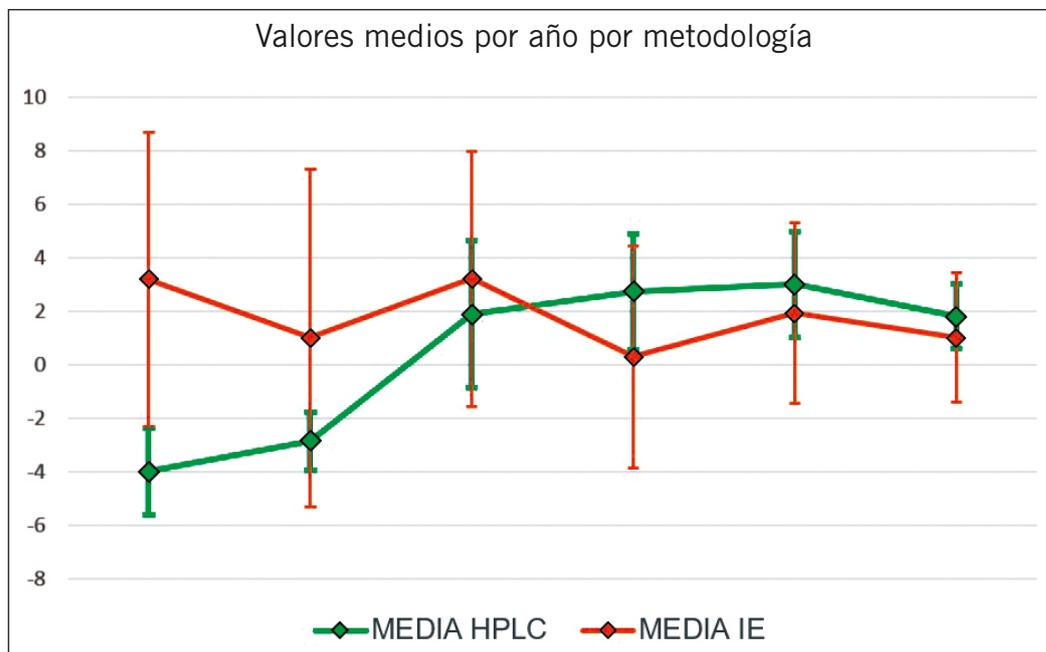


Figura 4. Distribución de resultados para las dos metodologías más comúnmente empleadas.

Los marcadores muestran el promedio de resultados por año y por metodología

Se incluyen barras de error con más menos dos desviaciones estándar (± 2 DE).

HPLC: cromatografía en fase líquida de alta presión; IE: inmunoensayo

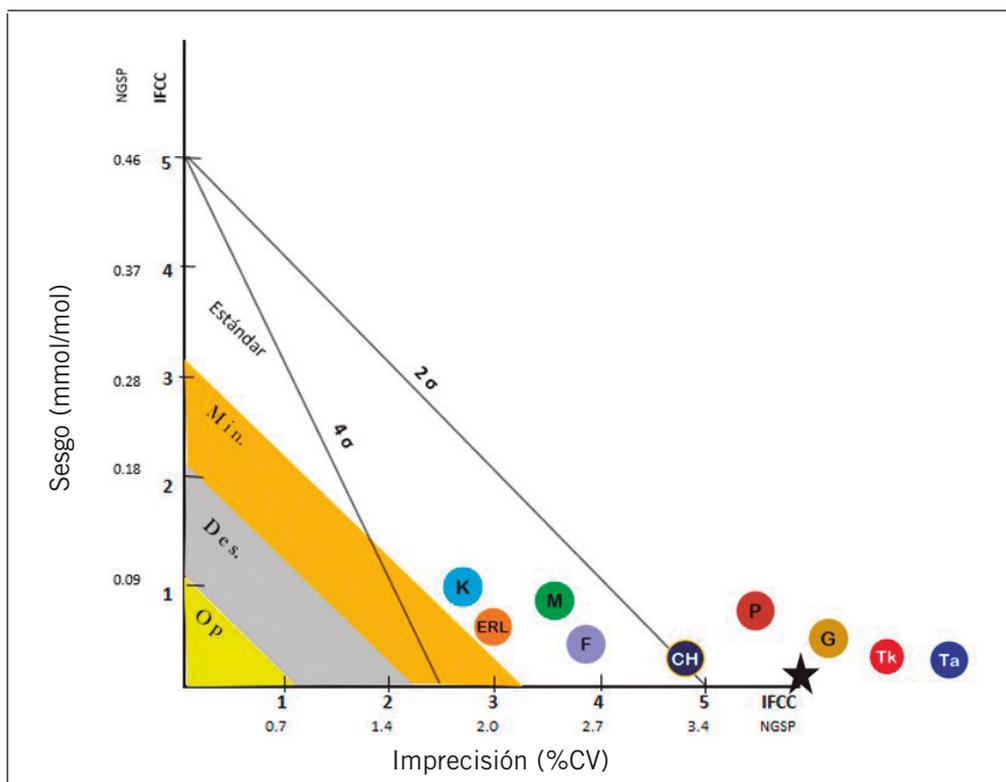


Figura 5. Modelo "objetivos de calidad HbA1c" aplicado a países participantes en el proyecto EurA1c 2022

Imprecisión como %CV en el eje X; Exactitud como sesgo absoluto a 50 mmol/mol en el eje Y. La estrella negra representa el promedio global de todos los países participantes en el del EurA1c que usaron muestra liofilizada (n = 16). Las letras corresponden a países: República Checa (CH), Francia (F), Grecia (G), Internacional (ERL), Corea (K), México (M), Portugal (P), Tailandia (Ta) y Turquía (Tk). NGSP = *National Glycohemoglobin Standardization Program*; IFCC = Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio; %CV = coeficiente de variación; Min. = Mínimo; Des. = Deseable; Op = Óptimo.

Discusión y Conclusiones

La participación de laboratorios mexicanos en el EurA1c ha sido variable con los años. Aunque se contaba con la capacidad para incluir hasta 100 participantes, solo durante algunos ejercicios se inscribieron más de 50 laboratorios y no todos informaron resultados. Además, la organización del proyecto se vio afectada, como todas las actividades, durante los años de la pandemia de COVID-19 que generó, entre otros aspectos, una disminución en la participación y un efecto negativo en los desempeños. También ocasionó dificultades de organización y logística que afectaron incluso las donaciones para la preparación de muestras. Sin embargo, así como en el resto de las actividades, se observó una recuperación paulatina.

En este estudio los resultados se presentaron en grupos por metodología y no por instrumentos, con la finalidad de poder dar un panorama más general y también, debido a que algunas metodologías como el inmunoensayo presentan una gran variedad de instrumentos, lo cual no permite actualmente realizar un análisis estadístico individualizado.

El Grupo-México logró en cada edición un sesgo bajo y mostró el mismo comportamiento que el total de laboratorios participantes en el EurA1c, independientemente de la muestra utilizada (10), lo que se puede interpretar como un éxito del proceso de estandarización a nivel global desarrollado por la IFCC.

Los métodos basados en inmunoensayos son los más comúnmente utilizados en este país, representando más del 50% de los participantes mexicanos en el EurA1c. No obstante, en el año 2022 se presentó una disminución en la participación, principalmente por motivos económicos, dando paso a laboratorios de mediana y alta complejidad con equipos dedicados para HbA1c, por lo que el empleo de equipos de HPLC superó el 50% de participación, porcentaje equivalente a los que presentan países europeos (14). Esto se tradujo en un mejor desempeño global del grupo mexicano, que por primera vez pudo cumplir el objetivo de calidad inicial propuesto por la IFCC al superarlo con un valor sigma de 2,58 ($\sigma=2,58$).

Los resultados del método enzimático deberán ser objeto de un posterior estudio ya que al realizar este informe se contaba con una baja participación de laboratorios que lo utilizaban. Se espera un crecimiento

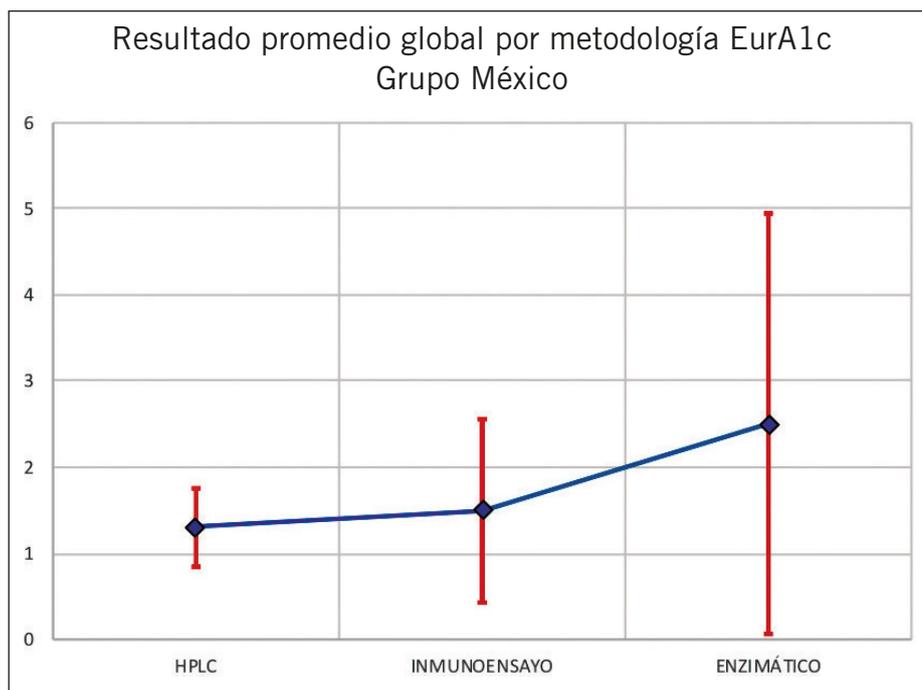


Figura 6. Promedio global por metodología de las seis participaciones informadas

Los marcadores representan el valor promedio y las barras de error los intervalos de confianza del 95%
HPLC: cromatografía en fase líquida de alta presión

en esta metodología en los años siguientes, a lo que se pretende dar seguimiento.

El uso de métodos que no cuentan con un certificado de trazabilidad IFCC es prácticamente nulo, a diferencia de los primeros años de este siglo cuando aún no se había implementado el proceso de estandarización (15). Sin embargo, la alta variabilidad en los diferentes métodos sigue representando un tema pendiente.

Los resultados descriptos concuerdan con los de otros artículos; es decir, en un inicio se observaron resultados con una amplia dispersión que la participación continua logró mejorar, primeramente en lo individual y posteriormente con un mejor desempeño general (16) (17).

Aunque se analizaron resultados de laboratorios mexicanos participantes, estos también reflejan mejoras realizadas por los fabricantes de los métodos utilizados al estandarizar mejor sus instrumentos o reemplazando otros (18).

Algunos de los factores que afectan particularmente el desempeño de los laboratorios mexicanos son:

(a) Diferencia en equipamiento

Mientras que en los países con un mayor desarrollo el uso de metodologías como HPLC y EC es más común, en México los métodos basados en IE son los más utilizados ya que superaron el 50% de participación y son los que muestran, de forma general, una más alta imprecisión. Una alternativa a éstos son los

instrumentos de HPLC que actualmente representan >50% de los utilizados por los participantes europeos en el EurA1c (19).

En este país también son bastante comunes los métodos de afinidad al boronato y los denominados equipos de punto de atención o *point of care testing* (POCT), que en su mayoría presentan inconvenientes para procesar la muestra liofilizada y que, como proporcionan resultados extremos, fueron eliminados del análisis estadístico.

Se ha observado que la diferencia en equipamiento se ve incrementada por una brecha en la disponibilidad de instrumentos en el mercado mexicano, ya que algunos instrumentos de uso común en México ya no figuran entre los más usados por los laboratorios en Europa. Algunos de los nuevos equipos usados en ese continente aún no se encuentran disponibles para laboratorios mexicanos.

(b) Uso de sistemas heterogéneos

Muchos métodos de inmunoensayo se basan en un principio inmunoturbidimétrico que puede ser empleado en autoanalizadores de diferentes fabricantes. También pueden utilizarse diferentes marcas de controles y calibradores.

(c) Factores particulares

El desempeño global puede verse impactado por factores de tipo económico, cuando éstos no permiten o no

hacen viable la incorporación de nuevas metodologías dedicadas a HbA1c. Entre estos factores está el tamaño. Según el Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas (DENUE) en mayo de 2024 había 15 715 laboratorios médicos y de diagnóstico en México (20), 13 535 de los cuales pertenecían a establecimientos de <5 personas (21), donde generalmente no se disponía de instrumentos especializados para HbA1c.

Otros factores a considerar son la falta de capacitación o motivación, así como la diferencia en requerimientos o la falta de éstos.

La calidad de las determinaciones de HbA1c está estrechamente ligada al método utilizado (7). Se ha mostrado que existen diferencias significativas entre los distintos tipos de metodologías que se utilizan para las determinaciones de HbA1c y que, participar en evaluaciones como el EurA1c, promueve una mejora en los indicadores de calidad y en los resultados de las mismas.

Los desempeños informados son valores promedio, por lo que dentro de cada grupo existen participantes con desempeños aceptables que pueden cumplir con el objetivo de calidad inicial propuesto; sin embargo, si algún instrumento en particular ha mostrado resultados inconsistentes en los informes globales del EurA1c se recomienda a los laboratorios evitarlos o migrar a metodologías que muestren continuamente mejores desempeños.

Los datos presentados dan un panorama de los laboratorios mexicanos en una evaluación de alto desempeño, utilizando muestras con un valor asignado por el MRP. No ha sido posible comparar el rendimiento del Grupo-México con el resto de los países de Latinoamérica ya que no participan de este tipo de evaluaciones.

La participación de estos seis años de ejercicio del proyecto EurA1c en México ha sido una excelente oportunidad para los laboratorios de:

- a) Familiarizarse con el sistema de estandarización de las determinaciones de HbA1c realizado por la IFCC.
- b) Procesar muestras con un valor asignado por un MRP. Ésta ha sido una experiencia nueva para los participantes mexicanos, ya que les permitió conocer y utilizar las unidades internacionales del sistema (mmol/mol).
- c) Usar las ecuaciones maestras para convertir valores entre un sistema de informe y otro (IFCC ↔ NGSP) les confiere la posibilidad de informar resultados de HbA1c en concordancia con el consenso global a este respecto (5).

Estos seis años de ejercicios muestran también que el EurA1c se ha convertido en un impulsor de cambios que se reflejan en mejores desempeños obtenidos por los laboratorios participantes y, por consiguiente, en una mejor atención para los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los participantes en este proyecto a lo largo de estos seis años por su constancia y confianza, al personal del *European Reference Laboratory for Glycohemoglobin* por su apoyo, al Comité de Educación en el Uso de Biomarcadores en Diabetes (IFCC) por la oportunidad de participar en este proyecto y al Doctor Carlos Contreras Verteramo, del Instituto Tecnológico superior de Pánuco, por su colaboración en la elaboración de este trabajo.

Fuentes de financiación

Para la realización del presente trabajo no se ha recibido financiación específica alguna para la investigación, autoría y/o la publicación de este artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ninguna fuente potencial de conflicto de interés respecto a la investigación, autoría y/o la publicación de este artículo.

Correspondencia

Dr. EDUARDO ROJANO-RODRÍGUEZ
 ERL México I. de la Lave 34-4, (93990) Pánuco, México.
 Correo electrónico: edrojano@prodigy.net.mx

Referencias bibliográficas

1. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes *mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 May; 44 (5): 859-64.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12; 321 (7258): 405-12.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Supplement 1): S20-42.
4. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013 Nov; 33 (6): 393-400.
5. Hanas R, John WG. International HbA1c Consensus Committee. 2013 update on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Pediatr Diabetes* 2014 May; 15 (3): e1-2.
6. IFCC Committee of Education in the Use of Biomarkers in diabetes. Disponible en: <https://ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/c-eubd/> (fecha de acceso: 12 de octubre de 2024).
7. Kaiser P, Spannagl M, van Campenhout C, Lenga Y, Siebelder C, Weykamp C. HbA1c: EQA in Germany, Belgium and the Netherlands using fresh whole blood samples with

- target values assigned with the IFCC reference system. Clin Chem Lab Med 2016 Nov 1; 54 (11): 1769-75.
8. Mosca A, Paleari R, Carobene A, Weykamp C, Ceriotti F. Performance of glycated hemoglobin (HbA1c) methods evaluated with EQAS studies using fresh blood samples: still space for improvements. Clin Chim Acta 2015 Dec 7; 451 (Pt B): 305-9.
 9. Weykamp C, John G, Gillery P, English E, Ji L, Leters-Westra E, *et al*; IFCC Task Force on Implementation of HbA1c Standardization. Investigation of 2 models to set and evaluate quality targets for Hb A1c: biological variation and sigma-metrics. Clin Chem 2015 May; 61 (5): 752-9.
 10. The EurA1c Trial group. EurA1c: the European HbA1c trial to investigate the performance of HbA1c assays in 2166 laboratories across 17 countries and 24 manufacturers by use of the IFCC model for quality targets. Clin Chem 2018; 64 (8): 1183-92.
 11. Kaiser P, Akerboom T, Molnar P, Reinauer H. Modified HPLC-electrospray ionization/mass spectrometry method for HbA1c based on IFCC reference measurement procedure. Clin Chem 2008 Jun; 54 (6): 1018-22.
 12. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. Diabetologia 2007 Oct; 50 (10): 2042-3.
 13. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontologia Electronica 2001; 4 (1): 9pp. Disponible en: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm (fecha de acceso: 26 de septiembre de 2024).
 14. EurA1c 2022 HbA1c Trial EQA organisers. Disponible en: https://www.ifcchba1c.org/UserData/CMS/230918%20EurA1c%20Full%20Report%202022_final.pdf (fecha de acceso: 26 de septiembre de 2024).
 15. Rojano-Rodríguez E, Acosta-González RI, Bocanegra-Alonso A, Rivera-Sánchez G, Sierra-Amor RI. Desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos en la determinación de HbA1c. Bioquímica 2007; 32 (3): 91-9.
 16. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE; NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. Clin Chem 2001 Nov; 47 (11): 1985-92.
 17. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011 Feb; 57 (2): 205-14.
 18. Weykamp C, Siebelder C. Evaluation of performance of laboratories and manufacturers within the framework of the IFCC model for quality targets of HbA1c. J Diabetes Sci Technol 2018 Jul; 12 (4): 747-52.
 19. Rojano-Rodríguez E, Sierra-Amor R. HbA1c: aplicando objetivos de calidad IFCC en laboratorios mexicanos. Rev Mex Patol Clin Med Lab 2020; 67 (4): 190-7.
 20. Data México, página oficial de la Secretaría de Economía. Disponible en: <https://www.economia.gob.mx/datamexico/es/profile/industry/medical-and-diagnostic-laboratories> (fecha de acceso: 16 de octubre de 2024).
 21. Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI), Sistemas de Consulta Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas (DENUE). Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/mapa/denue/> (fecha de acceso: 16 de octubre de 2024).

Recibido: 21 de octubre de 2024

Aceptado: 28 de noviembre de 2024

Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos en atención hospitalaria: frecuencia y asociación con enfermedades reumáticas autoinmunes

► Micaela Franco^{1ab*}, Julieta Paradela^{1a}, María Zahira Bernardi^{1c}

¹ Bioquímica.

^a Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar E. Alende", Mar del Plata, Argentina.

^b Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

^c Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Bahía Blanca, Argentina.

* Autora para correspondencia

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Resumen

La determinación de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (AAN) por inmunofluorescencia indirecta brinda información de gran utilidad en el abordaje de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAIS): la detección de AAN, el título, y los patrones observados, así como un resultado negativo, pueden tener valor diagnóstico y/o pronóstico. El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la utilización de los AAN en el abordaje de las ERAIS y la frecuencia y pertinencia de su solicitud en el Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata. Se calcularon las frecuencias de: AAN positivos, patrones observados, diagnósticos asociados y salas médicas involucradas. Se realizaron pruebas de independencia (*Chi* cuadrado) para evaluar si el título dependía de la presencia de la enfermedad autoinmune y si la presencia de anticuerpos específicos dependía del título de AAN. Se detectó una frecuencia de AAN de 55%. Los patrones AC-4,5 fueron los más frecuentes. Se halló que el título de AAN dependía de la presencia de enfermedad autoinmune y que la presencia de anticuerpos específicos dependía del título de AAN. El 38% de los diagnósticos correspondió a ERAIS. Se observó la solicitud de AAN en una variedad de otros contextos clínicos en los que no estaba indicada, mayormente por salas no especializadas en autoinmunidad, en detrimento de su valor predictivo positivo. Para optimizar la calidad del proceso de atención al paciente y valorar la economía sanitaria implicada es primordial la adecuada capacitación del equipo de salud y el diálogo interdisciplinario.

Palabras clave: Autoinmunidad; Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos; Enfermedad reumática autoinmune sistémica; Pacientes adultos

Antinuclear cytoplasmic antibodies in hospital care: frequency and association with autoimmune rheumatic diseases

Abstract

The determination of antinuclear cytoplasmic antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence provides very useful information in the approach to systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD): the detection of ANA, their titer, and the patterns observed, as well as a negative result, can be of diagnostic and/or prognostic value. The main objective of this research was

to evaluate the use of ANA in the approach to SARD, and the frequency and relevance of its request at the Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende" from Mar del Plata. The following frequencies were calculated: positive ANA, observed patterns, associated diagnoses, and medical services involved. Independence tests (Chi square) were performed to evaluate whether the titer depended on the presence of autoimmune disease and whether the presence of specific antibodies depended on the ANA titer. An ANA frequency of 55% was detected, with AC-4,5 patterns being the most frequent. It was found that the ANA titer depended on the presence of autoimmune disease and that the presence of specific antibodies depended on the ANA titer. Thirty eight percent of the reported diagnoses corresponded to SARD. The request for AAN was observed in a variety of other clinical contexts in which it is not indicated, mostly by medical services that are not specialised in autoimmunity, in detriment of its positive predictive value. To optimise the quality of the patient care process and assess the health economy involved, adequate training of the health team and interdisciplinary dialogue are essential.

Keywords: Autoimmunity; Antinuclear cytoplasmic antibody; Systemic autoimmune rheumatic disease; Adult patients

Anticorpos antinucleocitoplasmáticos na assistência hospitalar: frequência e associação com doenças reumáticas autoimunes

Resumo

A determinação de anticorpos antinucleocitoplasmáticos (AAN) por imunofluorescência indireta fornece informações muito úteis na abordagem de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (DRAIS): a detecção de AAN, o título e os padrões observados, bem como um resultado negativo, podem ter grande valor diagnóstico e/ou prognóstico. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a utilização dos AAN na abordagem das DRAIS, e a frequência e relevância da sua solicitação no Hospital Geral Interzonal de Agudos "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata. Foram calculadas as frequências de: AAN positivo, padrões observados, diagnósticos associados e serviços médicos envolvidos. Testes de independência (Qui-quadrado) foram realizados para avaliar se o título dependia da presença de doença autoimune e se a presença de anticorpos específicos dependia do título de AAN. Foi detectada uma frequência de AAN de 55%, sendo os padrões AC-4,5 os mais frequentes. Verificou-se que o título de AAN dependia da presença de doença autoimune e que a presença de anticorpos específicos dependia do título de AAN. Trinta e oito por cento dos diagnósticos notificados corresponderam a DRAIS. A solicitação de AAN foi observada em diversos outros contextos clínicos nos quais não estava indicada, principalmente por serviços não especializados em autoimunidade, em detrimento do seu valor preditivo positivo. Para otimizar a qualidade do processo de atendimento ao paciente e avaliar a economia sanitária envolvida, são essenciais a formação adequada da equipe nos quais não estava e o diálogo interdisciplinar.

Palavras chave: Autoimunidade; Anticorpos antinucleocitoplasmáticos; Doença reumática autoimune sistêmica; Pacientes adultos

Introducción

La enfermedad autoinmune (EA) se define como la patología generada como consecuencia de la pérdida de tolerancia inmunológica en individuos genéticamente predispuestos y sometidos a factores ambientales condicionantes, en la cual la respuesta inmune adaptativa (celular y/o humoral) específica contra antígenos propios contribuye al daño tisular (1) (2) (3). En función del nivel de afectación que producen, las EA se clasifican en EA órgano-específicas, en las cuales el sistema inmunitario se dirige de manera selectiva a un órgano en particular y enfermedades reumáticas autoimunes sistémicas (ERAIS), que incluyen un amplio espectro de patologías y síndromes cuya pato-

genia provoca daño en diversos tejidos y/u órganos (3) (4). Dentro de este grupo pueden mencionarse el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia, las miositis y el síndrome de Sjögren, entre otras (4).

El hallazgo de autoanticuerpos no siempre estará asociado a una patología propiamente dicha, por lo cual es importante tener en cuenta dos pilares fundamentales asociados al laboratorio de autoinmunidad: el pedido adecuadamente realizado, es decir la solicitud de las prácticas correctas en el contexto clínico indicado y la interpretación adecuada de los resultados obtenidos. En ambos aspectos, se considera esencial la función del bioquímico capacitado en autoinmunidad en el equipo interdisciplinario de salud (4) (5) (6).

Los anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (AAN) son autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos celulares presentes en los distintos compartimentos y estadios del ciclo celular. En el laboratorio de inmunología, la técnica de mayor sensibilidad para su detección es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con células Hep-2 como sustrato, la que permite, además, la posterior asociación con anticuerpos específicos y entidades clínicas. Esta técnica requiere de un proceso apropiadamente estandarizado y un profesional entrenado en la observación microscópica y la interpretación de los resultados.

El interés en los patrones informados de AAN ha crecido en los últimos años debido a la capacidad de descartar, reforzar la sospecha o confirmar una ERAIS, y a su vez orientar hacia una u otra patología gracias a la asociación entre un patrón y ciertas EA sustentada en la bibliografía (4) (5) (6). En la actualidad, los AAN tienen valor diagnóstico y/o pronóstico exclusivamente en las ERAIS, artritis idiopática juvenil, enfermedad hepática autoinmune y colangitis biliar primaria (4).

Es importante resaltar que, así como muchos patrones de AAN de por sí aportan información clínicamente significativa o direccionan futuras determinaciones, otros simplemente no tienen una asociación clínica clara con alguna patología. De hecho, algunas investigaciones sostienen que el hallazgo de determinados patrones se asocia con sujetos sanos e incluso con otras patologías no relacionadas a ERAIS (3) (4). La presencia de AAN en un título mayor o igual a 1:80 ha sido descripta en el contexto de enfermedades infecciosas, procesos inflamatorios e incluso en edad avanzada, la que en este último caso se relaciona al proceso de inmunosenescencia (6). Por lo tanto, realizar una solicitud de AAN en un contexto clínico sin una clara sospecha de autoinmunidad patológica puede asociarse a una prueba positiva, lo que genera una gran dificultad para interpretar su resultado y abordar acertadamente al paciente (4) (5) (6).

En el año 2014, un panel internacional de especialistas comenzó a reunirse regularmente con el fin de estandarizar la nomenclatura y clasificación de los patrones asociados a AAN y se fundó el Consenso Internacional de Patrones de AAN (ICAP, por sus siglas en inglés). Con el objetivo de armonizar el informe, desde hace varios años se recomienda nombrar cada patrón de AAN en el informe de laboratorio, con su correspondiente código alfanumérico *anti-cell #* (AC-#) (3) (4). A su vez, el mismo grupo elaboró consensos internacionales que abordaron la implicancia clínica del título de AAN, que también debe ser informado, con recomendaciones en cuanto al formato de informe. Actualmente, el valor de corte consensuado es 1:80 y el valor clínico del resultado aumenta con el incremento del título de los AAN observados. El título de 1:80 presenta una razón de verosimilitud de 0,5, mientras que el título 1:640 presenta una razón de verosimilitud de 19 (6), lo que demuestra claramente que la signifi-

cación clínica de la prueba aumenta considerablemente a mayores títulos. La detección de AAN por IFI utilizando un valor de corte de 1:80 tiene una elevada sensibilidad pero baja especificidad, razón por la cual se considera el mejor *test* en el proceso inicial de búsqueda de estos anticuerpos y es el método de *screening* de primera línea a nivel mundial. Además, el título aporta una estimación semicuantitativa de la cantidad de AAN en circulación que presenta un paciente, por lo que aporta información orientativa acerca del tipo de patología en sí y de la actividad de la misma, siempre que sea interpretado en un contexto clínico adecuado y por un especialista entrenado (4).

El Hospital Interzonal General de Agudos (H.I.G.A.) "Dr. Oscar Alende" es un centro de atención en salud ubicado en la ciudad de Mar del Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se desempeña en la atención ambulatoria, emergencias e internación y constituye la única instancia de atención gratuita de alta complejidad para población adulta en la Zona Sanitaria VIII, región que comprende alrededor de 1 200 000 habitantes.

Teniendo en cuenta los conceptos mencionados, se planteó el presente trabajo con el objetivo principal de evaluar la utilización de los AAN en el abordaje de las ERAIS, y la frecuencia y pertinencia de su solicitud en el hospital.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

- Establecer la frecuencia de AAN positivos en pacientes internados y ambulatorios, atendidos por las diferentes especialidades médicas del hospital.
- Determinar la frecuencia de AAN positivos en pacientes internados y ambulatorios, según el grupo etario.
- Evaluar la frecuencia de los distintos patrones de AAN.
- Evaluar la relación entre el título de los anticuerpos informados y la presencia o ausencia de enfermedad autoinmune.
- Determinar la relación entre el título de AAN y la presencia de anticuerpos específicos determinados en el laboratorio.
- Registrar la presencia de controles médicos en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes en el período analizado.
- Establecer la frecuencia de pacientes con AAN positivos, con y sin diagnóstico de enfermedad autoinmune, en cada sala de atención médica.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de enfoque cuantitativo, observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, en el Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende", Mar del Plata, Buenos Aires, Ar-

gentina. Se incluyeron todos los pacientes adultos con solicitud de determinación de AAN, ambulatorios e internados. Se trabajó únicamente con pacientes mayores de 15 años, dado que la institución sólo atiende este grupo poblacional, que concurrieron al hospital durante el período comprendido entre marzo de 2021 y julio de 2022. Este período se seleccionó considerando el tamaño muestral mínimo calculado (con 95% de confianza) de 380 pacientes. Se excluyeron del estudio los resultados de pacientes cuyas muestras llegaron al servicio como derivaciones de otros laboratorios. Finalmente, 715 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Las determinaciones implicadas en el presente estudio se realizaron en muestras de suero, en el momento de su solicitud, en el sector de Inmunología del Laboratorio del hospital.

Todas las muestras fueron analizadas para la determinación de AAN con el procedimiento de inmunofluorescencia indirecta (IFI) manual siguiendo un protocolo operativo estandarizado basado en los consensos nacionales e internacionales vigentes (2) (3). Para tal fin, se utilizaron improntas de células Hep-2 así como un conjugado IgG adecuadamente ajustado. Los resultados fueron oportunamente informados siguiendo las recomendaciones más recientes del ICAP (3). Se consideró como resultado positivo aquel con un título igual o mayor a 1:80, en base a recomendaciones del mismo consenso (3), así como se consideró un título elevado y clínicamente significativo aquel igual o superior a 1:640, también en base a la bibliografía (6). Respecto de los anticuerpos específicos evaluados, se realizó acorde a lo consignado en la solicitud médica, la determinación de anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-RNP, anti-Scl70, anti-Sm y/o de anti-Jo mediante la técnica de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA) manual. Para la búsqueda de anticuerpos anti-DNAse se utilizó la técnica de IFI con improntas de *Crithidia luciliae*. En todos los casos, se utilizaron las marcas comerciales disponibles en el período de estudio respetando siempre los mismos protocolos estandarizados de trabajo.

Los datos de los pacientes asociados a cada solicitud médica fueron obtenidos del Sistema Informatizado de Laboratorio (LIS) y del servicio informatizado del Hospital (*intranet*), así como de la historia clínica en papel en los casos en los que se consideró necesario por falta de datos en las fuentes informatizadas. Los controles médicos de cada paciente se corroboraron mediante la actualización de consulta de cualquier servicio o sala de atención médica, en los últimos seis meses a partir de la fecha del informe del laboratorio.

Con el fin de mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes en el momento de llevar a cabo el registro, a cada paciente se le asignó un número. Los datos fueron recolectados en planillas de Excel, donde se vinculó cada número con los resultados hallados de AAN y anticuerpos específicos. De cada paciente se registraron

datos demográficos (sexo, edad) y clínicos (diagnóstico presuntivo o confirmado asociado a la solicitud de búsqueda de AAN, y sala o servicio médico solicitante). Se registró además el resultado de la determinación de AAN (patrón de AAN observado informado a nivel competente y título correspondiente) y el resultado de la búsqueda de anticuerpos específicos. En los casos de detección de AAN superior al valor de corte y anticuerpos específicos solicitados, se registraron los resultados de los mismos.

Procesamiento de datos

El procesamiento de los datos obtenidos se realizó utilizando planillas de cálculo Excel y el *software* estadístico Infostat.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de AAN positivos y negativos en general y en las distintas franjas etarias. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de los patrones de AAN reportables, agrupando aquellos patrones que presentaron una frecuencia absoluta menor de 5. Se dicotomizó la variable "título del anticuerpo" y se la clasificó como "título bajo" (menor de 1:640) o "alto" (mayor o igual a 1:640), considerando que el título mínimo de relevancia clínica es 1:640 (6). Se calcularon además las frecuencias absolutas y relativas de los títulos hallados en los diversos grupos etarios.

Se clasificó el conjunto de pacientes en tres clases, de acuerdo a si la persona a la cual correspondía cada resultado tenía un diagnóstico presuntivo de enfermedad reumática autoinmune, de otro tipo de enfermedad autoinmune, o que no correspondiera a ninguna de esas dos categorías. Se dejó registro de los casos en los que no se halló un diagnóstico vinculado al estudio en la solicitud ni en la historia clínica, para excluirlos del análisis estadístico posterior.

Para evaluar si había relación entre el título del AAN informado y la presencia o ausencia de enfermedad autoinmune, se realizó una prueba de independencia de *Chi* cuadrado (7) (8), fijando un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Para simplificar el análisis posterior, el resultado de la búsqueda de anticuerpos específicos se clasificó en dos categorías: "presentó anticuerpos específicos" o "no presentó anticuerpos específicos". Se excluyeron del tratamiento estadístico aquellos casos en los que no se realizó búsqueda de anticuerpos específicos. Para determinar si había relación entre el título de AAN y la presencia de anticuerpos específicos dosados en el laboratorio, se realizó una prueba de independencia de *Chi* cuadrado, fijando un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Por último, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de pacientes con AAN positivos, con y sin diagnóstico de enfermedad autoinmune, dentro de cada sala o servicio médico, agrupando en una sola categoría aquellos con una frecuencia absoluta total menor de 10 para facilitar la interpretación posterior.

Resultados

Frecuencia de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos

Se evaluaron en total 715 solicitudes de AAN. Se excluyeron aquellas en las que no se realizó la determinación por detectarse algún error preanalítico en la muestra u orden correspondiente. La edad promedio de los pacientes fue de 46 años, con un rango de 15 a 83. Del total de resultados analizados, el 55% presentó AAN positivos (es decir, en un título igual o mayor de 1:80). De los resultados positivos, el 81% correspondió a pacientes ambulatorios y un 79% correspondió a pacientes de sexo femenino.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de los resultados de la determinación de AAN en los distintos grupos etarios (Fig. 1). Se excluyeron 2 casos de pacientes cuya edad se desconocía. Se observó un incremento en la positividad de AAN al aumentar la edad, que superó el 50% a partir de la tercera década de vida. Se evidenció también un aumento en la cantidad de solicitudes de búsqueda de AAN al incrementarse la edad, hasta los 50-59 años.

Por otro lado, se analizó la distribución etaria de los títulos de los patrones de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos positivos (Fig. 2). Se observó una ma-

yor frecuencia absoluta de títulos de AAN $\geq 1:640$ en la cuarta y quinta década de vida. En el grupo de mayores de 60 años, se detectó una menor prevalencia de solicitud de AAN, así como una menor prevalencia de positividad y una mayor prevalencia de títulos bajos.

Respecto a los patrones combinados de AAN, se observaron combinaciones de patrones en 61 casos, de los cuales 54 presentaron al menos un patrón en un título $\geq 1:640$. Por otro lado, los 6 casos de combinación de patrones detectados en personas a partir de 60 años presentaron al menos un patrón de AAN en un título $\geq 1:640$.

Frecuencia de los patrones reportables de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos

Se trabajó con un total de 413 patrones de AAN observados. La frecuencia relativa de los distintos patrones de AAN informados se presenta en la Figura 3. Para facilitar la interpretación, se agruparon aquellos patrones que presentaron una frecuencia absoluta menor de 5 en la categoría "Otros". Se observó que el conjunto de patrones "AC-4,5 nucleares granulares" (informados en nivel competente) fue el más frecuentemente observado y representó la mitad de los casos. El patrón "AC-1 nuclear homogéneo" fue el segundo más frecuente y dio cuenta del 20,1% de los casos.

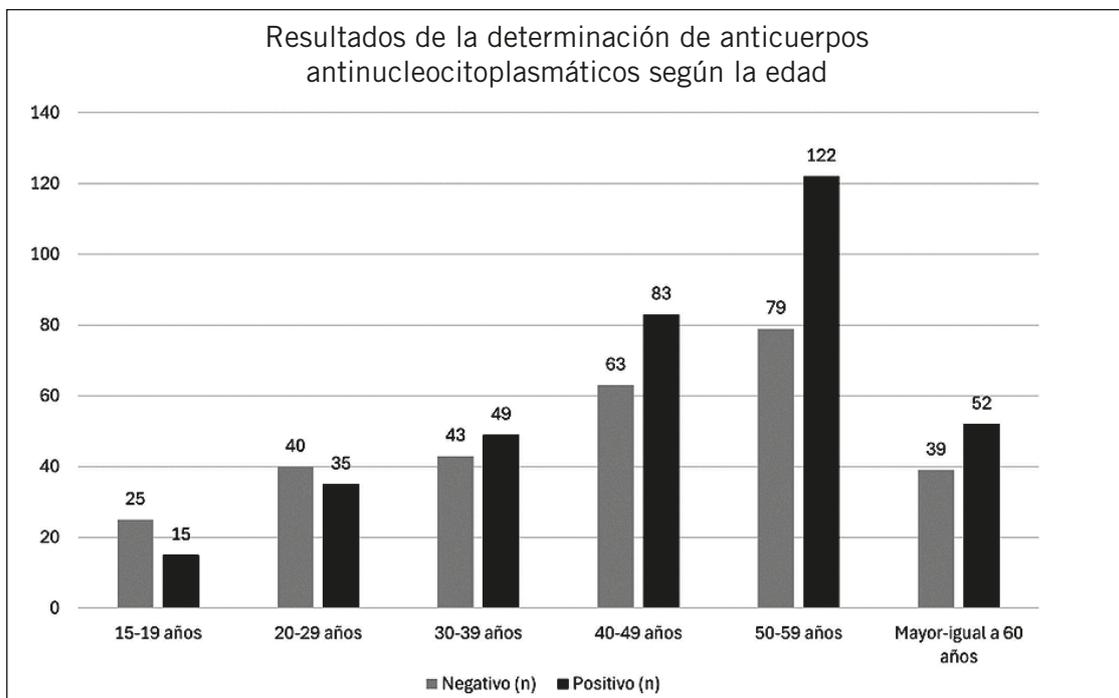


Figura 1. Resultados de la determinación de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos según la edad.

Se presentan las frecuencias absolutas de los resultados de la búsqueda de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos: negativos y positivos (título mayor o igual a 1:80), agrupadas de acuerdo a la edad

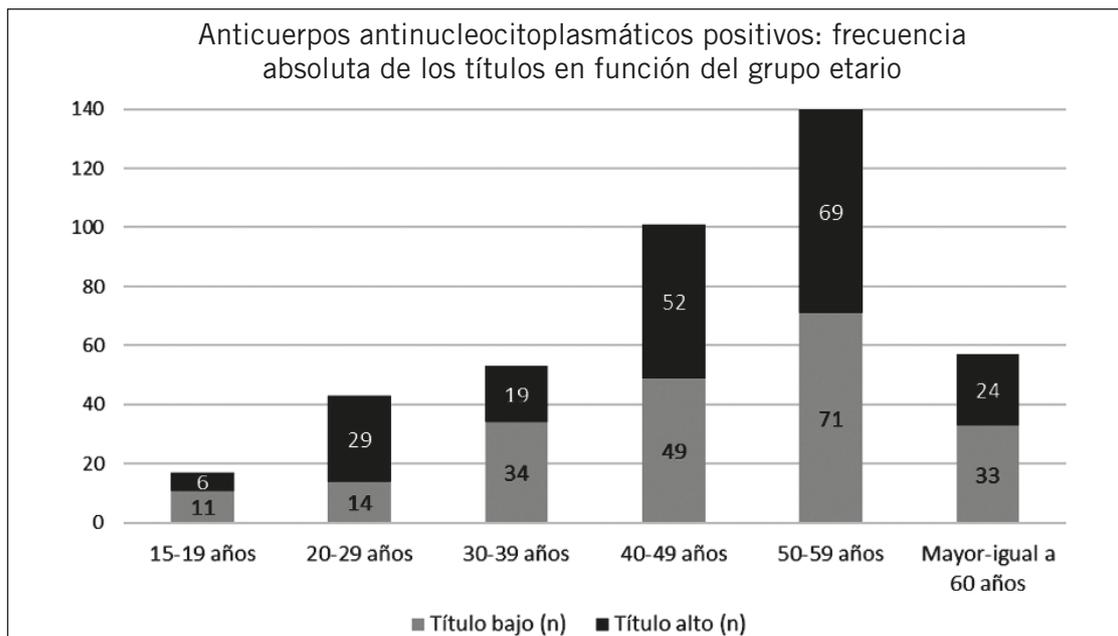


Figura 2. Clasificación de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos según grupo etario y título. Se presentan los AAN observados según el título hallado respecto al valor de relevancia clínica (1:640) y su frecuencia absoluta de presentación en los distintos grupos etarios

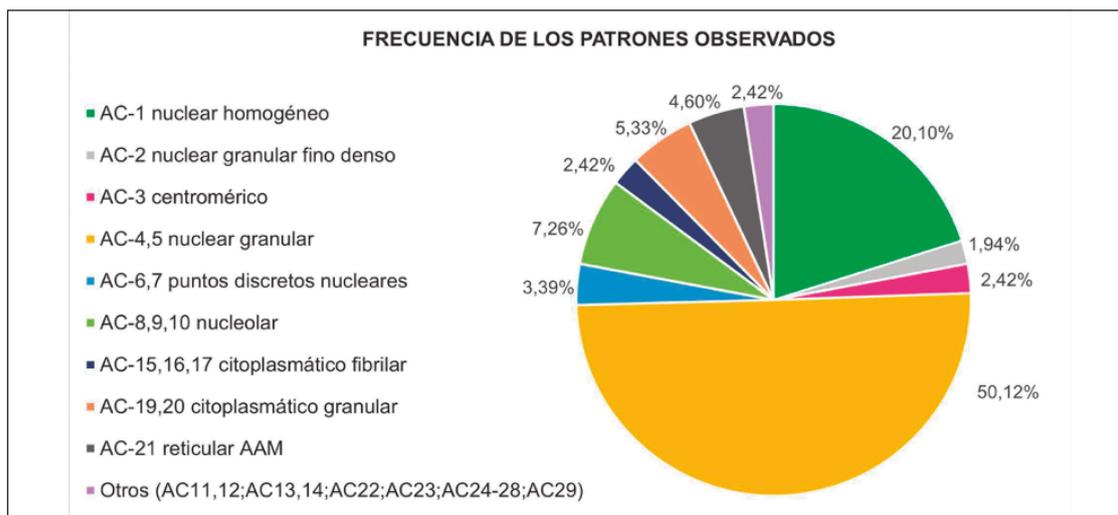


Figura 3. Frecuencia relativa de los patrones observados en el total de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos informados como positivos (título mayor o igual a 1:80)

Relación entre el título del anticuerpos reportado y el diagnóstico de enfermedad autoinmune

Al analizar las enfermedades autoinmunes informadas como diagnóstico, ya sea confirmado o presuntivo, se hallaron dos grandes grupos: las ERAIS y las enfermedades autoinmunes no ERAIS. Los diagnósticos de ERAIS incluyeron síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, LES, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de superposición, síndrome de Raynaud, ar-

tritis reumatoidea, artritis reumatoidea indiferenciada, y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Los diagnósticos de enfermedades autoinmunes no ERAIS incluyeron colangitis biliar primaria, enfermedad hepática autoinmune, poliangitis granulomatosa, enfermedad celíaca y miastenia gravis. El 38% de los diagnósticos registrados en la totalidad de solicitudes de AAN correspondió a ERAIS. La edad promedio de este grupo fue de 46 años, con un rango similar al registrado en el grupo completo. El 91% de los pacientes eran de sexo feme-

nino. Por otro lado, se incluyó dentro de la categoría “Otros” un total de 48 diagnósticos registrados no asociados a ERAIS ni a otras enfermedades autoinmunes. Esta categoría incluyó las siguientes situaciones clínicas: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas con trombocitopenia (síndrome de HELLP), apendicitis, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), enfermedad por virus SARS-CoV-2 (COVID-19), fibromialgia, síndrome ascítico edematoso, disnea, esteatosis, tuberculosis, psoriasis, esclerosis múltiple, cáncer, leucemia mieloide aguda, insuficiencia hepática aguda, eritromelalgia, enfermedad renal crónica, dolor abdominal funcional, enfermedad granulomatosa, accidente cerebrovascular isquémico, celulitis, polineuropatía, neuromielitis óptica, convulsiones, pancitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis, trombofilia, insuficiencia cardíaca, síndrome febril prolongado, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad desmielinizante, insuficiencia respiratoria, contractura muscular, osteoartritis, trombosis venosa profunda, artralgias, artrosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia hemolítica, fibrosis intersticial, lumbalgia, hipotiroidismo, diabetes, alteración del hepatograma, cirrosis y enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Para evaluar si existía relación entre el título de los anticuerpos informados y la presencia o ausencia de enfermedad autoinmune, se partió de un tamaño muestral de 411 resultados de AAN positivos. Esto se debe a que en el caso de AAN con más de un patrón, se desdoblaron los resultados para analizar cada patrón de manera independiente, llevando entonces el tamaño muestral de 351 a 411. Se excluyeron los 47 casos en los cuales no se constató diagnóstico en la solicitud del estudio ni en la historia clínica asociada al pedido, de modo que el tamaño muestral para este análisis finalmente fue de 364 patrones de AAN. Se calcularon las frecuencias observadas absolutas y relativas y las frecuencias absolutas esperadas bajo independencia, cuyos resultados se presentan en la Tabla I. Al realizar la prueba de independencia de *Chi* cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0,0001$, inferior al valor de significación

fijado ($\alpha=0,05$). En las condiciones analizadas, para la población estudiada, se concluye que el nivel de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (por encima o por debajo del título de relevancia clínica fijado en 1:640) depende de la presencia de la enfermedad autoinmune.

Además, al observar los resultados, llama la atención que 137 resultados de AAN positivos no tenían inicialmente sospecha o diagnóstico de enfermedad autoinmune.

Relación entre el título de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos y la presencia de anticuerpos específicos

Para determinar si había relación entre el título de AAN y la presencia de anticuerpos específicos dosados en el laboratorio, se trabajó con 244 resultados de AAN positivos a los cuales también se les realizó búsqueda de anticuerpos específicos. Quedaron excluidos los casos en los que no se había solicitado la determinación de estos anticuerpos. Se calcularon las frecuencias observadas absolutas y relativas y las frecuencias absolutas esperadas bajo independencia (Tabla II). Al realizar una prueba de independencia de *Chi* cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0,0001$, inferior al valor de significación fijado ($\alpha=0,05$). En las condiciones analizadas, para la población estudiada, se concluye que la presencia de anticuerpos específicos depende del nivel de AAN (por encima o por debajo del título de relevancia clínica fijado en 1:640).

Controles periódicos en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

Si bien la determinación de AAN no está recomendada para el seguimiento de enfermedades autoinmunes, se hallaron controles médicos repetidos en el período evaluado. De los 351 pacientes con AAN positivo, 25 correspondían a controles duplicados, repetidos por orden médica (es decir 50 resultados en total) y uno, a controles triplicados. Ciento setenta y tres solicitudes pertenecían a pacientes con controles registrados en el sistema infor-

Tabla I. Título de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos y diagnóstico de enfermedad autoinmune (EA): frecuencias observadas y esperadas

		Título de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos respecto al valor clínicamente relevante (1:640)							
		≥1:640 (“alto”)			<1:640 (“bajo”)			Total	
		FAO	FAE	FRO	FAO	FAE	FRO	FAO	FRO
¿Sospecha o diagnóstico de EA?	No	39	68,88	0,28	98	68,12	0,72	137	1,00
	EA no reumática	17	13,57	0,63	10	13,43	0,37	27	1,00
	ERAIS	127	100,55	0,64	73	99,45	0,36	200	1,00
	Total	183	183,00		181	181,00		364	

FAO: frecuencia absoluta observada, FAE: frecuencia absoluta esperada, FRO: frecuencia relativa observada.

La frecuencia absoluta esperada se calculó bajo hipótesis de independencia. ERAIS: enfermedades reumáticas autoinmunes

Tabla II. Frecuencias absolutas y esperadas de detección de anticuerpos específicos en presencia de anticuerpos antinucleocitoplasmáticos en un título menor de 1:640 y en un título mayor o igual a 1:640. Anticuerpos específicos estudiados: anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-RNP, anti-Sc170, anti-Sm, anti-Jo, anti-DNAs

		¿Se detectaron anticuerpos específicos?						Total	
		"No"			"Sí"				
		FAO	FAE	FRO	FAO	FAE	FRO	FAO	FRO
Título de AAN respecto al valor clínicamente relevante (1:640)	<1:640 ("bajo")	78	54,37	0,79	21	44,6	0,21	99	1,00
	≥1:640 ("alto")	56	79,63	0,39	89	65,4	0,61	145	1,00
	Total	134			110			244	

AAN: anticuerpos antinucleocitoplasmáticos; FAO: frecuencia absoluta observada; FAE: frecuencia absoluta esperada; FRO: frecuencia relativa observada. La frecuencia absoluta esperada se calculó bajo hipótesis de independencia.

matizado, 71 no presentaban control, 9 se encontraban informados como óbito luego de la solicitud evaluada y 98 no presentaban datos informatizados al respecto, por lo que se debió consultar las historias clínicas en papel.

De aquellos pacientes con resultado de AAN positivo, 54 solicitudes correspondían a diagnóstico de LES, de las cuales 48 se asociaban a un único control de la patología en el período evaluado. Siete pacientes con diagnóstico de LES presentaron 2 controles y uno de ellos tenía 3 controles en dicho período. El tiempo de seguimiento desde el diagnóstico presentó un rango de 0-23 años. Nueve pacientes no presentaban datos informatizados de fecha de diagnóstico, ni seguimiento por la sala de reumatología. Del mismo grupo, un 89% (51/57) eran pacientes de sexo femenino, con un rango de edades que abarcaba de 20 a 60 años y con una edad promedio de 44 años. Al 56% (33/57) de este grupo se le solicitó anticuerpos anti-DNAs como parte del control, los que resultaron positivos en el 42% de los casos. En cuanto al dosaje de anticuerpos específicos mediante técnica de ELISA, el 58% (33/57) presentó dosaje de anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (a-ENAs). Al menos uno de los tipos de a-ENAs fue positivo en el 73% de los casos. De este grupo de pacientes, un 74% (42/57) presentaba controles informatizados.

Frecuencia de pacientes con anticuerpos antinucleocitoplasmáticos positivos en las salas de atención médica

Por último, se estableció la frecuencia de AAN positivo, en pacientes con y sin diagnóstico de enfermedad autoinmune, en cada servicio o sala de atención médica. Para ello, se consideraron los casos con resultado de la determinación de AAN positiva y se excluyeron los casos en los que no se pudo constatar servicio médico o diagnóstico asociados a la solicitud del estudio (26 casos sin servicio médico, 42 casos sin diagnóstico). Finalmente, se analizó un tamaño muestral de 275 solicitudes

con sus correspondientes resultados y se calcularon las frecuencias absolutas y relativas observadas (Tabla III). Los servicios o salas con una frecuencia absoluta total menor de 10 fueron agrupados en la categoría "Otros".

Se observó que el servicio de Clínica Médica y la Sala de Reumatología fueron los que presentaron más pacientes con un resultado de AAN positivo. En los demás servicios se observaron frecuencias absolutas considerablemente menores. En el servicio de Clínica Médica, la mayoría de los casos de AAN positivos (58%) no estaban asociados a ninguna enfermedad autoinmune. La situación opuesta ocurrió en los casos de Reumatología y Nefrología. En el caso de Hepatología y Hematología, la mitad de los casos de AAN positivos no estaban asociados a un diagnóstico de enfermedad autoinmune. Al analizar estos resultados es importante tener en cuenta que los servicios de Nefrología, Hepatología, Hematología y los agrupados en "Otros" presentaron una frecuencia absoluta total baja.

Discusión y Conclusiones

La búsqueda de AAN mediante inmunofluorescencia indirecta ha sido y es actualmente considerada como estándar de oro para el diagnóstico de ERAIS, pero sus limitaciones se desconocen por parte de las diferentes especialidades médicas en la mayoría de los casos, o no son tenidas en cuenta (5) (6) (9) (10) (11). Si bien esta técnica tiene elevada sensibilidad y especificidad, un porcentaje de pacientes sin enfermedad autoinmune alguna presenta anticuerpos antinucleocitoplasmáticos detectables, frecuencia que depende del título de corte utilizado. Con un valor de corte de 1:80, el porcentaje publicado en la bibliografía oscila entre 10-50% (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19). Estas prevalencias son variables, dependen del tipo de población considerada y son de alrededor del 10-20% en donantes de sangre (18) (19) y de aproximadamente

Tabla III. Frecuencias de las solicitudes de cada servicio o sala de atención médica implicado, en relación al diagnóstico asociado. Aquellos con una frecuencia absoluta total menor de 10 fueron agrupados en la categoría "Otros": Tercera edad, Alergia, Dermatología, Salud Mental, Gastroenterología, Infectología, Neumología, Unidad Coronaria, Unidad de Terapia Intensiva

Servicio o sala de atención	¿Diagnóstico de enfermedad autoinmune?						Total	
	ERAÍ		EA no reumática		No			
	FAO	FRO	FAO	FRO	FAO	FRO	FAO	FRO
Clínica Médica	47	0,36	9	0,07	76	0,58	132	1,00
Reumatología	56	0,84	1	0,01	10	0,15	67	1,00
Nefrología	19	0,90	0	0	2	0,10	21	1,00
Hepatología	5	0,28	4	0,22	9	0,50	18	1,00
Hematología	7	0,44	1	0,06	8	0,50	16	1,00
Otros*	6	0,29	2	0,10	13	0,62	21	1,00

FAO: frecuencia absoluta observada, FRO: frecuencia relativa observada, ERAÍ: enfermedad reumática autoinmune, EA: enfermedad autoinmune.

del 50% en comunidades hospitalarias (20) (21). Estos últimos datos se asemejan a los hallados en el presente trabajo, donde se detectó un 55% de AAN con título mayor o igual a 1:80. Este elevado porcentaje no implica precisamente que la población en cuestión presente enfermedad autoinmune; es decir, no en todos los pacientes donde se hizo este hallazgo la práctica tiene utilidad en el diagnóstico de la enfermedad sospechada y/o confirmada. Por el contrario, podría actuar como un factor de confusión. Es importante considerar que, dentro de las patologías descriptas en asociación con la presencia de AAN, se encuentran enfermedades inmunomediadas como la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y el cáncer, entre otras (22) (23) (24) (25). En este contexto se destaca que, en el presente trabajo, el 62% de los diagnósticos registrados en la totalidad de solicitudes de AAN no correspondió a ERAIS, es decir que sólo en el 38% de los casos la solicitud de la práctica en cuestión podría considerarse adecuada según las recomendaciones internacionales (9) (10).

La presencia de AAN en población sana en general se asocia a títulos más bajos que en pacientes con ERAIS y en ella usualmente se detectan títulos menores o iguales a 1:320 (26) (27) (28) (29). Los hallazgos de este estudio coinciden con la mayor parte de la bibliografía: los AAN detectados en pacientes con enfermedades no autoinmunes en general se presentan en títulos inferiores a los observados en presencia de ERAIS u otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad hepática autoinmune y la colangitis biliar primaria (30). Por lo tanto, en el momento de interpretar el resultado de una determinación de AAN, es fundamental tener en cuenta no solo el patrón observado sino también el título de anticuerpos alcanzado, especialmente si se encuentra por encima o por debajo del título 1:640 (6).

En cuanto a la distribución de AAN por sexo, la prevalencia de la solicitud y de positividad de la prueba en una

población de sexo femenino concuerda con lo publicado en la bibliografía: las ERAIS presentan mayor prevalencia en el sexo femenino (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19).

La edad de presentación de las enfermedades reumáticas autoinmunes varía según la patología; generalmente se inicia en la adultez, a excepción del LES y la artritis idiopática juvenil. La presentación de signos y síntomas en LES se describe en un rango etario que va desde los 16 hasta los 55 años, mientras que la artritis idiopática juvenil se presenta en la edad pediátrica (29). De manera general, las ERAIS suelen tener su aparición en un rango que abarca desde los 25 hasta los 61 años, con una mayor prevalencia del debut clínico entre los 40 y 60 años (29). La edad de presentación está inversamente relacionada a la calidad en la supervivencia del paciente: a menor edad, en general, la calidad de vida se ve gravemente afectada por la clínica desarrollada a largo plazo y los tratamientos asociados. En este trabajo, la mayor prevalencia de AAN se detectó en los adultos de 40 a 49 y de 50 a 59 años, lo cual concuerda con lo publicado en la bibliografía (29). En estos mismos grupos, fueron elevadas las prevalencias de AAN de altos títulos, lo que coincide con la significación clínica. Por otro lado, también se detectó un número considerable de AAN con elevado título en el grupo poblacional de adultos de 20 a 29 años, edades en las que se encuentra descrito el debut de patologías como el LES (29).

La prevalencia de AAN se incrementa con la edad, aún en población sana (28). En este trabajo, aunque el grupo poblacional evaluado no fue ese tipo de población, se observó de igual manera un incremento de la prevalencia de AAN en relación a la edad hasta los 59 años. Además, se observó una disminución de esta prevalencia a partir de los 60 años, acompañada de una menor frecuencia de solicitud de la práctica y de una mayor frecuencia de títulos bajos de AAN. En adultos de edad mayor o igual a 60 años, la incidencia de enfermedades autoinmunes es

baja (27) y, en ausencia de clínica sugerente de ERAIS, la presencia de AAN se explicaría por una combinación de causas: la presencia de AAN en sujetos sanos, la inmunosenescencia y por lo tanto el aumento de autoanticuerpos circulantes, la presencia de múltiples enfermedades que se encuentran asociadas a la presencia de AAN (cáncer, diabetes, hipotiroidismo, entre otras) y la inflamación crónica de bajo grado que se encuentra descripta en mayor prevalencia en este grupo poblacional (6) (27). Por lo tanto, conocer claramente el contexto clínico en este tipo de pacientes es fundamental; de lo contrario, los resultados positivos pueden llevar a una inadecuada interpretación. En líneas generales entonces, a lo largo de toda la vida se debe tener especial precaución al interpretar los títulos bajos de AAN en determinados contextos clínicos que podrían explicar el hallazgo sin asociarse al diagnóstico de una ERAI.

En cuanto a la distribución de patrones de AAN en la población estudiada, el mayoritariamente observado fue el nuclear granular fino/grueso (AC-4,5 a nivel competente). En este sentido, los datos obtenidos se condicen con los hallados en la bibliografía (26) (27) (28) (29). Este grupo de patrones no sólo es el más prevalente en una población con ERAIS, sino también el de mayor prevalencia, tanto en población sana como en estudios realizados a nivel de pacientes con diversas patologías no autoinmunes (22) (23) (24) (25). Cabe destacar que los patrones nucleares granulares, así como el patrón nuclear homogéneo (AC-1) (el segundo más prevalente en este estudio), se encuentran dentro de los patrones asociados con una mayor relevancia clínica (23). En conjunto, ambos patrones representaron el 70% de los AAN detectados.

Como se ha visto, la solicitud de AAN actualmente no sólo es efectuada por médicos especialistas en el área de autoinmunidad (15) (16). La gran variedad de especialidades médicas que solicitan dicha práctica se asocia a su vez a un aumento del número de resultados positivos sin relevancia clínica real, es decir, no asociados a evidencia clínica de enfermedad autoinmune (9) (10). Se ha reportado que el porcentaje de verdaderos positivos en este contexto es equivalente al porcentaje de positivos sin valor clínico real (10) (20) (21) (27) (28) (29), lo cual se observa también en los resultados obtenidos en la población estudiada. Las ERAIS son consideradas patologías raras: la prevalencia estimada a nivel mundial de LES es 47/100 000, de miopatías inflamatorias idiopáticas 14/100 000, de esclerosis sistémica 30,7/100 000 y de artritis idiopática juvenil 19,4/100 000 en niñas y 11/100 000 en niños (23). Por lo tanto, un valor de corte que aporte elevada sensibilidad, pero con una baja probabilidad previa a la prueba (probabilidad *pretest*) generará muchos falsos positivos que deberán ser interpretados adecuadamente. La utilidad de un *test* en un grupo particular de la población está dada por atributos como el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). En este caso, la escasa selectividad

en cuanto a la población en la que se solicita la búsqueda de AAN, demostrada en la variedad de diagnósticos clínicos no asociados a ERAIS ni a otras enfermedades autoinmunes, va en detrimento del VPP, lo que disminuye la utilidad de la práctica en ese grupo poblacional. Se ha observado un aumento de solicitudes en relación al abanico de especialidades médicas que año tras año incluyen la búsqueda de AAN en sus solicitudes diarias, con una disminución de la probabilidad *pretest* (5). Se ha reportado que el VPP de AAN en una población de pacientes asistentes a un hospital, como la institución analizada en este trabajo, es muy bajo para ERAIS si la solicitud no es claramente direccionada y contextualizada en la clínica de cada paciente (12). Los resultados obtenidos en este trabajo permiten concluir que, en la población estudiada, el nivel de AAN (por encima o por debajo del título de relevancia clínica fijado en 1:640) depende de la presencia de enfermedad autoinmune. Esto lleva a pensar qué implicancia tiene el hallazgo de AAN en ese grupo de pacientes cuyo diagnóstico no presenta asociación con ERAIS u otras enfermedades autoinmunes y en los que el resultado positivo de este *test* no aporta información beneficiosa en ningún proceso de diagnóstico, seguimiento y/o tratamiento (13) (14) (15) (16) (17).

En este trabajo se observó que los profesionales correspondientes a la atención de reumatología y clínica médica presentaron la mayor frecuencia de solicitudes con resultado de AAN positivo. En el primero, la mayoría de los casos se presentaban en contexto de diagnóstico de enfermedad autoinmune, mientras que en el segundo en la mayoría de los casos no se halló una enfermedad autoinmune asociada a la búsqueda de AAN. Es decir, en dicho servicio en la mayoría de los casos se partió de una baja probabilidad *pretest* con la consecuente disminución de la utilidad de la prueba y en detrimento de su desempeño clínico, lo que coincide con los resultados de múltiples investigaciones a nivel internacional (15) (20) (21). En la presente investigación se observó que algunos servicios no especializados en autoinmunidad presentaban un elevado porcentaje de AAN positivos con alto título en sus solicitudes, asociados a ERAIS u otras enfermedades autoinmunes. Se halló que la mayoría de esos casos correspondían a determinaciones utilizadas como parte de un seguimiento de una patología ya diagnosticada, una práctica que está desaconsejada. Se encontró, por ejemplo, que se realizaba seguimiento de pacientes con nefritis lúpica ya instaurada, con búsqueda de AAN además de anti-DNAs y dosaje de complementemia. Los AAN frecuentemente presentan un título elevado en nefritis lúpica, un hallazgo de gran utilidad para realizar el diagnóstico de la patología, pero cuya utilidad en el seguimiento es muy limitada, salvo en casos de falta de respuesta al tratamiento o viraje clínico de la enfermedad de base, de modo que la repetición periódica de la prueba en

general no está recomendada. La solicitud de AAN, aun cuando esta prueba ya fue realizada e informada, está contraindicada por especialistas (16), dado que tales repeticiones significan un costo económico adicional, sin brindar utilidad en el proceso de diagnóstico, tratamiento o seguimiento, salvo excepciones. Como se observó entonces en la cuantificación de controles periódicos y, en base al contexto dado por la bibliografía y actuales consensos, es correcto que el mayor porcentaje detectado de AAN comprenda una sola determinación y no seguimientos, ya que las determinaciones subsiguientes pierden valor clínico en un mismo individuo, lo que resulta cuestionable desde la solicitud de las diversas especialidades médicas implicadas.

Al evaluar la asociación entre título de AAN y positividad de anticuerpos específicos, es importante recordar que en el presente trabajo se estudiaron exclusivamente los anticuerpos específicos consignados en la solicitud médica de acuerdo al criterio clínico: anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-dsDNA. Al registrar si se hallaron anticuerpos específicos o no, se consignó como "Sí" en todos los casos en los que se detectó la presencia de al menos uno de los anticuerpos mencionados, sin profundizar si se asociaba al patrón en particular observado previamente en el estudio de AAN. Otros anticuerpos específicos (anti-actina, anti-CENP-B, anti-M2, anti-DFS70, anti-sp100, anti-gp210, anti-ribP, etc.) no fueron estudiados. Por lo tanto, es de suponer que la búsqueda de anticuerpos específicos fue dirigida en base a la interpretación del resultado de los AAN y/o en la sospecha clínica inicial en el contexto de cada paciente, considerando la disponibilidad de recursos para estudiar anticuerpos específicos. En este aspecto es importante remarcar que la solicitud de anticuerpos específicos debería estar direccionada según el resultado del estudio de AAN; no está recomendado el pedido de todas las prácticas en paralelo con fines diagnósticos (23). En el presente trabajo, la solicitud de dichos anticuerpos formó parte de la solicitud de AAN en la mayoría de los casos y se consignó en la misma orden médica. En este sentido, el laboratorio de inmunología tiene un rol fundamental en asegurar la calidad del proceso de un estudio como la búsqueda de AAN y de anticuerpos específicos, desde la solicitud de la práctica hasta el informe de los resultados. Esto implica necesariamente una comunicación fluida con las diferentes especialidades médicas involucradas para asesorar en el uso e interpretación de las pruebas, optimizar la utilización de recursos, lograr un diagnóstico oportuno y, en última instancia, mejorar la calidad de atención en salud de los pacientes.

Es importante destacar que el presente trabajo, al ser retrospectivo, presentó limitaciones en cuanto a la disponibilidad de información de cada uno de los pacientes evaluados, debido principalmente a falta de datos informatizados en el LIS. Cada una de esas limitaciones

fueron registrándose en el proceso de recolección de datos y demuestran la importancia de contar con información completa y digitalizada de la evolución clínica de cada paciente. Dicha herramienta favorece no sólo el registro de situaciones a mejorar en el proceso de atención sanitaria, sino también la disponibilidad de información para todos los integrantes del equipo de salud, en pos de la interdisciplina.

Se concluye finalmente que a partir de los resultados obtenidos y mediante el análisis realizado se demuestra la elevada prevalencia de AAN en la población atendida en un hospital de alta complejidad, en detrimento de la utilidad clínica de dicho resultado. Esto evidencia la importancia de la solicitud adecuada de AAN y su correcta interpretación en el proceso de atención sanitaria. Resulta esencial un trabajo coordinado de todos los actores involucrados en la gestión y aseguramiento de la calidad del proceso de laboratorio, desde la decisión de solicitar la práctica hasta la interpretación del informe. Esto requiere una constante capacitación y un diálogo fluido en el equipo interdisciplinario de salud para lograr una atención de calidad. La evaluación integral del paciente y la mirada crítica sobre cada eslabón del proceso de atención sanitaria dado de manera interdisciplinaria procura la seguridad del paciente y el cuidado y valoración de los recursos en el ámbito hospitalario.

Fuentes de financiación

Las autoras no percibieron ningún tipo de financiación específica para llevar a cabo el proyecto y realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. MICAELA FRANCO
Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar E. Alende",
Juan B. Justo 6701. Mar del Plata, Argentina.
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional
de Mar del Plata, Funes 3350, Mar del Plata, Argentina.
Correo electrónico: mfrancobqa@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 5ª ed. Madrid: Ed. Saunders-Elsevier; 2008.
2. Carballo OG, Ingénito FB, Ginaca AA, Carabajal P, Costa MA, Balbaryski J. Primer consenso argentino para la estandarización de la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta HEP-2. Acta Bioquím Clín Latinoam 2012; 46 (1): 3-13.

3. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, Cruvinel W, Carvalho Francescantonio PL, *et al.* Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol* 2015 Aug 20; 6: 412.
4. Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun* 2022 Jan 19; 5: 100145.
5. Tozzoli R, Bizzaro N. The clinical and the laboratory autoimmunologist: where do we stand? *Auto Immun Highlights* 2020 Jul 7; 11 (1): 10.
6. Iruere Ventura J, López Hoyos M. The past, present, and future in antinuclear antibodies (ANA). *Diagnostics* 2022; 12 (3): 647.
7. Agresti A. *Categorical data analysis*. 3rd ed. EE.UU.: Wiley and Sons; 2003.
8. McHugh ML. The *Chi* square test of independence. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 143-9.
9. Damoiseaux J, Coelho Andrade LE, Carballo OG, Conrad K, Carvalho Francescantonio PL, Fritzler MJ, *et al.* Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the international consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (7): 879-89.
10. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing-misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 495-502.
11. Pérez D, Gilburd B, Azoulay D, Showman O, Bizarro N, Shoenfeld Y. Antinuclear antibodies: is the indirect immunofluorescence still the gold standard or should be replaced by solid phase assays? *Autoimmun Rev* 2018; 17: 548-52.
12. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, *et al.* Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-11.
13. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med* 2013; 126: 342-8.
14. Avery TY, Van de Cruys M, Austen J, Stals F, Damoiseaux JGMCI. Anti-nuclear antibodies in daily clinical practice: prevalence in primary, secondary, and tertiary care. *J Immunol Res* 2014; 2014: 1-8.
15. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, *et al.* Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2435-41.
16. Fritzler MJ, Martinez Prat L, Choi MY, Mahler M. The utilization of autoantibodies in approaches to precision health. *Front Immunol* 2018 Nov 16; 9: 2682.
17. Fritzler MJ. Choosing wisely: review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 272-80.
18. Mason DJ. Choosing wisely: changing clinicians, patients, or policies? *JAMA* 2015; 313: 657-8.
19. Fernandez SA, Lobo AZ, Oliveira ZN, Fukumori LMI, Marques Prigo A, Rivitti EA. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58: 315-9.
20. Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large and consecutive cohort of serum samples referred for ANA testing. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1131-6.
21. Versteegen G, Duyck MC, Meeus P, Ravelingjen I, De Vlam K. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large community hospital. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 317-23.
22. Bonroy C, Vercammen M, Fierz W, Andrade LEC, Van Hoovels L, Infantino M, *et al.* Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61 (7): 1167-98.
23. Vercammen M, Bonroy C, Broeders S, Chan EKL, Bizzaro N, Dimitrios P, *et al.* Analytical aspects of the antinuclear antibody test by HEp-2 indirect immunofluorescence: EFLM report on an international survey. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61 (7): 1199-208.
24. Naides SJ, Genzen JR, Abel G, Bashleben C, Ansari MQ. Antinuclear antibodies testing method variability: a survey of participants in the College of American Pathologists’ proficiency testing program. *J Rheumatol* 2020; 47: 1768-73.
25. Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-68> (fecha de acceso: 3 de abril de 2024).
26. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of anti-nuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 325-9.
27. Meier HCS, Sandler DP, Simonsick EM, Weng NP, Parks CG. Sex differences in the association between antinuclear antibody positivity with diabetes and multimorbidity in older adults: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Exp Gerontol* 2020; 135: 110906.
28. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, *et al.* Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1026-35.
29. Amador-Patarroyo MJ, Rodríguez-Rodríguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 251730.
30. Colapietro F, Lleo A, Generali E. Antimitochondrial antibodies: from bench to bedside. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 63 (2): 166-77.

Recibido: 8 de mayo de 2024

Aceptado: 9 de diciembre de 2024

Jusvinza: medicamento inmunomodulador para el tratamiento de la inflamación

► María del Carmen Domínguez Horta^{1a,b*}, Mabel Hernández Cedeño^{2a}

¹ Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias Biológicas. (ORCID: 0000-0002-0616-7376)

² Licenciada en Biología. Master en Bioquímica. (ORCID: 0000-0002-6162-7160)

^a Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

^b Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM). La Habana, Cuba.

* Autora para correspondencia

Resumen

El presente trabajo describe el diseño y la evaluación del fármaco jusvinza para tratar la artritis reumatoidea y otras enfermedades inflamatorias. El componente activo de jusvinza es un ligando peptídico modificado (APL) derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 kDa (HSP60). Esta proteína es un autoantígeno implicado en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias. A partir de la HSP60 se predijo un epítipo de células T mediante herramientas bioinformáticas. El péptido correspondiente se modificó en un aminoácido que afecta la interacción con la molécula HLA clase II y que cambia así sus propiedades inmunogénicas. Los estudios preclínicos y los resultados de las investigaciones clínicas en artritis reumatoidea demostraron que jusvinza tiene actividad antiinflamatoria y es capaz de inducir mecanismos relacionados con la restauración de la tolerancia periférica y la homeostasis inmunológica. Además, jusvinza se reposicionó para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que presentaban signos de hiperinflamación y contribuyó a la recuperación de éstos. Jusvinza representa un enfoque terapéutico interesante para diversas enfermedades caracterizadas por la inflamación, como las enfermedades autoinmunitarias, la COVID-19, la aterosclerosis y la diabetes.

Palabras clave: Jusvinza; Artritis reumatoidea; COVID-19; Ligandos peptídicos modificados; Citoquinas; Inflamación

Jusvinza: an immunomodulatory drug for treating inflammation

Abstract

The present study describes the design and evaluation of the drug jusvinza for treating rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. Jusvinza's active component is an altered peptide ligand (APL) derived from the 60 kDa human cellular stress protein (HSP60). This protein is an autoantigen implicated in the pathogenesis of several autoimmune diseases. Starting from HSP60, a T-cell epitope was predicted using bioinformatics tools. The corresponding peptide was modified to alter its interaction with the HLA class II molecule, thereby modifying its immunogenic properties. Preclinical studies and clinical research results in rheumatoid arthritis have demonstrated that jusvinza exhibits anti-inflammatory activity and can induce mechanisms associated with restoring peripheral tolerance and immunological homeostasis. Additionally, jusvinza was repurposed to treat COVID-19 patients displaying signs of hyperinflammation, contributing to their recovery. Overall, jusvinza represents an interesting therapeutic approach for various inflammation-related diseases, including autoimmune disease, COVID-19, atherosclerosis and diabetes.

Keywords: Jusvinza; Rheumatoid arthritis; COVID-19; Altered peptide ligand; Cytokines; Inflammation

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

*Jusvinza: um medicamento imunomodulador para o tratamento da inflamação***Resumo**

O presente estudo descreve o desenho e a avaliação do medicamento jusvinza para o tratamento da artrite reumatóide e de outras doenças inflamatórias. O componente ativo do jusvinza é um ligante peptídico alterado (APL) derivado da proteína de estresse celular humana de 60 kDa (HSP60). Esta proteína é um autoantígeno envolvido na patogênese de diversas doenças autoimunes. A partir do HSP60, foi previsto um epítipo de células T utilizando ferramentas de bioinformática. O péptido correspondente foi modificado em um aminoácido que afeta a sua interação com a molécula HLA de classe II, modificando assim as suas propriedades imunogênicas. Estudos pré-clínicos e resultados das investigações clínicas em artrite reumatóide demonstraram que o jusvinza apresenta atividade anti-inflamatória e pode induzir mecanismos associados à restauração da tolerância periférica e da homeostasia imunológica. Além disso, o jusvinza foi reutilizado para tratar doentes com COVID-19 que apresentem sinais de hiperinflamação, contribuindo para a sua recuperação. Jusvinza representa uma abordagem terapêutica interessante para várias doenças caracterizadas pela inflamação, incluindo doenças autoimunes, COVID-19, aterosclerose e diabetes.

Palavras-chave: Jusvinza; Artrite reumatóide; COVID-19; Ligantes peptídicos alterados; Citocinas; Inflamação

Introducción

Jusvinza es un medicamento inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias, desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias (EAI) que fue específicamente diseñado a través de herramientas bioinformáticas para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR).

El principio activo de jusvinza es un péptido derivado de un autoantígeno asociado con varias EAI, la HSP60 (1). Esta es una proteína altamente conservada en la escala evolutiva, que aumenta su concentración bajo condiciones de estrés como las variaciones de temperatura y estímulos patológicos y/o fisiológicos (2). Esta proteína actúa como chaperona molecular y posee propiedades inmunorreguladoras que contribuyen al restablecimiento de la tolerancia inmunológica (3). Dicho principio activo pertenece a la categoría de los ligandos peptídicos modificados (APL). Estos péptidos son muy similares a los péptidos originales, pero con una o varias sustituciones en las posiciones esenciales de contacto con el receptor de las células T o con moléculas del complejo antígeno leucocitario humano clase II (HLA II). Estas sustituciones modifican la cascada de eventos necesarios para la activación de las células T CD4 y pueden inducir mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria (anergia, apoptosis e inducción de células T reguladoras) (4) (5) (6). La modulación de la respuesta inmunológica mediada por los APL ha sido descrita ampliamente en modelos experimentales de EAI (7) (8) (9). Sin embargo, la ejecución de ensayos clínicos con estos péptidos ha sido muy limitada (10).

El efecto terapéutico de jusvinza en la AR fue evaluado en sistemas experimentales, modelos animales y durante la ejecución de ensayos clínicos. Jusvinza aumentó la frecuencia de las células T reguladoras (Treg) en varios sistemas experimentales. Además, redujo los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina IL-17 y el interferón- γ (IFN- γ) en estudios preclínicos y en ensayos clínicos de fases I y II en pacientes con AR (1) (11) (12) (13) (14) (15). Estos resultados fundamentaron que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba (CECMED) le concediera el registro médico para la AR, condicionado a la ejecución de una investigación clínica de fase III, la cual está en curso (16).

Por otra parte, jusvinza fue reposicionado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 con signos de hiperinflamación bajo un “Autorizo de Uso de Emergencia” (17). Dicho tratamiento inhibió la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos en pacientes graves con COVID-19. Además, disminuyó las concentraciones de IL-6, TNF- α e IL-10, así como también restableció la relación de neutrófilos/linfocitos (18) (19).

El presente trabajo tiene como objetivo brindar una actualización integral del estado de las investigaciones relacionadas con el fármaco jusvinza, la cual va desde el diseño del fármaco hasta la aplicación médica.

Diseño del APL que constituye el principio activo de jusvinza

Los programas computacionales que permiten predecir posibles epítopos de células T presentados por las moléculas HLA II se encuentran en constante desarrollo

(20) (21) (22). Dentro de ellos, está el programa Proped (23). Aun cuando la predicción de epítomos para moléculas de HLA II es en general poco efectiva, el programa Proped se considera uno de los mejores (24) (25).

A partir de la secuencia de la HSP60, con el uso del programa Proped, se identificó una nueva región entre los aminoácidos 90 y 109 con posibles epítomos de células T. Dicha región comprende 27 aminoácidos, tiene una similitud en su secuencia de 100% entre seres humanos, pez cebra, ratón, rata y mono, pero solamente tiene un 50% de homología con *Mycobacterium tuberculosis*. Esta secuencia fue identificada como péptido E18-3.

Los ensayos *in vivo* en ratones corroboraron los resultados de la predicción bioinformática, ya que el péptido E18-3 aumentó el porcentaje de células T CD4+ efectoras en estos animales (1). Sobre la secuencia del péptido E18-3 se diseñaron varios APL, con el objetivo de seleccionar uno con propiedades antagónicas respecto al epítomo nativo, que pudiera tener potencialidades terapéuticas para la AR y otras EAI. En el diseño de estos APL se tuvo en cuenta que aun cuando se realizaran cambios en sitios que pudieran ser importantes para la interacción con la molécula HLA clase II, éstos no afectarían las posibilidades de unión del péptido. Además, se consideraron algunas generalidades de aminoácidos frecuentemente encontrados en los péptidos presentados por las moléculas HLA clase II que tiene en cuenta el programa Proped (23). En la posición P1 se encuentra invariablemente un residuo aromático o hidrofóbico como: Tyr, Trp, Leu, Ile, Met y Phe. Otras posiciones importantes son P4, P6 y P9, aunque en estos casos no existen definiciones claras sobre los residuos de aminoácidos favorecidos y depende mucho del alelo específico de la molécula HLA clase II. Específicamente, en el diseño del APL que constituye el principio activo de jusvinza se sustituyó el ácido aspártico en la posición 18 por leucina (Fig. 1A).

Al inocular ratones BALB/c con el APL se comprobó que éste indujo un incremento significativo de Treg, potencialmente supresoras, en el bazo y los nódulos linfáticos. Por el contrario, el péptido original aumentó el porcentaje de células T CD4+ efectoras en dichos ratones (1). Los resultados obtenidos en los ratones BALB/c indicaron que la modificación efectuada en el péptido nativo originó un epítomo capaz de inducir Treg. Estos resultados sugirieron posibilidades terapéuticas para el APL en el tratamiento de las EAI, ya que las Treg son capaces de reducir la inflamación e inducir tolerancia inmunológica (26) (27).

Estos resultados fundamentan el principio bioquímico de la relación estructura-función, por cuanto el cambio de un aminoácido en una de las probables posiciones esenciales de contacto del péptido E18-3 con la molécula HLA II, dio lugar a un APL que fue capaz de modificar la respuesta TH1/TH17 inducida por el péptido original hacia una respuesta de fenotipo regulador,

lo que confirma la relevancia de un solo aminoácido en una secuencia peptídica en la regulación de la respuesta inmunitaria.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de jusvinza no se conoce del todo, pero el conjunto de resultados obtenidos en las investigaciones preclínicas y clínicas en AR ha brindado evidencias sobre el mismo (Fig. 1). El procesamiento y presentación del péptido (principio activo de jusvinza) por parte de las células presentadoras de antígenos (APC) a los linfocitos T autorreactivos inducen la expansión de Treg (13). Estas células pueden migrar hacia las articulaciones inflamadas y atenuar las células T autorreactivas responsables de la patogénesis de la AR, con la consiguiente reducción de los niveles del TNF- α , IL-17, el interferón gamma (IFN- γ) y los anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP) (1) (11) (12) (15).

En los pacientes con COVID-19, jusvinza inhibe la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Esta inhibición puede contribuir a la disminución de los niveles de IL-6, de TNF- α y de IL-10, así como al restablecimiento de los niveles normales de linfocitos en el suero de estos pacientes. Congruentemente, este péptido induce Treg en dichos pacientes. Estas células activadas migran a los sitios de inflamación y podrían reconocer de forma cruzada al epítomo original de la HSP60, que está en el tejido endotelial, inhibiendo así el daño autoinmunitario en el endotelio provocado durante la infección viral (18).

Por otra parte, recientemente se ha identificado que jusvinza inhibe la migración y sobreactivación de los neutrófilos y la NETosis *in vitro* (28) (29). Los neutrófilos y la NETosis están involucrados en la patogénesis de la AR y la COVID-19 (30) y de diversas enfermedades inflamatorias (31) (32).

Evaluación de jusvinza en modelos experimentales

Comúnmente el desarrollo de nuevos fármacos impone la evaluación de éstos en modelos animales para la enfermedad en cuestión. La ejecución de estos experimentos fue aprobada por los Comités de Ética de las instituciones participantes y se siguieron las pautas fijadas por organismos internacionales para la experimentación animal. Primeramente, el efecto terapéutico de jusvinza se evaluó en el modelo de artritis inducida por adyuvante (AA) en ratas Lewis (1). La similitud entre el proceso inflamatorio de la AR y el de la AA en ratas Lewis, ha convertido a este modelo animal en una

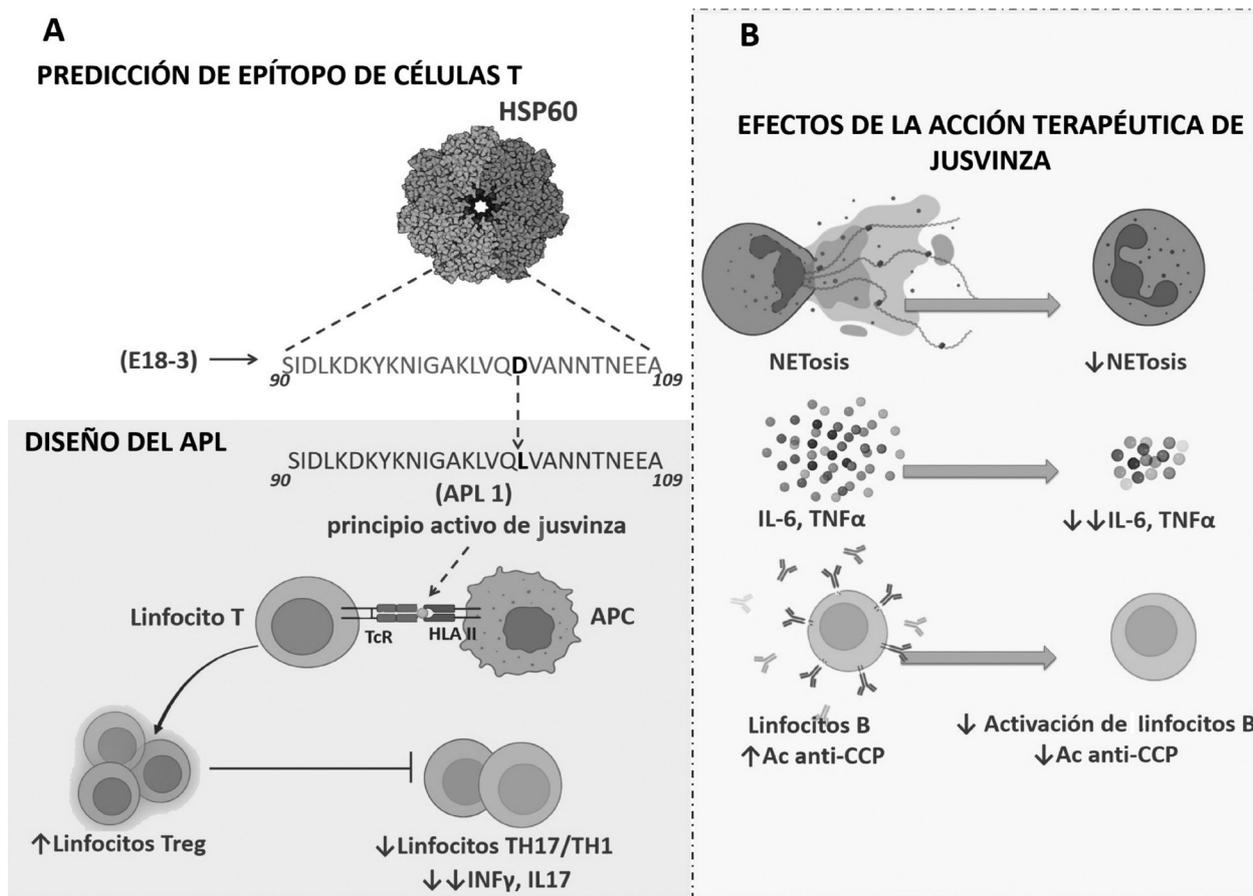


Figura 1. (A) El principio activo de jusvinza es un péptido modificado derivado de la región N-terminal de la HSP60 humana (aminoácidos del 90 al 109). En esta región, el ácido aspártico-18 (en negritas) fue sustituido por leucina. Jusvinza es capaz de restaurar la homeostasis inmunológica en procesos inflamatorios agudos y crónicos. Induce células T reguladoras con acción supresora sobre los linfocitos TH17/TH1, con la consiguiente disminución de los niveles IL-17 e INF- γ . (B) Además, se han identificado otros efectos inmunomoduladores sobre los linfocitos B al disminuir los niveles de anti-CCP. Simultáneamente reduce la NETosis. Estos efectos contribuyen a la disminución de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α .

herramienta útil en la evaluación de fármacos para el tratamiento de las artritis autoinmunes (33). Por otra parte, las ratas Lewis isogénicas son susceptibles para inducir en ellas varias EAI, por lo cual se consideran excelentes modelos para estudiar la inmunoterapia mediada por péptidos (34).

El tratamiento con jusvinza provocó un excelente control clínico de la AA en las ratas. La mejoría clínica en los animales fue independiente de la vía de inoculación utilizada (intradérmica o subcutánea). Contrariamente al péptido original, jusvinza indujo en el bazo de las ratas un aumento de Treg y redujo significativamente los niveles del TNF- α (1).

Las Treg tienen una función fundamental en el mantenimiento de la tolerancia periférica y la prevención de las EAI (35). En el caso de la AR, las Treg presentan un deterioro en sus funciones (36), por lo tanto, la obtención de un fármaco que induzca Treg en pacientes con

AR tiene potencialidades terapéuticas excelentes para esta enfermedad.

Con el objetivo de evaluar si jusvinza podía inducir un incremento de Treg en pacientes con AR, se realizó un estudio *in vitro* en el cual se utilizaron células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) aisladas de pacientes con AR. Los resultados demostraron que jusvinza indujo incrementos significativos en el porcentaje de Treg en los cultivos de las PBMC aisladas de pacientes con AR (1).

Además se demostró, en co-cultivos realizados entre células T CD4+ (efectoras) y Treg aisladas de pacientes con AR, que jusvinza aumentaba significativamente la actividad supresora de las Treg (11). Estos resultados están en correspondencia con el estudio *in vivo* en ratones BALB/c (1).

Por otra parte, el efecto terapéutico de jusvinza fue estudiado en el modelo de artritis inducida por colágeno (AIC). Este modelo animal es muy utilizado porque

comparte características inmunológicas y patológicas con la AR humana, incluida la afectación articular simétrica, así como la sinovitis y la destrucción del cartílago y del hueso (37). En dicho modelo se demostró el efecto terapéutico de jusvinza cuando se aplicó sola o en unión con el metotrexato (MTX). El MTX es la droga de primera línea para los pacientes con AR. Los estudios de Lurros y William expusieron que los altos niveles de TNF- α e IL-1 que producen los macrófagos y neutrófilos que infiltran la membrana sinovial tienen un papel muy importante en la patogénesis de la AIC. Estas citoquinas contribuyen a aumentar la infiltración de células fagocíticas, que progresivamente dan lugar a la formación del *pannus* (38). En los ratones tratados con jusvinza o con MTX, o con la combinación de ambos, no se evidenció la presencia del *pannus* y los daños articulares fueron leves. Estos resultados indicaron que no se produjo una infiltración masiva de macrófagos y neutrófilos en la membrana sinovial. Esto se corresponde con la disminución de los niveles del TNF- α encontrada en el suero de los animales tratados con jusvinza, o con MTX o con la combinación, con respecto al grupo placebo (12). Neurath *et al.* demostraron que el tratamiento con MTX por vía intraperitoneal reducía los niveles del TNF- α y del interferón- γ (IFN- γ) en el suero de los ratones con AIC (39). Nuestros resultados coinciden con los de estos autores, ya que hubo una disminución de los niveles del TNF- α en el suero de los ratones tratados con MTX. Esta disminución está al mismo nivel que la detectada en los ratones tratados con la combinación y en los ratones sanos. Este hecho apuntó que aun cuando jusvinza se combine con el MTX, no debe causar la inmunosupresión que generan los fármacos bloqueadores del TNF- α (40) (41) (42).

Adicionalmente, el efecto inmunomodulador de jusvinza fue analizado en ensayos *in vitro* con PBMC aisladas de pacientes con AR, que luego se estimularon durante 96 horas con jusvinza. Posteriormente, se cuantificaron los niveles de IL-17, TNF- α e IL-10 en el sobrenadante de estos cultivos mediante ensayos comerciales tipo ELISA, específicos para estas citoquinas.

Los resultados demostraron que jusvinza disminuyó significativamente los niveles de la IL-17 y no modificó los niveles del TNF- α ni de la IL-10. Estos resultados refuerzan las potencialidades terapéuticas de jusvinza para la AR, ya que la IL-17 tiene un rol fundamental en la patogénesis de la AR. La IL-17 inicia la respuesta inflamatoria y promueve los daños en el cartílago y el hueso de los pacientes con AR. Asimismo la IL-17 induce la producción de otras citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-23 por fibroblastos sinoviales, monocitos y macrófagos, lo que aumenta la inflamación y la expansión de las TH17 (43). Además, la IL-17 aumenta la producción de metaloproteinasas de la matriz y el óxido nítrico en condrocitos y osteoblastos, lo que conduce a la degradación del cartílago y el hueso (44).

Recientemente, el efecto antiinflamatorio de jusvinza fue estudiado en un interesante modelo animal con peces cebra. Estos peces han sido usados ampliamente como modelo en las investigaciones biomédicas, tanto en el estado embrionario y larvario, como en su fase adulta. El genoma de los peces cebra es similar al humano aproximadamente en un 70%. Estos animales son transparentes durante el desarrollo embrionario, lo que permite el estudio de sus órganos de forma fácil y poco invasiva. Estos hechos hacen que constituya un modelo experimental apropiado para lograr información sobre la evaluación de conceptos terapéuticos, como es el caso de jusvinza. Además, este modelo permite reducir y complementar el uso de otros animales de experimentación como los roedores (45) (46) (47).

Jusvinza se evaluó en un modelo animal que utiliza los peces cebra en estados embriogénico y adulto tratados con N-carboximetil-lisina (CML). Esta molécula es un producto final de la glicación avanzada; es producida endógenamente y está asociada con estados de hiperglucemia y estrés oxidativo. La CML afecta el desarrollo embriogénico de los peces cebra y en estado adulto produce hiperinflamación, la cual provoca parálisis con afectaciones de la capacidad natatoria y la muerte en estos animales (48). Además, en estos estudios se comparó el efecto antiinflamatorio de jusvinza con los anticuerpos monoclonales comerciales: infliximab (anti-TNF) y tocilizumab (anti-IL-6).

Los resultados indicaron que el tratamiento con jusvinza neutralizó la toxicidad de la CML y evitó los daños de los embriones así como la muerte de éstos. El tratamiento con jusvinza disminuyó la inflamación y la parálisis inducida por la CML en los peces adultos. Además, jusvinza redujo la migración de los neutrófilos y los altos niveles de IL-6 en el tejido hepático de los peces, inducidos por la CML. Estos efectos fueron significativamente superiores al infliximab y similares al tocilizumab (49) (50) (51).

Estos resultados reforzaron las potencialidades de jusvinza para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como las EAI. Además, indicaron que jusvinza puede ser útil para el tratamiento de la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas y la aterosclerosis.

Investigaciones clínicas con jusvinza en pacientes con artritis reumatoidea

Los resultados en la etapa preclínica de investigación en modelos de AR y los estudios de toxicología fundamentaron que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba (CECMED) concediera la autorización para la ejecución de las investigaciones clínicas en pacientes con AR. Estas investigaciones se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres hu-

manos y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización. Los Comités de Ética y la Autoridad Reguladora de Cuba (CECMED) aprobaron las investigaciones. Los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de la administración de jusvinza.

La evaluación de jusvinza en el estudio clínico fase I en pacientes con AR aparece registrada en el Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba (RPCEC, Registro Primario aceptado por la Organización Mundial de la Salud) con el código RPCEC00000238 (52). Este estudio fue abierto y no controlado, incluyó 20 pacientes con actividad moderada de la AR y se estudiaron tres dosis de jusvinza (1 mg, 2,5 mg y 5 mg) a través de la vía subcutánea.

En este ensayo clínico de fase I se demostró la seguridad del tratamiento con jusvinza en los pacientes. Se registró un total de ocho eventos adversos (EA) en siete pacientes de los 20 incluidos. No se informaron EA graves y todos los EA fueron de intensidad leve. Los EA que se presentaron con mayor frecuencia fueron: dolor en el sitio de inyección, *rash* cutáneo y aumento de apetito. Todos los EA fueron reversibles. Además, no se identificaron variaciones en los parámetros bioquímicos y hematológicos asociados al tratamiento con jusvinza durante los seis meses de tratamiento, ni durante los seis meses de seguimiento en los pacientes incluidos en esta investigación clínica (14). Por otra parte, en el ensayo clínico de fase I se determinó el perfil farmacocinético de jusvinza, el cual estuvo en correspondencia con el perfil farmacocinético identificado en animales (13). Los resultados fundamentales de este estudio indicaron que la concentración máxima se alcanzó a los 30 minutos de la administración de jusvinza, lo cual está en concordancia con la vía utilizada (subcutánea). A las cuatro horas después de la administración, los niveles de jusvinza en plasma alcanzaron valores cercanos o menores que el límite inferior de cuantificación del método (1,5 ng/mL) lo cual sugiere una rápida eliminación del péptido (14) (53).

Además, en este estudio se obtuvieron evidencias preliminares del efecto terapéutico de jusvinza. Los pacientes en las tres dosis estudiadas presentaron una disminución de la inflamación articular y mejoraron la calidad de vida (14). Las dosis de 1 y 2,5 mg de jusvinza disminuyeron los niveles de INF- γ (14) (15). El INF- γ caracteriza el patrón de respuesta TH1, que es determinante en la patogenia de la AR (54). Los diferentes fenotipos de células TH no constituyen patrones de diferenciación terminal, ya que son poblaciones parcialmente diferenciadas con plasticidad en su polarización. Las células presentadoras de antígenos pueden dirigir la diferenciación de células T CD4+ frente a un antígeno determinado como un APL, a través de diferentes señales como la secreción de citoquinas (55) (56).

Por otro lado, jusvinza disminuyó significativamente los niveles de IL-17 en pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg. Esta citoquina inicia la respuesta inflamatoria y

promueve daños en el cartílago y el hueso en pacientes con AR. La IL-17 induce la producción de otras citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-23 por fibroblastos sinoviales, monocitos y macrófagos, lo que aumenta la inflamación y el desarrollo de las TH17 (43). Además, la IL-17 aumenta la producción de metaloproteinasa de la matriz y óxido nítrico en condrocitos y osteoblastos, lo que conduce a la degradación del cartílago y del hueso (44).

Los anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP) también contribuyen a la patogénesis de la AR. Su presencia se asocia con una evolución rápida de la enfermedad y un desarrollo temprano de erosiones en los cartílagos y huesos, así como con un aumento de la actividad de la enfermedad y discapacidad, en comparación con los pacientes negativos para esos anticuerpos (57). El tratamiento con jusvinza indujo una reducción significativa de estos anticuerpos al final de las etapas de tratamiento (15). Adicionalmente, el factor reumatoideo se mantuvo constante durante el tratamiento. Estos resultados refuerzan el potencial terapéutico de jusvinza y sugieren que este péptido puede tener un efecto sobre las células plasmáticas secretoras de estos anticuerpos.

El desarrollo clínico de jusvinza en AR continuó con un estudio clínico de fase II ejecutado entre los años 2018 y 2021. Este estudio clínico fue registrado con el código RPCEC00000230 (58) y tuvo un diseño multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Dicha investigación incluyó 187 pacientes con AR activa en estadio moderado y clasificados como no respondedores al tratamiento convencional con MTX. Este ensayo clínico incluyó tres grupos de tratamiento con jusvinza en tres niveles de dosis de (0,5 mg, 1,0 mg y 2,5 mg) e incluyó un cuarto grupo que recibió una formulación placebo. Todos los pacientes recibieron también prednisona, ácido fólico y MTX como parte del esquema terapéutico.

Los resultados del estudio clínico de fase II indicaron que el tratamiento con jusvinza es seguro y efectivo respecto al grupo control (resultados en fase de publicación). Dichos resultados apoyaron que el CECMED le concediera el registro médico a jusvinza para la AR (16), condicionado a la ejecución de un ensayo clínico de fase III, el cual está en curso (<https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000404-Sp>) (59).

Resultados del reposicionamiento de jusvinza para el tratamiento de pacientes con COVID-19

El conjunto de los resultados preclínicos en AR, así como los resultados del ensayo clínico de fase I en dicha enfermedad, avalaron que el CECMED concediera el

permiso para el uso compasivo y exploratorio de jusvinza en el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19 (RPCEC00000313) durante la pandemia en Cuba (60). Igualmente, estas investigaciones clínicas se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización. Los comités de ética aprobaron dichas investigaciones. Los pacientes o familiares a cargo firmaron un consentimiento informado antes de la administración de jusvinza.

Los pacientes con COVID-19 que transitan hacia estadios graves y críticos de la enfermedad presentan una marcada hiperinflamación. A medida que la hiperinflamación progresa, estos pacientes pueden desarrollar el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y llegar al colapso cardiovascular y a la falla multiorgánica que los conduce a la muerte. Esta etapa de la enfermedad está mediada por altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias, evento biológico conocido como “tormenta de citoquinas” (61) (62).

El CECMED autorizó el uso compasivo de jusvinza en un estudio exploratorio, que incluyó 12 pacientes con COVID-19 en estado crítico con SDRA y sometidos a ventilación mecánica. Los especialistas en sus informes médicos describieron que a partir de las 48 horas de tratamiento con jusvinza, los pacientes presentaron mejorías clínicas, gasométricas y radiológicas. Estos 12 pacientes fueron extubados y se recuperaron (63).

Los parámetros de laboratorio indicaron que los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con jusvinza, habían presentado linfopenia y una tendencia a la neutrofilia. Sin embargo, durante el trascurso del tratamiento, los niveles de linfocitos y neutrófilos alcanzaron sus valores normales. De igual forma, los marcadores asociados a la hiperinflamación como: proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y creatinina disminuyeron bajo la acción de jusvinza. Además, jusvinza redujo los niveles de la calprotectina (18), una proteína secretada por monocitos y neutrófilos durante los procesos inflamatorios (64). La reducción de la calprotectina se correlacionó significativamente con la disminución de los neutrófilos. La desregulación de la respuesta inmunitaria en los pacientes con COVID-19 se asocia con un aumento de la granzima B y la perforina (65) y una disminución del porcentaje de las Treg (66). Los pacientes tratados con jusvinza presentaron una disminución significativa de la granzima B y perforina, a las 96 horas de tratamiento, lo que coincidió con la disminución de las interleuquinas IL-6, IL-10 y el TNF- α . El porcentaje de las Treg aumentó después de 48 horas de tratamiento con jusvinza (18). El aumento de las Treg en los pacientes con COVID-19 es muy congruente con el mecanismo de acción de jusvinza en los pacientes con AR (13).

El conjunto de estos resultados y el perfil de seguridad de jusvinza permitieron que el CECMED concedie-

ra un “Autorizo de Uso de Emergencia” para el tratamiento de los pacientes críticos y graves con COVID-19 con dicho medicamento (17). Además, el Ministerio de Salud Pública de Cuba aprobó la inclusión de jusvinza en el protocolo nacional de tratamiento para estos pacientes (67).

Los estudios realizados en Cuba, durante la fase de extensión del uso de jusvinza a los hospitales que atendían a pacientes con COVID-19, corroboraron los resultados obtenidos durante el estudio exploratorio y demostraron que el tratamiento con jusvinza era capaz de reducir la hiperinflamación en dichos pacientes (68). Además corroboraron la seguridad del tratamiento con jusvinza y demostraron que éste evitaba que los pacientes en estadio moderado evolucionaran hacia las formas grave de la enfermedad (69). Estos resultados fundamentaron que el protocolo cubano para enfrentar la COVID-19 incluyera también el uso de jusvinza para el tratamiento de pacientes en estadio moderado con signos de hiperinflamación (67).

Por otra parte, los resultados de un estudio observacional y retrospectivo sobre los efectos terapéuticos de jusvinza en pacientes críticos con COVID-19, evidenciaron el efecto terapéutico de este fármaco. Este estudio observacional (70) tuvo como objetivo describir el desenlace clínico y las variaciones de varios biomarcadores de la inflamación en una cohorte de pacientes con COVID-19 en estado crítico, divididos en dos grupos: un grupo recibió jusvinza y el otro no. El estudio analizó 345 historias clínicas de las que se incluyeron 249. Los datos comprendieron las características demográficas, los signos vitales, parámetros de ventilación y biomarcadores de inflamación. El resultado de la supervivencia fue significativamente superior en el grupo que recibió jusvinza (90,4%) en comparación con el grupo no expuesto a dicha droga (39,5%). Además, en los pacientes tratados con jusvinza hubo una mejoría significativa en los parámetros de ventilación y una reducción significativa en los biomarcadores de inflamación y coagulación. Estos resultados confirmaron que jusvinza puede controlar la hiperinflamación en los pacientes con COVID-19 (71).

Conclusiones

Esta revisión abarca aspectos cruciales del medicamento jusvinza, desde el diseño bioinformático hasta su aplicación médica. El concepto terapéutico que jusvinza esboza es representativo del principio bioquímico relacionado con la estructura y función de las moléculas proteicas. El cambio de un aminoácido en una de las posiciones esenciales de contacto de un epítipo de células T de la HSP60 con la molécula HLA II dio lugar a un APL (principio activo de jusvinza) capaz de modificar la respuesta TH1/TH17 inducida por el epítipo original hacia una respuesta

de fenotipo regulador. Esto confirma la relevancia de un aminoácido en una secuencia peptídica en la regulación de la respuesta inmunitaria. Los resultados de la evaluación de jusvinza en varios modelos experimentales permitieron iniciar las investigaciones clínicas en AR y el posterior reposicionamiento para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que presentaran signos de hiperinflamación. Jusvinza tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores y no se ha asociado con la inducción de inmunosupresión en los pacientes. El mecanismo de acción de jusvinza constituye un enfoque terapéutico interesante para varias enfermedades caracterizadas por inflamación, como las EAI, la COVID-19, la aterosclerosis y la diabetes.

Fuentes de financiación

No se contó con fuentes de financiamiento para la realización de este artículo de actualización.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Prof. MARÍA DEL CARMEN DOMÍNGUEZ HORTA
Departamento de Investigaciones Biomédicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Habana, Cuba.
Correo electrónico: mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu

Referencias bibliográficas

- Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Darrasse-Jeze G, Hernández MV, Torres A, *et al.* An altered peptide ligand corresponding to a novel epitope from heat-shock protein 60 induces regulatory T cells and suppresses pathogenic response in an animal model of adjuvant induced arthritis. *Autoimmunity* 2011 Sep; 44 (6): 471-82.
- Rajaiah R, Moudgil KD. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009 Mar; 8 (5): 388-93.
- Tsan M, Baochong G. Cytokine function of heat shock proteins. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004 Abr; 286 (4): C739-44.
- Bielekova B, Martin R. Antigen-specific immunomodulation via altered peptide ligands. *J Mol Med* 2001 Oct; 79 (10): 552-65.
- Ben-David H, Venkata-Aruna B, Sela M, Mozes E. A dual altered peptide ligand inhibits myasthenia gravis associated responses by inducing phosphorylated extracellular-regulated kinase 1,2 that upregulates CD4+C-D25+Foxp3+ cells. *Scand J Immunol* 2007 Jun; 65 (6): 567-76.
- Myers LK, Tang B, Rosioniec EF, Stuart JM, Kang AH. An altered peptide ligand of type II collagen suppresses autoimmune arthritis. *Crit Rev Immunol* 2007; 27 (4): 345-56.
- Wakamatsu E, Matsumoto I, Yoshiga Y, Hayashi T, Goto D, Ito S, *et al.* Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. *Mod Rheumatol* 2009; 19 (4): 366-71.
- Katsara M, Deraos G, Tselios T, Matsoukas J, Friligou I, Apostolopoulos V, *et al.* Design of novel cyclic altered peptide ligands of myelin basic protein MBP83-99 that module immune responses in SJL/J mice. *J Med Chem* 2008 Jul; 51 (13): 3971-8.
- Li R, Li X, Li Z. Altered collagen II 263-272 peptide immunization induces inhibition of collagen-induced arthritis through a shift toward Th2-type response. *Tissue Antigens* 2009 Apr; 73 (4): 341-7.
- Candia M, Kratzera B, Pickl WF. On peptides and altered peptide ligands: from origin, mode of action and design to clinical application (immunotherapy). *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170 (4): 211-33.
- Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, Jager W, Prada D, *et al.* APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4+T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress Chaperones* 2016 Jul; 21 (4): 735-44.
- Lorenzo N, Altruda F, Silengo L, Domínguez MC. APL-1, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein, alone or combined with methotrexate attenuates murine collagen induced arthritis. *Clin Exp Med* 2017 May; 17 (2): 209-16.
- Domínguez MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G, Gonzalez LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an altered peptide ligand derived from heat-shock proteins 60 in Lewis rats. *Cell Stress Chaperones* 2020 Jan; 25 (1): 133-40.
- Prada D, Gómez J, Lorenzo N, Corrales O, López A, González E, *et al.* Phase I clinical trial with a novel altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60 for treatment of rheumatoid arthritis: safety, pharmacokinetics and preliminary therapeutic effects. *J Clin Trials* 2018 Feb; 8 (1): 339.
- Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM. CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019 Mar; 38 (3): 955-60.
- CECMED. Registro de Medicamentos y Registro Sanitario Temporal: (M23055L03C). Base de datos CECMED [Internet] 2023. Disponible en: <https://servicio.cecmecmed.cu/sicecmecmed/libroRegistroMedicamento/index> (fecha de acceso: 25 de junio de 2024).
- "CECMED. Autorización de Uso de Emergencia" (AUE) del producto jusvinza, a emplearse en el tratamiento de pacientes hospitalizados positivos a la COVID-19, que se encuentren graves o críticos y en los que exista sospecha o se identifique un estado de hiperinflamación (BIOL: 077-20/23-018-20B). Base de datos CECMED [Internet]. Junio 2020. Disponible en: <https://www.cecmecmed>.

- cu/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1 (fecha de acceso: 10 de noviembre de 2021).
18. Hernandez-Cedeño M, Venegas-Rodriguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sanchez R, Penton-Aria E, *et al.* CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones* 2021 May; 26 (3): 515-25.
 19. Bello-Rivero I, Crombet-Ramos T, Mesa-Pardillo C, Morera-Díaz Y, Mazorra-Herrera Z, Garcia-Rivera D, *et al.* BioHabana 2022: preventive and immunotherapeutic strategies against COVID-19 and cancer in Cuba. *J Interferon Cytokine Res* 2023 Dec; 43 (12): 571-80.
 20. Tong JC, Tan TW, Ranganathan S. Methods and protocols for prediction of immunogenic epitopes. *Brief Bioinform* 2007 Mar; 8 (2): 96-108.
 21. Knapp B, Giczi V, Ribarics R, Schreiner W. PeptX: using genetic algorithms to optimize peptides for MHC binding. *BMC Bioinformatics* 2011 Jun 17; 12: 241.
 22. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, *et al.* Design of a multi-epitope-based peptide vaccine against the E protein of human COVID-19: an immunoinformatics approach. *Biomed Res Int* 2020 May 11; 2020: 2683286.
 23. Singh H, Raghava GP. ProPred: Prediction of HLA-DR binding sites. *Bioinformatics* 2001 Dec; 17 (12): 1236-7.
 24. Lin HH, Zhang GI, Tongchusak S, Reinherz EL, Brusci V. Evaluation of MHC-II peptide binding prediction servers: applications for vaccine research. *BMC Bioinformatics* 2008 Dec; 9 (Suppl 12): S22.
 25. Raoufi E, Hemmati M, Eftekhari S, Khaksaran K, Mahmodi Z, Farajollahi MM, *et al.* Epitope prediction by novel immunoinformatics approach: a state-of-the-art review. *Int J Pept Res Ther* 2020; 26 (2): 1155-63.
 26. Yan S, Kotschenreuther K, Deng S, Kofler DM. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis: functions, development, regulation, and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci* 2022 Sep; 79 (10): 533.
 27. Scheinecker C, Göschl L, Bonelli M. Treg cells in health and autoimmune diseases: new insights from single cell analysis. *J Autoimmun* 2020 Jun; 110: 102376.
 28. Domínguez-Horta MC, Serrano-Díaz A, Hernández-Cedeño M, Martínez-Donato G, Guillén-Nieto G. A peptide derived from HSP60 reduces proinflammatory cytokines and soluble mediators: a therapeutic approach to inflammation. *Front Immunol* 2023 Apr; 14: 1162739.
 29. Hernández M, Rodríguez-Ulloa A, Ramos Y, González LJ, Serrano A, Zettl K, *et al.* Proteomic profile regulated by the immunomodulatory jusvinza drug in neutrophils isolated from rheumatoid arthritis patients. *Biomedicines* 2024 (en prensa).
 30. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014 Oct; 10 (10): 593-601.
 31. Mozzini C, Pagani M. Cardiovascular diseases: consider NETosis. *Curr Probl Cardiol* 2022 Oct; 47 (10): 100929.
 32. Xu X, Wu Y, Xu S, Yin Y, Ageno W, De Stefano V, *et al.* Clinical significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis. *Thromb J* 2022 Oct; 20 (1): 63.
 33. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology* 2005 Oct; 12 (3): 167-81.
 34. Zhao W, Wegmann KW, Trotter JL, Ueno K, Hickey WF. Identification of an N-terminally acetylated encephalolipogenic epitope in myelin proteolipid apoprotein for the Lewis rat. *J Immunol* 1994 Jul; 153 (2): 901-9.
 35. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008 May; 133 (5): 775-87.
 36. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, Hafler D, Klareskog L, Trollmo C. Isolation and functional characterization of regulatory CD25bright CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2003 Jan; 33 (1): 215-23.
 37. Kong JS, Jeong GH, Yoo SA. The use of animal models in rheumatoid arthritis research. *J Yeungnam Med Sci* 2023 Jan; 40 (1): 23-9.
 38. Luross JA, Williams NA. The genetic and immunopathological processes underlying collagen-induced arthritis. *Immunology* 2001 Aug; 103 (4): 407-16.
 39. Neurath MF, Hildner K, Becker C, Schalaak JF, Barbulescu K, Germann T, *et al.* Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1999 Jan; 115 (1): 42-55.
 40. Kooloos WM, de Jong DJ, Huizinga TWJ, Guchelaar HJ. Potential role of pharmacogenetics in anti-TNF treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Drug Discovery Today* 2007 Feb; 12 (3-4): 125-31.
 41. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007 Feb; 46 (2): 327-34.
 42. Benucci M, Li GF, Fossi F, Manfredi M, Del Rosso A. Drug-induced lupus after treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005 Feb; 11 (1): 47-9.
 43. Sarkar S, Fox DA. Targeting IL-17 and Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010 May; 36 (2): 345-66.
 44. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012 Oct; 11 (10): 763-76.
 45. Bakkens J. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease. *Cardiovasc Res* 2011 Jul; 91 (2): 279-88.
 46. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet* 2007 May; 8 (5): 353-67.
 47. Ackermann GE, Paw BH. Zebrafish: a genetic model for vertebrate organogenesis and human disorders. *Front Biosci* 2003 Sep; 8: d1227-53.
 48. Cho KH, Kim JE, Nam HS, Kang DJ, Na HJ. Anti-inflammatory activity of CIGB-258 against acute toxicity of carboxymethyllysine in paralyzed zebrafish via enhancement of high-density lipoproteins stability and functionality. *Int J Mol Sci* 2022 Sep; 23 (17): 10130.

49. Cho KH, Nam HS, Kim JE, Na HJ, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. CIGB-258 exerts potent anti-inflammatory activity against carboxymethyllysine induced acute inflammation in hyperlipidemic zebrafish via the protection of apolipoprotein A-I. *Int J Mol Sci* 2023 Apr; 24: 7044.
50. Cho KH, Kim JE, Kang DJ, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. Synergistic anti-inflammatory activity of apolipoprotein A-I and CIGB-258 in reconstituted high-density lipoproteins (rHDL) against acute toxicity of carboxymethyllysine in zebrafish and its embryo. *Pharmaceuticals* 2024 Jan; 17 (2): 165.
51. Cho KH, Bahuguna A, Lee Y, Lee SH, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. Synergistic anti-inflammatory activity of lipid-free apolipoprotein (apo) A-I and CIGB-258 in acute-phase zebrafish via stabilization of the apoA-I structure to enhance anti-glycation and antioxidant activities. *Int J Mol Sci* 2024 May; 25 (10): 5560.
52. CECMED. Phase I with CIGB-814 in rheumatoid arthritis patients: RPCEC00000238. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2017. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000238-En> (fecha de acceso: 16 de febrero de 2018).
53. Cabrales-Rico A, Ramos Y, Besada V, Domínguez MC, Lorenzo N, García O, *et al.* Development and validation of a bioanalytical method based on LC-MS/MS analysis for the quantitation of CIGB-814 peptide in human plasma from patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal* 2017 Sep; 143: 130-40.
54. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis *Nature* 2003 May 15; 423 (6937): 356-61.
55. Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol* 2010 Aug; 11 (8): 674-80.
56. Sundrud MS, Grill SM, Ni D, Nagata K, Alkan SS, Subramaniam A, *et al.* Genetic reprogramming of primary human T cells reveals functional plasticity in Th cell differentiation. *J Immunol* 2003 Oct; 171 (7): 3542-9.
57. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int* 2013 Jun; 110 (27-28): 477-84.
58. CECMED. ESAR-814 Study: RPCEC00000230. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2017. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000230-En> (fecha de acceso: 20 de mayo de 2021).
59. CECMED. Jusvinza in rheumatoid arthritis: RPCEC00000404. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2022. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000404-En> (fecha de acceso: 20 de abril de 2023).
60. CECMED. CIGB-258 en COVID-19: RPCEC00000313. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2020. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000313-Sp> (fecha de acceso: 13 de agosto de 2021).
61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb; 395 (10223): 497-506.
62. Amigues I, Pearlman AH, Patel A, Reid P, Robinson PC, Sinha R, *et al.* Coronavirus disease 2019: investigational therapies in the prevention and treatment of hyperinflammation. *Expert Rev Clin Immunol* 2020 Dec; 16 (12): 1185-204.
63. Venegas-Rodríguez R, Santana-Sánchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, *et al.* CIGB-258, péptido inmodulador para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19. *Rev Cub Med Mil* 2020 Dic; 49 (4): e0200926.
64. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol* 2018 Jun; 9: 1298.
65. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 May; 17 (5): 533-5.
66. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 May; 17 (5): 541-3.
67. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. Biblioteca Médica Nacional. Bibliodir [Internet]. Agosto 2020. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf> (fecha de acceso: 30 de octubre 2021).
68. Domínguez-Horta MC, Venegas-Rodríguez R, Guillén-Nieto G, Martínez-Donato G, Hernández-Cedeño M, Bequet-Romero M, *et al.* CIGB-258, péptido inhibidor de la hiperinflamación en pacientes con COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [internet]* 2022; 12(1): e1072. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062022000100028&lng=es&nrm=iso (fecha de acceso: 25 de junio de 2024).
69. Baldomero JE, Del Río A, del Rosario L, Venegas R, Hernández M, Serrano A, *et al.* Early treatment with a peptide derived from the human heat-shock 60 protein avoids progression to severe stages of COVID-19. *J Biotechnol Biomed* 2021 Dec; 4 (4): 196-210.
70. CECMED. Estudio retrospectivo observacional de la administración de jusvinza, para el manejo de la COVID-19 en el Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”: RPCEC00000394. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2021. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000394-En> (fecha de acceso: 15 de diciembre de 2022).
71. Venegas-Rodríguez R, Serrano-Díaz A, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Hernández-Cedeño M, Rittoles Navarro A, *et al.* Jusvinza. An anti-inflammatory drug derived from the human heat-shock protein 60, for critically ill COVID-19 patients. An observational study. *PLoS ONE* 2023 Feb; 18 (2): e0281111.

Recibido: 28 de junio de 2024

Aceptado: 1 de noviembre de 2024

Un caso inusual de equinococosis quística hepática, multiquística y gigante en una niña de tres años

► Elena Concepción Visciarelli^{1a*}, María Paula Arrechea^{2b}, Julián Arévalo^{3b}, Norma Esther Basabe^{4a}, Leandro Damián Lucchi^{5a}, Viviana Rosa Randazzo^{1a}

¹ Bioquímica. Dra. en Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Parasitología.

² Médica.

³ Médico.

⁴ Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Parasitología.

⁵ Bioquímico. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Parasitología.

^a Cátedra de Parasitología Clínica. Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

^b Hospital Interzonal General de Agudos Dr. José Penna. Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

Lugar donde se realizó el trabajo: Cátedra de Parasitología Clínica. Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur, San Juan 670. (8000) Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Resumen

La equinococosis quística (EQ) se produce por la infección del estado larval de *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.) en cuyo ciclo de transmisión intervienen perros, ganado y el hombre. La taxonomía de *E. granulosus* s.l. incluye varias especies/genotipos. Se presenta el caso de una niña de tres años de edad que presentó síntomas gastrointestinales. La ecografía y tomografía revelaron nueve quistes hidatídicos, uno de gran tamaño y líquido intraperitoneal. Se decidió tratamiento con albendazol y conducta quirúrgica. Los análisis microscópicos e histológicos del material quirúrgico confirmaron la etiología parasitaria y por medición de ganchos rostelares se determinó que el agente etiológico pertenecería al grupo *E. granulosus sensu stricto*. Fue dada de alta con pautas de alarma, seguimiento por riesgo de secundarismo y las secuelas de haber perdido gran parte del parénquima hepático y la vesícula biliar. Este caso muestra la gravedad con la que puede presentarse la EQ pediátrica.

Palabras clave: Equinococosis quística; *Echinococcus granulosus*; Pediatría; Quiste hidatídico; Hidatidosis

An unusual case of echinococcosis multicystic and giant hepatic cystic in a three-year-old girl

Abstract

Cystic echinococcosis (CE) is caused by infection of the larval stage of *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.), in whose transmission cycle dogs, cattle and humans are involved. The taxonomy of *E. granulosus* s.l. includes several species/genotypes. The case of a three-year-old female patient who presented gastrointestinal symptoms is described here. Ultrasound and tomography revealed nine hydatid cysts, one of which was large, and intraperitoneal fluid. Treatment with albendazole and surgical management was decided upon. Microscopic and histological analyses of the surgical material confirmed the parasitic etiology and by measuring rostellar hooks it was determined that the etiological agent might belong to the *E. granulosus sensu stricto* group. She was discharged with warning guidelines and follow-up due to the risk of secondary disease and the sequelae of having lost a large part of the liver parenchyma and gallbladder. This case shows the severity with which pediatric CE can occur.

Keywords: Cystic echinococcosis; *Echinococcus granulosus*; Pediatrics; Giant hydatid cyst; Hydatidosis

Um caso incomum de equinococose cística hepática multicística gigante em uma menina de três anos

Resumo

A equinococose cística (EC) é causada pela infecção da fase larval do *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.), cujo ciclo de transmissão envolve cães, gado e humanos. A taxonomia de *E. granulosus* s.l. inclui diversas espécies/genótipos. É apresentado o caso de uma paciente do sexo feminino, de três anos de idade, que apresentou sintomas gastrointestinais. A ultrassonografia e a tomografia revelaram nove cistos hidáticos, um deles de tamanho grande, e líquido intraperitoneal. Foi decidido o tratamento com albendazol e cirurgia. As análises microscópicas e histológicas do material cirúrgico confirmaram a etiologia parasitária e através da mensuração dos ganchos rostelares se determinou que o agente etiológico pertenceria ao grupo *E. granulosus sensu stricto*. Teve alta com orientações de alarme, acompanhamento devido ao risco de complicações secundárias e às consequências de ter perdido grande parte do parênquima hepático e da vesícula biliar. Este caso mostra a gravidade com que a EC pediátrica pode ocorrer.

Palavras-chave: Equinococose cística; *Echinococcus granulosus*; Pediatria; Cisto hidático; Hidatidose

Introducción

La equinococosis quística (EQ), nombre recomendado para reemplazar la denominación de hidatidosis (1) (2), es una zoonosis parasitaria grave de gran impacto en salud pública. Se produce por la infección del estado larval de *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.) en cuyo ciclo de transmisión intervienen los cánidos (principalmente los perros) como hospedadores definitivos y los animales herbívoros y omnívoros (ovinos, bovinos, caprinos, porcinos, entre otros). Los perros se infestan al ingerir vísceras crudas que tengan quistes hidatídicos y en el intestino del perro se desarrollan las formas adultas de *E. granulosus* s.l. Los perros parasitados eliminan huevos del parásito con sus heces que son infestantes para los hospedadores intermediarios. Los seres humanos participan como hospedadores intermediarios accidentales al ingerir huevos de *E. granulosus* s.l. directamente por contacto con perros parasitados o por el consumo de agua, verduras u otros, contaminados con deposiciones de los hospedadores definitivos. Cuando los huevos de *E. granulosus* s.l. son ingeridos por los hospedadores intermediarios, incluido el hombre, llegan al estómago y se produce la activación de la oncósfera que pasa al intestino delgado. Luego, a través de las microvellosidades intestinales, el embrión hexacanto gana los sistemas linfático y venoso para llegar a diferentes órganos, principalmente hígado y pulmón y comienza a desarrollarse la forma larval, metacestode o quiste hidatídico, que es típicamente unilocular y que produce líquido en su interior, por lo que irá aumentando de volumen (3).

El ciclo de transmisión se relaciona principalmente con la cría de ovejas, pero también con otros animales de campo y se asocia a la presencia de uno o más perros

y a la costumbre de alimentarlos con vísceras infectadas crudas, lo que genera condiciones ideales para sostener el ciclo de la enfermedad (4). Los quistes suelen aumentar de diámetro a un ritmo de uno a cinco centímetros por año, pero las tasas de crecimiento de los quistes y la evolución temporal son muy variables, ya que dependerán del potencial evolutivo del embrión hexacanto, del tejido en el que se aloja, de la edad y de la especie del hospedador (5). En el interior del quiste ocurre la reproducción asexual que genera parásitos en estado embrionario, los protoescólex, que conforman la “arenilla hidatídica” (3) y que son infectivos para los perros en el ciclo de transmisión. Los protoescólex son capaces de producir EQ secundaria, que es la aparición de nuevos quistes si el líquido hidatídico se derrama en el hospedador intermediario, ya sea espontáneamente por un accidente traumático o por el tratamiento quirúrgico (1).

La taxonomía de *E. granulosus* s.l. incluye *Echinococcus granulosus sensu stricto* (s.s.): genotipos G1/G3 y variantes relacionadas: *Echinococcus equinus* (G4), *Echinococcus ortleppi* (G5) y el grupo de los genotipos G6/7/8/10. Estas cepas/genotipos se diferencian por su morfología, bioquímica, hospedadores, distribución geográfica y la capacidad de infectar al ser humano (6).

El caso de EQ que se presenta forma parte de los resultados de un Proyecto de Grupo de Investigación de la Universidad Nacional del Sur (PGI-UNS) evaluado y aprobado por la UNS: “Estudio de hidatidosis/equinococosis en sus aspectos biológicos, epidemiológicos y de salud humana en el Partido de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires” (Código 24/B312). El proyecto fue aprobado por los comités de Ética e Investigación hospitalarios.

Caso clínico

Se presenta un caso pediátrico de EQ complicada, con múltiples quistes en hígado, en una paciente de tres años de edad habitante de una localidad urbana del sudoeste bonaerense que presentó fiebre, síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas y vómitos y una masa palpable en epigastrio con hepatomegalia. Se indicó ecografía abdominal que mostró numerosos quistes hidatídicos en ambos lóbulos hepáticos y líquido en fondo de saco y pelvis menor que se interpretó como posible rotura de un quiste y siembra hidatídica peritoneal. La radiografía de tórax fue normal. La paciente fue derivada al servicio de pediatría del Hospital Interzonal General de Agudos (H.I.G.A.) "Dr. José Penna" de Bahía Blanca. Se realizó una tomografía axial computada (TAC) *multislices* de abdomen y pelvis que reveló nueve quistes hidatídicos de diversos tamaños en el parénquima hepático (Fig. 1). El mayor midió 88 x 76 x 63 mm, ocupaba aproximadamente el 50% del diámetro del lóbulo hepático izquierdo y se clasificó como de tipo II (CE3): hialino, anecoico, con membrana laminar «desprendida» o «plegada», signo de la serpiente, quistes transicionales, generalmente fértiles (7) (Fig. 1 C y D). El quiste menor midió 18 x 16 x 15 mm y éste y el resto de los quistes se correspondieron con el tipo I

(CE1): hialino, contenido líquido, anecoico, con membrana laminar visible, con o sin signo del nevado. Estos quistes son activos, generalmente fértiles y contienen protoescólex viables (7). Se inició tratamiento con albendazol y se realizó la cirugía una semana posterior a su ingreso al hospital con un diagnóstico preoperatorio de EQ hepática gigante. Se aplicó laparotomía exploradora con segmentectomía hepática izquierda, periquistectomía radical derecha, lobectomía hepática derecha y colecistectomía retrógrada.

El material quirúrgico extraído fue enviado a los laboratorios de Patología y de Análisis Bioquímicos del hospital y se confirmó parasitológicamente la etiología de EQ. El líquido de uno de los quistes fue turbio y se correspondió con una larva infectada. Los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina revelaron la presencia de las capas típicas de un quiste hidatídico, de adentro hacia afuera, germinal, laminar y adventicia y los protoescólex de *E. granulosus s.l.* (Fig. 2A). Parte del material quirúrgico, previa firma del consentimiento informado, fue derivado a la cátedra de Parasitología Clínica de la Universidad Nacional del Sur, donde se observaron con el microscopio óptico las formas parasitarias del metacestode de *E. granulosus s.l.* (Fig. 2B). Se determinó por medición de ganchos rostellares que el agente etiológico pertenecería al grupo taxonómico *E. granulosus s.s.* (8).

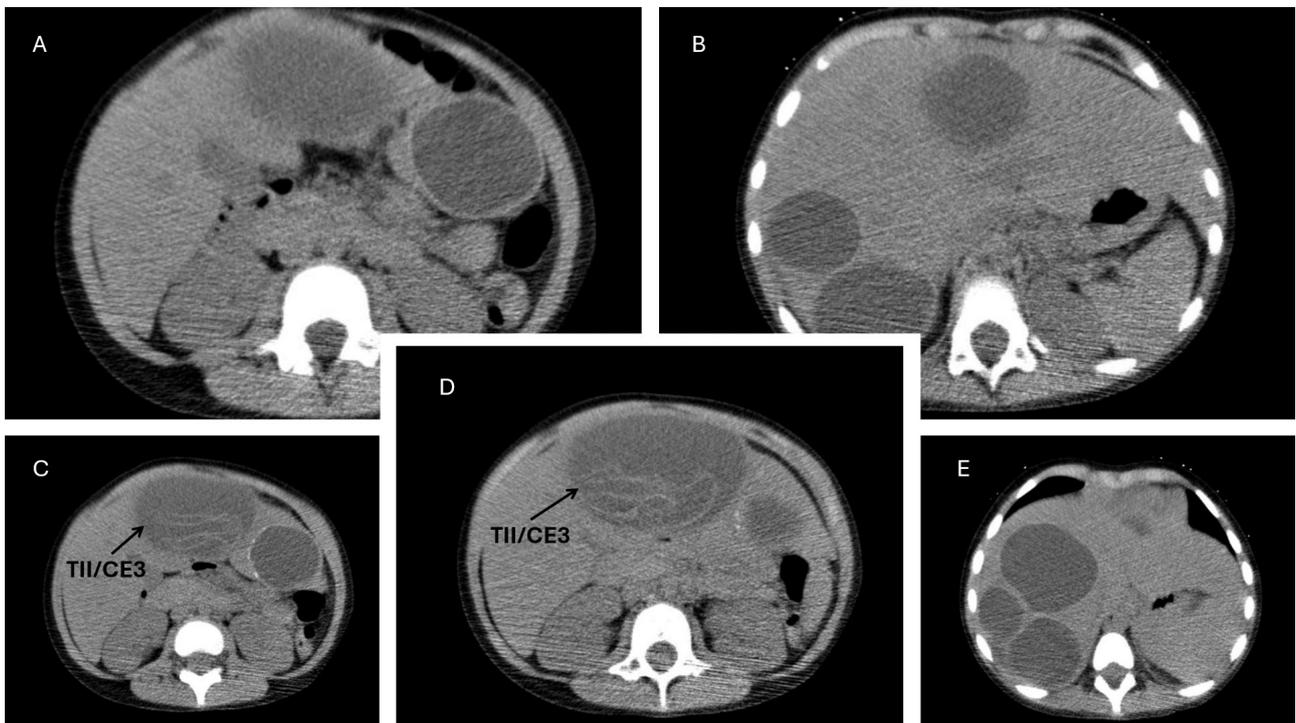


Figura 1. A-E: Imágenes de TAC abdominal que muestra varias formaciones quísticas hepáticas compatibles con EQ. En C y D se observa el quiste de mayor tamaño con membrana desprendida tipo II (CE 3): TII/CE3. El resto se corresponden con el tipo I (CE1).

TAC: tomografía axial computarizada. EQ: Equinococosis quística

La paciente evolucionó satisfactoriamente, recibió tratamiento antibiótico por cursar fiebre después de retirar el drenaje y los puntos de la herida quirúrgica y siguió en tratamiento con albendazol posquirugía. Fue dada de alta 29 días posteriores a su ingreso al hospital con pautas de alarma y seguimiento por riesgo de secundarismo.

Dentro de los datos epidemiológicos se destacó que si bien la niña vivía en zona urbana tenía contacto en su domicilio con perros que se trasladaban periódicamente con un familiar al campo y desde la zona rural a la ciudad. En el campo donde trabajaba el familiar se criaban animales, se realizaban faenas y se alimentaba a los perros con vísceras crudas. La familia de la niña fue estudiada por imágenes para descartar la presencia de EQ.

Materiales y Métodos

En el laboratorio de Parasitología Clínica de la UNS, el material quirúrgico remitido fue observado en preparación húmeda en un microscopio Leica DM500 (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Alemania) y se tomaron

fotografías con la cámara Leica ICC50. El líquido hidatídico fue centrifugado a 3000 r.p.m. durante 5 minutos. El sedimento obtenido fue analizado por observación directa, entre porta y cubreobjetos, en el microscopio óptico con 400X donde se visualizaron los protoescólex y los ganchos típicos de *E. granulosus s.l.* (Fig. 2, B1 y B2).

Para el estudio de ganchos rostellares, la variable considerada fue el largo total de ganchos grandes (LTG) (Fig. 2, B2). Se midieron 15 LTG en el microscopio óptico con el *software* Leica LAS EZ (v3.2.1). El valor promedio fue $21,2 \mu\text{m} \pm 1,9 \mu\text{m}$. Se aplicó el punto de corte validado $\text{LTG}=26,5 \mu\text{m}$ (8). Las medidas menores se corresponden con *E. granulosus s.s.* y las mayores con otras especies de *E. granulosus s.l.* (8). El material se preservó para realizar los estudios moleculares que permitirán confirmar la identificación del genotipo.

Discusión y Conclusiones

Varios estudios mostraron la relación entre EQ y factores de riesgo como vivir en el campo, principalmente

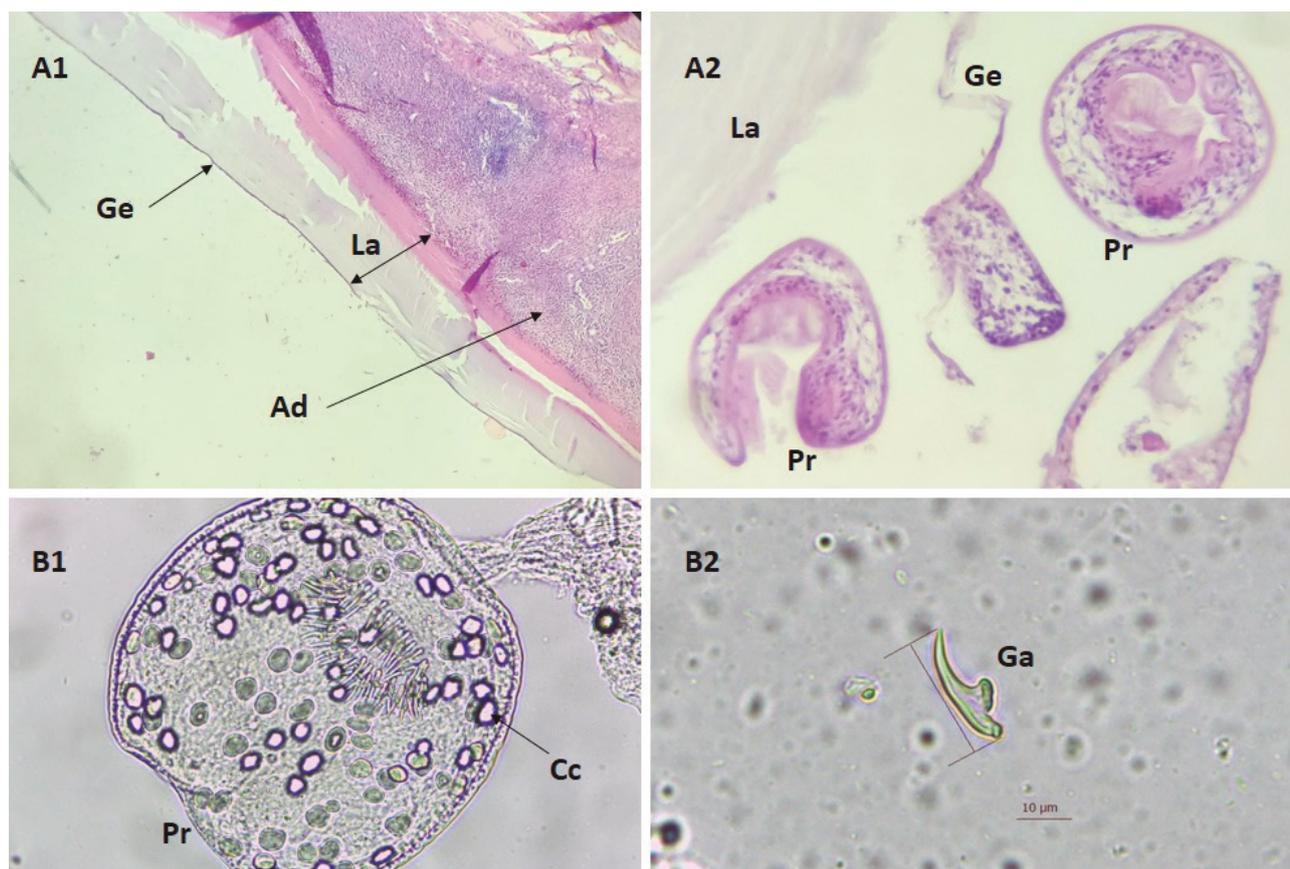


Figura 2. Observación de formas parasitarias del metacestode de *E. granulosus s.l.* en el microscopio óptico 400X. A) Cortes histológicos del quiste y B) Líquido hidatídico. En A1 se destacan: capas típicas del quiste hidatídico: germinal (Ge), laminar (La) y adventicia (Ad); en A2 se observan: protoescólex (Pr), Ge y La. En B1 se observa un protoescólex invaginado (Pr) con corpúsculos calcáreos (Cc) indicativos de vitalidad y en B2 un gancho de *E. granulosus s.l.* (Ga) con esquema de medición del mismo.

durante los primeros años de vida, realizar tareas rurales y la tenencia y contacto estrecho con perros alimentados con vísceras crudas (9). Existen diversas causas que permiten que la equinococosis quística se manifieste tanto en las ciudades como en la periferia (10) (11); en este caso, si bien la paciente vivía en área urbana, tenía contacto en su domicilio con perros que participaban del trabajo rural y que eran mantenidos con las condiciones alimenticias propicias para que el parásito se desarrolle. Este nexo epidemiológico se interpretó como el principal factor de riesgo de adquirir EQ en este caso. El domicilio urbano de la niña y su familia se ubicó al sur de la provincia de Buenos Aires, en la zona considerada de máxima endemicidad con respecto a la zona norte de la provincia que está calificada como de endemicidad mínima (12).

El agente etiológico determinado por medición de ganchos rostellares, *E. granulosus* s.s., parasita ovinos, bovinos, caprinos, caninos y humanos y representa la mayor parte de la carga global de EQ en América del Sur y en todo el mundo, ya que es responsable del 80% de los casos de EQ, seguido de *E. canadensis* (G6 y G7) (13). La correcta identificación de los genotipos presentes en una zona geográfica se logra por métodos moleculares, pero la medición de ganchos rostellares es una alternativa simple y económica para estudios epidemiológicos, que permite diferenciar los aislamientos de *E. granulosus* s.s. de las otras especies de *E. granulosus* s.l. Es muy importante conocer las especies/genotipos circulantes de *Echinococcus* para adecuar los programas locales de control y prevención de la equinococosis quística según cada situación epidemiológica molecular.

La paciente presentó nueve quistes hidatídicos hepáticos de diversos tamaños y se ha demostrado que las larvas crecen a un ritmo promedio variable. En este caso, si se considera el quiste de mayor tamaño (88 x 76 x 63 mm), que la niña pudo haber ingerido el elemento infestante entre los 8 y 12 meses de edad y que fue diagnosticada a la edad de 3 años y 8 meses, podría estimarse que la tasa de crecimiento de esa larva fue de 2,6 a 3,3 cm por año.

Los casos pediátricos indican transmisión en el pasado cercano y por lo tanto se infiere que en la zona de residencia existen las condiciones de mantenimiento del ciclo de transmisión, un dato epidemiológicamente importante para implementar o profundizar medidas de prevención, por lo que fue indicado evaluar a todos los convivientes para descartar la parasitosis y realizar actividades de prevención de EQ en el núcleo familiar (14). La EQ pediátrica produce gran impacto en la familia y en el sistema de salud y refuerza lo imprescindible que es llevar a cabo tareas de educación sanitaria en la comunidad, implementar programas de control de esta zoonosis y sumar esfuerzos para el desarrollo de mejores opciones terapéuticas. Este caso muestra la gravedad con la que se puede manifestar la EQ en pacientes pediátricos. Se presentó

como una EQ hepática complicada, multiquística, con un quiste gigante y con riesgo de EQ secundaria en una paciente que a tan corta edad requirió tratamiento por cirugía convencional, transitó varios días de internación, incluidas 48 h en terapia intensiva y le dejó las secuelas de haber perdido gran parte de su masa hepática y la vesícula biliar, sumado a la necesidad de realizar controles durante mucho tiempo. Este caso nos enfrenta a la inquietud de que esta parasitosis ocurra a pesar de ser prevenible y muestra sus posibles consecuencias desastrosas.

Fuentes de financiación

Secretaría General de Ciencia y Tecnología. Universidad Nacional del Sur (SECyT), Bahía Blanca, Argentina, a través del Proyecto de Grupo de Investigación (PGL) evaluado y aprobado: "Estudio de hidatidosis/equinococosis en sus aspectos biológicos, epidemiológicos y de salud humana en el Partido de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires" (Código 24/B312).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. ELENA CONCEPCIÓN VISCIARELLI
Cátedra de Parasitología Clínica. Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico:
dra.elenavisciarelli@gmail.com
evisciar@criba.edu.ar

Referencias bibliográficas

1. Vuitton DA, McManus DP, Rogan MT, Romig T, Gottstein B, Naidich A, *et al.* World Association of Echinococcosis. International consensus on terminology to be used in the field of echinococcoses. *Parasite* 2020; 27: 41.
2. Naidich A, Elissondo MC, Vizcaychipsi K, Sienra G, Ali V, Gavidia CM, *et al.* Consenso internacional sobre nomenclatura en equinococosis: traducción y adaptación al español. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2024; 41 (2): 185-202.
3. Thompson RC. Biology and systematics of *Echinococcus*. *Adv Parasitol* 2017; 95: 65-109.
4. Schantz PM. Hydatidosis: scope of the problem and prospects of its control. *Bol Oficina Sanit Panam* 1972; 73 (3): 187-97.
5. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol* 1999; 30 (2): 228-31.
6. Lymbery AJ, Jenkins EJ, Schurer JM, Thompson RC. *Echinococcus canadensis*, *E. borealis*, and *E. intermedius*: what's in a name? *Trends Parasitol* 2015; 31 (1): 23-9.

7. World Health Organization (WHO). Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Tropica* 2003; 85 (2): 253-61.
8. Soriano SV, Pierangeli NB, Pianciola LA, Mazzeo M, Lazzarini LE, Debiaggi MF, *et al.* The optimum cut-off value to differentiate *Echinococcus granulosus sensu stricto* from other species of *E. granulosus sensu lato* using larval rostellar hook morphometry. *J Helminthol* 2015; 89 (1): 1-8.
9. Larrieu EJ, Costa MT, del Carpio M, Moguillansky S, Bianchi G, Yadon ZE. A case-control study of the risk factors for cystic echinococcosis among the children of Rio Negro province, Argentina. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96 (1): 43-52.
10. Dopchiz MC, Elissondo MC, Andresiuk MV, Maiorini E, Gutierrez AM, Muzulin PM, *et al.* Pediatric hydatidosis in the south-east region of the Buenos Aires province, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 105-11.
11. Dopchiz MC, Albani C, Riva E, Elissondo MC, Lavallén CM, Denegri GM. Epidemiology and approach treatment of human cystic echinococcosis: case series. *Rev Ibero Latinoam Parasitol* 2011; 70: 74-84.
12. Denegri G. El concepto de potencialidad del fenómeno parasitario y su aplicación al estudio de las relaciones parásito-hospedador: un análisis epistemológico. *Natura Neotropicalis* 2002; 33: 65-9.
13. Cucher MA, Macchiaroli N, Baldi G, Camicia F, Prada L, Maldonado L, *et al.* Cystic echinococcosis in South America: systematic review of species and genotypes of *Echinococcus granulosus sensu lato* in humans and natural domestic hosts. *Trop Med Int Health* 2016; 21 (2): 166-75.
14. Ministerio de Salud de la República Argentina. Guías para el equipo de Salud. Enfermedades infecciosas: Hidatidosis. Buenos Aires; 2012.

Recibido: 27 de agosto de 2024
Aceptado: 29 de octubre de 2024

Ceruloplasmina humana: una proteína multifuncional

► María Fernanda Bustos¹, Viviana Mónica Yapur^{2*}

¹ Bioquímica. Docente autorizado. (ORCID: 0009-0000-2135-819X)

² Bioquímica. Docente autorizado. (ORCID: 0009-0005-7258-808X)

Área Gastroenterología y Enzimología Clínica, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires C1120AAF, Argentina.

* Autora para correspondencia

Resumen

La ceruloplasmina (CP) es una metaloproteína con actividad enzimática que presenta la capacidad de transportar el 95% del cobre plasmático. Además, participa del metabolismo del hierro. Su función ferroxidasa posibilita la inactivación de los radicales libres y otros marcadores de estrés oxidativo. Se la considera un biomarcador emergente de procesos inflamatorios, por lo tanto los niveles elevados de CP sérica se asocian con síndrome coronario agudo y enfermedades neoplásicas. El conocimiento de su estructura molecular permitió distinguir diferentes sitios de unión a ligandos. Éstos se hallan relacionados a la multiplicidad de funciones que puede ejercer de acuerdo al contexto biológico en el que se encuentre, por lo cual recibe el nombre de proteína multifuncional. En el caso particular de ausencia o deficiencia genética de la CP se observó depósito de hierro en tejido cerebral, hepático, pancreático, etc. Con respecto a su utilidad terapéutica se ha propuesto como molécula blanco en distintos tipos de cánceres.

Palabras clave: Ceruloplasmina humana; Proteínas multifuncionales; Reactantes de fase aguda; Ferroxidasa; Multicobre-oxidasa

Human ceruloplasmin: a multifunctional protein

Abstract

Ceruloplasmin (CP) is a metalloprotein with enzymatic activity, capable of transporting 95% of plasma copper. It is also involved in iron metabolism. Its ferroxidase function enables the inactivation of free radicals and other markers of oxidative stress, and it is considered an emerging biomarker of inflammatory processes. Thus, elevated serum PC levels are associated with acute coronary syndrome and neoplastic diseases. Knowledge of its molecular structure has made it possible to distinguish different ligand binding sites. These are related to the multiplicity of functions it can exert according to the biological context in which it is present, which is why it is called moonlighting protein. In the particular case of absence or genetic deficiency of CP, iron deposition was observed in the brain, liver, pancreatic tissue, etc. Regarding its therapeutic usefulness, it has been proposed as a target molecule in different types of cancers.

Keywords: Human ceruloplasmin; Moonlighting protein; Acute phase reactant; Ferroxidase; Multicopper oxidase

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Ceruloplasmina humana: una proteína multifuncional

Resumo

A ceruloplasmina (CP) é uma metaloproteína com atividade enzimática, que tem a capacidade de transportar 95% do cobre plasmático. Também está envolvida no metabolismo do ferro. A sua função ferroxidase permite a inativação de radicais livres e de outros marcadores de estresse oxidativo. É considerado um biomarcador emergente de processos inflamatórios. Assim, os níveis elevados de CP sérica estão associados à síndrome coronariana aguda e à doenças neoplásicas. O conhecimento da sua estrutura molecular permitiu distinguir diferentes locais de ligação dos ligandos. Eles estão relacionados com a multiplicidade de funções que pode exercer de acordo com o contexto biológico no qual se encontra. Por esse motivo, recebe o nome de proteína multifuncional. No caso particular da ausência ou deficiência genética da CP, foram observados depósitos de ferro em tecido cerebral, hepático, pancreático, etc. No que se refere à sua utilidade terapêutica, foi proposta como molécula alvo em diferentes tipos de câncer.

Palavras-chave: Ceruloplasmina humana; Proteínas multifuncionais; Reagentes de fase aguda; Ferroxidase; Multicobre oxidase

Introducción

La ceruloplasmina (CP) se describió hace casi 78 años; se encarga de transportar el 95% del cobre en el plasma sanguíneo y se aisló por primera vez en 1948 a partir de la fracción alfa-2-globulina sérica; se la reconoció como reactante de fase aguda y se le adjudicó su participación en la respuesta inflamatoria. Es una proteína que cataliza diferentes reacciones químicas. Se la ha identificado como una de las “proteínas azules” debido a que en su estructura molecular contiene seis iones cobre y presenta considerable homología de aminoácidos y similar cadena polipeptídica con la estructura denominada “cupredoxina”. En consecuencia, se la clasificó dentro de la familia de las multicobre oxidasas. Se ha visto que es primordial en el metabolismo del hierro, ya que puede actuar como oxidasa en la membrana del macrófago del sistema reticuloendotelial. El descubrimiento de su actividad peroxidasa le adjudicó la característica de multifuncionalidad que ha sido objeto de varios trabajos de revisión (1) (2) (3).

En el presente artículo se abordarán algunos aspectos inherentes a su estructura molecular y a la relación de ésta como factor determinante de sus múltiples funciones. Además, se hará referencia a su participación en el metabolismo de iones y al concepto de multifuncionalidad. Luego se presentarán algunas consideraciones sobre la importancia de la determinación de CP en diferentes condiciones clínicas que podrían ser de gran utilidad en el seguimiento, pronóstico y evolución de individuos con o sin patología.

¿Qué se entiende por proteínas multifuncionales?

Las proteínas multifuncionales se definieron a finales del siglo XX. El término multifuncional se debe a Constance Jeffery, una bióloga estructural de la Univer-

sidad de Chicago y pionera en el campo de estudio de estas proteínas, quien lo ha difundido ampliamente y se refiere a la capacidad que presentan ciertas proteínas de realizar diferentes funciones bioquímicas o biofísicas según el medio biológico en el que se encuentren. Se han utilizado varios términos en la literatura para describir el fenómeno por el cual la misma proteína realiza dos o más funciones en el organismo (pleiotropía, proteínas multidominio, promiscuidad, proteínas multipropósito, etc.). Sin embargo, no han contribuido a la correcta definición de “proteína multifuncional” debido a que no existe consenso para su utilización porque el advenimiento de nuevos conocimientos la ha modificado sucesivamente (4).

En la actualidad, el concepto de multifuncionalidad adquiere importancia a partir de los recientes hallazgos acerca del proteoma humano. Su identificación y conocimiento ha sido necesario para tratar de comprender a los sistemas biológicos involucrados en los procesos de salud y enfermedad. Se ha demostrado que contribuyen a su complejidad y robustez. También participan en la evolución de los organismos vivos porque pueden incrementar la capacidad funcional de un número limitado de genes o coordinar la comunicación entre vías metabólicas complejas de acuerdo con el tamaño del genoma. Por lo cual, la CP constituye un ejemplo de este tipo de proteínas ya que se sobrepuso al concepto paradigmático de que a partir de un gen se obtiene una única estructura molecular proteica con una función específica (5).

Ceruloplasmina

Estructura molecular

La CP se encuentra formada por una cadena de 1046 restos de aminoácidos con un contenido de 7%

a 8% de hidratos de carbono cuyo PM es de 132 kDa. Se halla codificada en 20 exones que abarcan 65 kb de ADN ubicados en el cromosoma 3q23-q24. El estudio de su estructura molecular por la técnica experimental de cristalografía por rayos X reveló que se encuentra formada por seis dominios constituidos por seis átomos de Cu, estrechamente unidos y dispuestos espacialmente de manera triangular. Se ha estudiado que tanto el Cu como el Fe son elementos que se hallan íntimamente relacionados a la molécula y a la función de la CP (6).

La conservación de la homología interna de la cadena polipeptídica constituye una de las características más relevantes de la estructura de la CP. Se encuentra formada por tres dominios homólogos a la cupredoxina, cada uno de ellos constituido por dos partes estructuralmente diferentes. Por lo tanto, la CP se halla integrada por seis dominios, los cuales se componen de tres tipos de iones Cu de acuerdo a sus características espectrofotométricas: el tipo I (T1Cu) con absorción a 610 nm (cobre azul); el tipo II Cu²⁺ (T2Cu) y el tipo III Cu²⁺ (T3Cu) (Fig. 1). Este último, junto a los T2Cu no sólo participan en la actividad de la enzima, sino que también tienen la función de estabilizar a la estructura espacial mediante la formación de un *cluster* trinuclear (7) (Fig. 2).

Los iones Cu se incorporan a la proteína durante el proceso de biosíntesis en el hígado (9), que constituye la principal fuente de producción de CP. Además, se

produce en otros órganos como los plexos coroideos del encéfalo, las glándulas mamarias, la placenta y el riñón (10). Asimismo, los monocitos y los macrófagos la liberan a la circulación durante los procesos inflamatorios (11).

En la circulación sanguínea, se ha demostrado que los iones Cu se pueden encontrar unidos fuerte o débilmente a la CP. Los primeros no son fácilmente liberados de su estructura y, para que esto suceda, existen dos posibilidades: en una se ha de producir la interacción de la CP con otra proteína y en la otra, con la superficie celular. Para los segundos tipos de unión, que son lábiles, se han identificado sitios de unión específicos, distintos de aquellos donde la unión es fuerte y pueden ser desplazados por otros iones como el Fe, el Co y el Ni (12).

Se han descrito dos isoformas de CP producidas por *splicing* alternativo; una de ellas es secretada por el hígado y la otra es la que permanece unida a la membrana celular. En general, se ha visto que las especies extrahepáticas de la CP se encuentran unidas a la membrana celular a través del anclaje mediado por el grupo glicosilfosfatidilinositol (GPI), como se ha descrito en el cerebro de mamíferos (13). Este tipo de unión también se expresa en el tejido hepático y en células inmunes, anclada a la membrana celular (14).

Se ha demostrado que la CP humana es susceptible a la proteólisis por medio de enzimas proteolíticas como



Figura 1. Esquema de la distribución de los átomos de Cu en la ceruloplasmina en los seis dominios que conforman su estructura

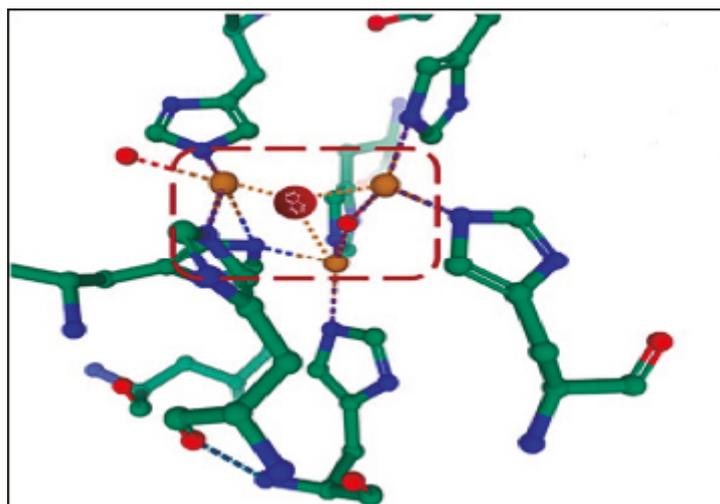


Figura 2. Los átomos de Cu (representados como círculos de color marrón) dentro de la estructura molecular de la ceruloplasmina, son capaces de tomar un electrón simple del sustrato, transportarlo al grupo trinuclear (recuadro en líneas punteadas rojas) y usarlo para formar una molécula de agua. El sitio de unión al sustrato se representa como  (8)

la trombina, *in vitro* durante la purificación o *in vivo* en los focos inflamatorios. En este sentido, se ha probado el rol protector de la CP en la artritis reumatoidea, ya que la trombina inhibe sus funciones anti-mieloperoxidasa y ferroxidasa, efecto que se revierte con la administración de hirudina, un potente inhibidor de la trombina (15).

Con respecto a sus variantes genéticas, se ha investigado que pueden alterar tanto su expresión como sus funciones fisiológicas. Se ha visto que la CP se puede degradar rápidamente una vez liberada por el sistema reticuloendotelial, o bien puede permanecer dentro de éste con una estructura anormal impidiendo la incorporación de hierro a la misma y que se lleven a cabo sus funciones de oxidorreducción (16).

Por otro lado, se han descrito dos sitios de unión al Fe en los dominios 4 y 6 de la enzima (Fig. 3). El acceso a estos sitios se encuentra permitido solo a sustratos relativamente pequeños, debido a la existencia de un impedimento estérico, en la parte superior de la molécula de CP. El Fe^{2+} y el Fe^{3+} parecerían unirse a los sitios llamados de retención, cercanos al lado exterior de la proteína. En el caso particular del Fe^{2+} , esta situación podría explicarse porque se ha observado que el metal ocupa primero el sitio adicional o de oxidación de metales, que se ubica aproximadamente a 9,0–10,0 Å de distancia de los centros de Cu mononucleares respectivos y, por lo tanto, dentro del rango de transferencia de electrones. Allí es donde se produce la liberación de un electrón que es tomado por el Cu mononuclear más cercano. Posteriormente, sucede la translocación al sitio de retención con Glu 597 y Glu 935 en los dominios 4 y 6, respectivamente. Por consiguiente, se presume que cumple un papel clave en el proceso de translocación. En el sitio de retención,

el Fe^{3+} se va a encontrar disponible para ser transportado, por ejemplo, por la transferrina (TF) sérica (17).

Las variantes alélicas de pérdida de función son responsables de la aceruloplasminemia, una condición hereditaria rara caracterizada por sobrecarga tisular de hierro, neurodegeneración y diabetes asociada, con hiperferritinemia y eritropoyesis deficiente en Fe (19). En individuos con hígado graso no alcohólico se observaron variantes genéticas que producen sobrecarga de hierro y metahemoglobinemia. En los portadores de estas variantes se observó fibrosis hepática más grave, lo que sugiere que la predisposición genética al depósito hepático de Fe puede traducirse en enfermedad hepática (14).

Complejos con otras proteínas

Se observó que la formación de complejos da lugar a la modificación de los sitios de unión a los sustratos y puede alterar significativamente su función catalítica. Se ha visto que la CP se puede unir, interaccionar y formar complejos con metaloproteasas como la lactoferrina (LF) y la mieloperoxidasa (MPO). El modelo de complejo (CP: LF) se basó en el estudio por cristalografía por rayos X. En él se admitió que la estequiometría del complejo es 1:1, se demostró que ambos lóbulos de LF contactan con los dominios 1 y 6 de CP, se modifica el sitio de unión a las aminas biógenas y se impide su oxidación. Durante la fase aguda de la inflamación, los neutrófilos secretan LF como apoenzima (apo-LF) y se incrementa la síntesis de CP hepática, la cual se encarga de favorecer la incorporación de Fe a la LF y de generar su forma activa (holo-LF) (20) (21) (22).

Se ha sugerido que la formación del complejo entre la CP y la MPO (2CP:1MPO) se encuentra relacionada

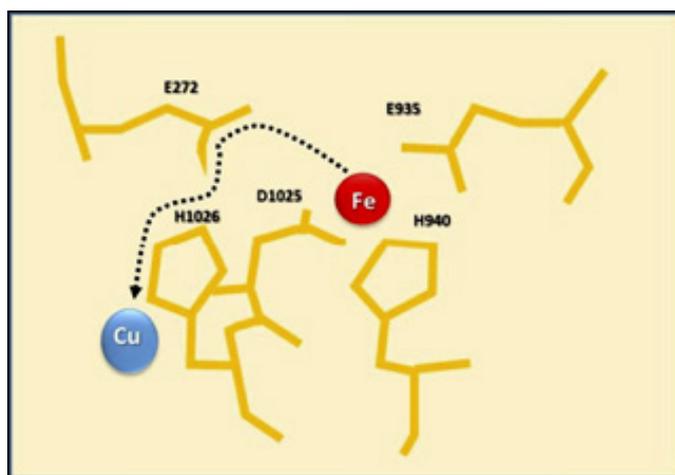


Figura 3. La ceruloplasmina cuenta con un sitio de unión para el Fe en el dominio 6 de su molécula. Los residuos E272, E935, H940 y D1025 representan los ligandos de hierro, el residuo H1026 es un ligando de cobre tipo 1 en el dominio 6. La flecha muestra la supuesta ruta de transferencia de electrones desde el átomo de hierro al átomo de cobre tipo 1 adyacente (18)

con la interacción electrostática que se produce entre la naturaleza catiónica de la MPO y las cargas aniónicas de la CP. En consecuencia, la CP produce la inhibición de la actividad catalítica de la MPO y proporciona un escudo protector contra la generación excesiva de radicales libres, provenientes de la acción de peroxidación y clorinación de la MPO en estados inflamatorios. Por otro lado, la MPO protege las acciones antioxidantes de la CP al imposibilitar su clivaje entre los dominios 5 y 6 por la acción de las serino proteasas (tripsina, elastasa y plasmina). De esta manera, se preserva la integridad de la estructura molecular de la CP, requisito indispensable para la unión (2CP:1MPO). Se ha investigado la relación entre la actividad de la MPO en plasma, el nivel de CP y la actividad ferroxidasa I (FeOxI), junto con el estrés nitrosativo, los biomarcadores inflamatorios, neurohormonales y nutricionales. Se ha podido confirmar que en la insuficiencia cardíaca aumenta la actividad de la MPO y de la CP en plasma mientras que la de FeOxI disminuye, en comparación con individuos aparentemente sanos. Además, se ha demostrado una correlación positiva de la actividad de la MPO con la CP, mientras que no se ha encontrado entre la actividad de FeOxI y la MPO relacionada con la CP. El modelo del complejo ternario 2CP-2LF-MPO se ha descrito por dispersión de rayos X y se observó la ausencia de interacción entre la MPO y la LF. Se ha publicado que, junto con la MPO y la LF, algunas proteínas catiónicas de los leucocitos tales como la proteína catiónica eosinofílica, la cathepsina G, la elastasa 3 neutrofílica y la azurocidina se pueden encontrar formando complejos con la CP (23) (24) (25).

Funciones fisiológicas de la ceruloplasmina

El conocimiento de las funciones fisiológicas de la CP se ha originado a partir de un gran número de investigaciones sobre la base del estudio de su estructura molecular, de su función ferroxidasa y de las propiedades físicas de los iones unidos a su molécula. Se ha visto que en respuesta a distintas condiciones celulares posee capacidad para ejercer diferentes funciones que dependen de la presencia de iones Cu en su molécula.

a. Actividad enzimática

Se han publicado numerosos trabajos que avalan su participación en diversas funciones fisiológicas, entre las cuales, la más importante es la de catalizar la reacción de oxidación del ión ferroso (26) (27).

La nomenclatura de la CP se origina a partir del conocimiento de su actividad ferroxidasa. Los nombres por los que se la conoce son los siguientes:

1. nombre sistemático: ferro-O₂-oxidoreductasa
2. número según la comisión de enzimas: EC 1.16.3.1
3. abreviatura internacional: CP
4. nombre común: ferroxidasa I

La CP se puede unir a la molécula de oxígeno y generar agua como producto. Durante la catálisis, los electrones que provienen del sustrato son aceptados por el T1Cu y luego son entregados a los centros redox T2Cu / T3Cu del *cluster* trinuclear. Éstos se unen al oxígeno que se encuentra allí y se obtiene agua como producto de la reacción (28). Se ha visto que en el curso del último paso de este proceso se pueden consumir y oxidar otros sustratos sin liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS) (29) (Fig. 2).

Al utilizar los iones Fe y Cu como sustratos puede catalizar la oxidación de Fe²⁺ a Fe³⁺ y la reducción de Cu²⁺ a Cu⁺, respectivamente. Además, actúa como amino oxidasa cuando oxida sustratos orgánicos como la fenilendiamina. La presencia de iones cloruro en concentración fisiológica estimula este tipo de reacción enzimática a pH ácido (30). Se ha estudiado que puede oxidar a catecoles y sus análogos como la dopamina, epinefrina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina y el triptófano (31).

b. Actividad antioxidante

La acción antioxidante de la CP se ejerce a través de variados mecanismos. El más conocido se fundamenta en su actividad ferroxidasa. En general, se conoce que la oxidación de Fe²⁺ a Fe³⁺ se produce a través de la reacción de Fenton, y como productos de esta reacción se generan radicales hidroxilos y superóxidos, según se visualiza en la siguiente ecuación química:



En presencia de la CP, la oxidación del hierro se produce a través de su acción ferroxidasa, por lo que la reacción de Fenton no tiene lugar. De esta manera, se evita la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y sus efectos deletéreos sobre las proteínas. Al comparar la capacidad *scavenger* que la CP y la superóxido dismutasa (SOD) ejercen sobre los radicales libres, se verificó que el efecto de la CP es más débil y relativamente constante (8). Su actividad antioxidante se demostró a través del estudio de individuos con aceruloplasminemia. En éstos se observó que la disminución de los niveles de CP y, en consecuencia, de su actividad ferroxidasa, se tradujo en una mayor disponibilidad de Fe²⁺ (32).

Hacia fines del siglo XX se demostró que la CP inhibe la peroxidación lipídica, una reacción en cadena entre los ácidos grasos poliinsaturados y las ROS que genera peróxidos lipídicos y polímeros hidrocarbonados que son altamente tóxicos para la célula (33) (34). También se ha demostrado que promueve la formación de S-nitroso glutatión y la expresión de óxido nítrico sintetasa (NOS) y, a través de este mecanismo, reduce el daño de los radicales hidroxilo en el tejido. Se ha visto que el óxido nítrico (NO) tiene un efecto citoprotector. La producción de RS-NO (nitrosotioles) en células HepG2

contribuyó a la citoprotección dependiente de NO e indujo la S-nitrosilación de varias moléculas que contienen tioles (SH) (35). Recientemente se ha demostrado que existe asociación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad oxidada (LDL_{ox}) y su efecto prooxidante en individuos con diagnóstico de acromegalia activa (36). Asimismo, se ha revelado que los niveles de CP se correlacionan negativamente con el valor de la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) en la que se mide su severidad (37).

c. Metabolismo de iones

La CP participa en el metabolismo del Fe y en el transporte de iones Cu; ambos son elementos que se hallan involucrados en reacciones de oxidorreducción.

Se conoce que el Fe es el metal de transición más abundante en la naturaleza y se considera esencial en todas las formas de vida. En el ser humano se encarga del transporte y almacenamiento de oxígeno al formar parte del grupo prostético hemo, estructura fundamental de las proteínas hemoglobina, mioglobina, etc. Además, se encuentra involucrado en los fenómenos de oxidorreducción en los que participan citocromos, peroxidasas, catalasas, etc. (2).

Con respecto a su metabolismo, se sabe que el Fe no sólo forma parte constitutiva de la hemoglobina y de varias enzimas que son necesarias para el funcionamiento adecuado del organismo, sino también del citocromo P450 que participa de la detoxificación de drogas, de la síntesis de ADN, de la expresión génica y de la respuesta inmune. Se ha visto que los trastornos de su metabolismo pueden provocar obesidad e insulinoresistencia (38). El Fe en la dieta se encuentra en el máximo estado de oxidación (Fe^{3+}), se reduce a Fe^{2+} por acción del citocromo B duodenal (DcytB) que se halla formando parte de la membrana superior de las células epiteliales intestinales. Luego, se ha de transportar a través de ellas por el transportador de metal divalente-1 (DMT1) y al unirse a la TF llega al hígado (39) (40). El transporte y la liberación

de Fe a los distintos órganos se basa en la acción del sistema formado por la TF y el receptor de TF, principal transportador de Fe en humanos. El Fe se une a estas proteínas en su estado férrico (Fe^{3+}).

En los últimos años se han identificado proteínas claves en el metabolismo del Fe, entre ellas la ferroportina (Fpt), una proteína que se encuentra ubicada en la membrana de los enterocitos y los macrófagos espláncnicos y hepáticos, entre otros tejidos. La CP contribuye a la estabilización de la Fpt en la membrana y se necesita que el Fe se encuentre en estado ferroso (Fe^{2+}) para que se pueda unir a la Fpt (41). La oxidación del Fe en el hígado se encuentra mediada por la CP y en el enterocito por la hepaestina que es una proteína que tiene identidad con la CP (42).

Después de ingresar al hígado, el Fe se utiliza para sintetizar varias proteínas y el remanente se oxida (43). El transportador transmembrana requiere de la presencia en el hígado de Fpt, que es una proteína *carrier* específica. El sistema CP-Fpt es la principal vía de eflujo de Fe intracelular. Contrariamente a lo que sucede en el proceso de absorción de Fe en el que muchas proteínas se encuentran involucradas, el único sistema de excreción que se ha descubierto es el CP-Fpt (44).

En referencia al Cu, se ha visto que se absorbe en el intestino delgado a través de la enzima ATP7A [proteína asociada al origen y desarrollo de la enfermedad de Menkes (45)], se une a la albúmina o a la α -2 macroglobulina para constituir el Cu no unido a la CP y se transporta hacia el hígado. Luego, se libera a los hepatocitos por medio de la proteína transportadora de Cu (CTR1) que se halla ubicada en la membrana celular. Este mecanismo de transporte no requiere de ATP. Dentro de la célula, cede el Cu a la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1) por acción de la chaperona de cobre (CCS). La localización de la SOD1 en el citoplasma, núcleo y espacio intermembrana de la mitocondria refleja la importancia de su actividad protectora en la célula. Esta actividad se realiza a través de la catálisis y dismutación del radical superóxido (O_2^-) (Fig. 4).

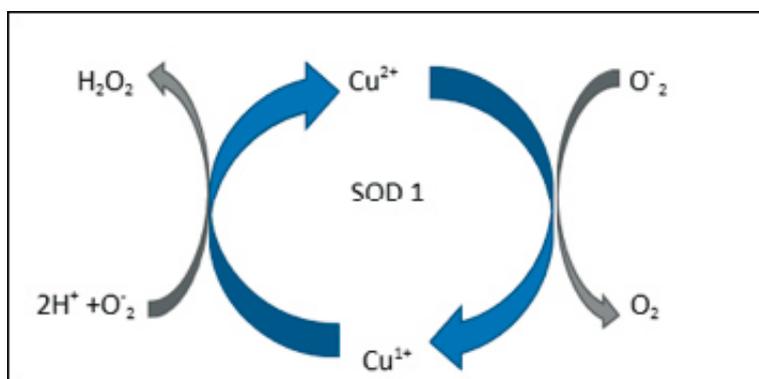


Figura 4. Participación de la superóxido dismutasa1 en la oxidorreducción del Cu para la conversión del anión superóxido

A continuación, la chaperona de Cu de la citocromooxidasa (COX17) dona el Cu a las mitocondrias para sintetizar citocromooxidasa, la proteína 1 antioxidante (ATOX1) (34), que es la encargada de entregar el Cu a la ATP7B (proteína involucrada en la patogénesis de la enfermedad de Wilson) en la red trans-Golgi (Fig. 5).

Para finalizar, se incorpora el Cu dentro de la molécula de la CP y ésta se transforma en la principal transportadora de Cu. Cuando la CP llega a la superficie de la célula blanco, lo libera al interactuar con receptores de superficie y se distribuye a los tejidos. La CP no unida al Cu se transforma en una proteína alostérica.

Independientemente de las funciones descritas, el Cu es altamente tóxico, pues en su estado oxidado (Cu^{2+}) participa en reacciones en las que se producen los radicales hidroxilo libres (OH^\cdot), el anión superóxido (O_2^\cdot) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Se ha observado que las ROS atacan a las biomembranas a través del proceso de peroxidación lipídica, desestabilizan su estructura y afectan sus funciones celulares (47).

d. Angiogénesis y cáncer

Se ha estudiado que la angiogénesis se produce en procesos fisiológicos y patológicos en el organismo vivo y que la formación de nuevos vasos sanguíneos requiere

de la presencia de Cu y de elevadas concentraciones de CP en el sitio de crecimiento y de formación tumoral. Ésta, no solo aporta el Cu sino que también estimula el desarrollo de la neoangiogénesis, característica principal de las células malignas. Se ha observado la estrecha relación que existe entre la angiogénesis y la producción de ROS, probablemente debido a que las células cancerosas se encuentran en estrés oxidativo permanente (48) (49).

Recientemente se determinaron los niveles de actividad de CP junto al factor de crecimiento endotelial vascular en una población de individuos con cáncer de ovario en diferentes estadios de la enfermedad y se concluyó que ambos presentaban valor pronóstico (50). Además, se observó que se encontraba asociada con el estadio T avanzado y la invasión perineural. Por eso, tiene la posibilidad de ser un marcador pronóstico candidato para el cáncer de las vías biliares (51). También se postuló a la CP en plasma como un biomarcador en el cáncer de células escamosas de la hipofaringe (52) (53). En contrapartida, la baja expresión de CP se correlaciona con un pronóstico favorable para el cáncer invasivo de mama (54). En terapias dirigidas que apuntan contra la CP se observó disminución de la angiogénesis y de la tumorigénesis en modelos de cáncer de colon (55)

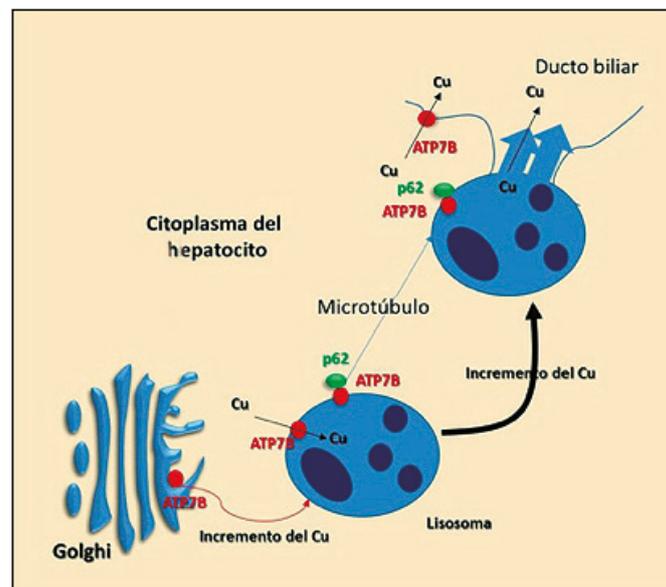


Figura 5. El cobre es un metal esencial pero tóxico y su sobrecarga provoca la enfermedad de Wilson, un trastorno debido a mutaciones en el transportador de cobre ATP7B. Para eliminar el exceso de cobre en la bilis, ATP7B circula hacia el área canalicular de los hepatocitos. Sin embargo, los mecanismos de tráfico de ATP7B siguen siendo esquivos. Aquí se muestra que, en respuesta al cobre elevado, ATP7B se mueve desde el aparato de Golgi hasta los lisosomas e importa el metal a su luz. ATP7B permite que los lisosomas experimenten exocitosis a través de la interacción con la subunidad p62 de la dinactina que permite la translocación del lisosoma hacia el polo canalicular de los hepatocitos. La activación de la exocitosis lisosomal estimula la eliminación de cobre de los hepatocitos. Los lisosomas sirven como un intermediario importante en el tráfico de Cu por ATP7B, mientras que la exocitosis lisosomal opera como un proceso integral en la excreción de cobre y, por lo tanto, puede ser objeto de enfoques terapéuticos para combatir la enfermedad de Wilson (46)

Conclusiones

La CP es una proteína multifuncional porque presenta la capacidad de ejercer diferentes y múltiples funciones tisulares en el organismo vivo. La conformación de su estructura molecular se modifica de acuerdo con las características de la célula y podría influir en la determinación de su función.

La CP posee la capacidad de unirse a proteínas y formar complejos binarios y ternarios. El complejo (CP:LF) podría considerarse un mecanismo de protección de la célula contra los productos de oxidación que se liberan por el estallido de la cadena respiratoria. Por otra parte, la importancia de la unión con la lactoferrina se debe a la regulación de la disponibilidad de Fe en las patologías hematológicas. En el caso del complejo 2CP:1MPO, se ha visto que puede ejercer su función antioxidante mediante la interacción proteína-proteína *in vivo*. Así, la interacción electrostática con la MPO impide la producción de radicales libres en exceso. Sin embargo, ésta se podría afectar frente a modificaciones postraduccionales de la estructura de la CP e implicaría el rol fundamental de la integridad de la proteína en la formación del complejo y su influencia en la función que desempeña. Se ha supuesto que la capacidad de la CP para formar complejos con las proteínas catiónicas leucocitarias podría ser parte de un mecanismo regulador en la patogénesis de la vasculitis sistémica (24). En el modelo del complejo ternario 2CP-2LF-MPO, la ausencia de interacción entre la MPO y la LF podría indicar que la CP actúa como mediador entre ambas moléculas proteicas (25).

En los procesos inflamatorios, las ROS podrían oxidar directamente a las proteínas, desnaturalizar el ADN y el ARN y provocar daños que contribuyan al desarrollo de diversas enfermedades como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y al envejecimiento celular (47). La potencial actividad antioxidante de la CP protege a los tejidos de los efectos nocivos del Fe²⁺ al transformarlo en Fe³⁺ y al catalizar la producción de nitrosioles (RS-NO). En el caso particular del GS-NO (nitrosoglutatión) actúa como neuroprotector (35). Particularmente, la disminución de los niveles de CP circulante se relaciona con el depósito de Fe en los tejidos. En el cerebro se estudió que promueve el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer y otras, como la enfermedad de Parkinson o el autismo, debido al incremento de la peroxidación lipídica y a la generación de compuestos tóxicos.

Sobre la base de datos recientes se podría concluir que un nivel alto de actividad de CP podría ser útil para reconocer a las personas con mayor riesgo de enfermedad cardíaca crónica (ECC). La liberación sistémica de MPO que conduce a valores incrementados de su concentración sérica y la hipercheruloplasminemia podrían considerarse un rasgo característico de ECC asintomáti-

ca e indicarían aterosclerosis en pacientes que eventualmente desarrollen ECC (23).

Asimismo, debido a su participación en los procesos de angiogénesis, hecho trascendental en el crecimiento, la proliferación y la metástasis de los tumores, se la podría considerar un blanco terapéutico en enfermedades oncológicas. La hipoxia que se genera en los procesos tumorales podría ser la causa de la estimulación de síntesis a través de la sobreexpresión del gen específico para CP en las células neoplásicas vía el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), elemento indispensable para la adaptación a esta condición tisular. Además, en casos como el cáncer de mama se ha evidenciado su valor pronóstico al predecir la eficacia de la inmunoterapia. Su determinación podría ser de gran utilidad clínica para estratificar a estos pacientes y aplicarles el tratamiento farmacológico correspondiente.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. VIVIANA MÓNICA YAPUR
 Área Gastroenterología y Enzimología Clínica. Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. (C1120AAR) Av. Córdoba 2351. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
 Correo electrónico: vmyapur@ffy.uba.ar

Referencias bibliográficas

1. Pintado Cross P, Pérez Sánchez A, Escudero Soto A, Mayayo Crespo M. Fisiopatología del metabolismo del hierro. *Medicine* 2001; 8 (51): 2669-75.
2. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 439-58.
3. Bielli P, Calabrese L. Structure to function relationships in ceruloplasmin: a 'moonlighting' protein. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1413-27.
4. Mani M, Chen C, Amblee V, Liu H, Mathur T, Zwicke G, *et al.* MoonProt: a database for proteins that are known to moonlight. *Nucleic Acids Research* 2015 Jan; 43: 277-82.
5. Espinosa Cantú A, Cruz Bonilla E, Noda García L, De Luna A. Multiple forms of multifunctional proteins in health and disease. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 451.
6. Bielli P, Bellenchini GC, Calabrese L. *J Biol Chem* 2001; 276: 2678-85.

7. Vasilyev V. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biometals* 2019; 32: 195-210.
8. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2022 Mar 3; 15: 695-711.
9. Hellman NE, Kono S, Mancini GM, Hoogetboom AJ, De Jong GJ, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J Biol Chem* 2002; 277: 46632-8.
10. Linder MC. Nutritional biochemistry of copper, with emphasis on the perinatal period. En: Avigliano L, Rossi L, editors. *Biochemical aspects of human nutrition*. Trivandrum, Kerala, India: Transworld Research Network; 2010: 143-79.
11. Wang Q, Ji J, Hao S, Zhang M, Li K, Qiao T. Iron together with lipid downregulates protein levels of ceruloplasmin in macrophages associated with rapid foam cell formation. *J Atheroscler Thromb* 2016 Oct 1; 23 (10): 1201-11.
12. Lindley P, Card G, Zaitseva I, Zaitsev VN, Reinhammar B, Selin Lindgren E, *et al.* An X-ray structural study of human ceruloplasmin in relation to ferroxidase activity. *J Biol Inorg Chem* 1997; 2: 454-63.
13. Patel BN, Dunn RJ, David S. Alternative RNA splicing generates a glycosylphosphatidylinositol-anchored form of ceruloplasmin in mammalian brain. *J Biol Chem* 2000; 275: 4305-10.
14. Marques L, Auriac A, Willemetz A, Banha J, Silva B, Canonne-Hergaux F, *et al.* Immune cells and hepatocytes express glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin at their cell surface. *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48: 110-20.
15. Sokolov AV, Acquasaliente L, Kostevich VA, Frasson R, Zakharova ET, Pontarollo G, *et al.* Thrombin inhibits the anti-myeloperoxidase and ferroxidase functions of ceruloplasmin: relevance in rheumatoid arthritis. *Free Radic Biol Med* 2015; 86: 279-94.
16. Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M, Sakamoto M, Sakai N. Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 2001; 57 (12): 2205-10.
17. Bento I, Peixoto C, Zaitsev VN, Lindley PF. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2007 Feb; 63 (Pt 2): 240-8.
18. Vashchenko G, MacGillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients* 2013; 5 (7): 2289-313.
19. Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathology* 2015 Feb; 35 (1): 83-90.
20. Sabatucci A, Vachette P, Vasilyev VB, Beltramini M, Sokolov A, Pulina M, *et al.* Structural characterization of the ceruloplasmin: lactoferrin complex in solution. *J Mol Biol* 2007; 371(4): 1038-46.
21. Sokolov AV, Ageeva KV, Pulina MO, Zakharova ET, Vasilyev VB. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin. *Biometals* 2009; 22 (3): 521-9.
22. Sokolov AV, Pulina MO, Zakharova ET, Shavlovski MM, Vasilyev VB. Effect of lactoferrin on the ferroxidase activity of ceruloplasmin. *Biochemistry (Mosc)* 2005 Sep; 70 (9): 1015-9.
23. Yapur VM, Bustos MF, Di Carlo MB, López Mingorance, FN, Vásquez Blanco M, Negri GA. Niveles séricos de ceruloplasmina y mieloperoxidasa en pacientes con enfermedad cardíaca crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (1): 53-9.
24. Sokolov AV, Pulina MO, Ageeva KV, Ayrapetov MI, Berlov MN, Volgin GN, *et al.* Interaction of ceruloplasmin, lactoferrin, and myeloperoxidase. *Biochemistry (Mosc)* 2007; 72: 409-15.
25. Samygina VR, Sokolov AV, Bourenkov G, Petoukhov MV, Pulina MO, Zakharova ET, *et al.* Ceruloplasmin: macromolecular assemblies with iron containing acute phase proteins. *PLoS One* 2013 Jul 3; 8 (7): e67145.
26. Osaki S. Kinetic studies of ferrous ion oxidation with crystalline human ferroxidase (ceruloplasmin). *J Biol Chem* 1966; 241: 5053-9.
27. Kaur K, Sharma A, Capalash N, Sharma P. Multicopper oxidases: biocatalysts in microbial pathogenesis and stress management. *Microbiol Res* 2019; 222: 1-13.
28. Mukhopadhyay BP. Putative role of conserved water molecules in the hydration and inter-domain recognition of mononuclear copper centers in O₂-bound human ceruloplasmin: a comparative study between X-ray and MD simulated structures. *Bioinformation* 2019; 15 (6): 402-11.
29. Haberska K, Vaz-Domínguez C, De Lacey AL, Dagys M, Reimann CT, Shleev S. Direct electron transfer reactions between human ceruloplasmin and electrodes. *Bioelectrochemistry* 2009; 76 (1-2): 34-41.
30. Tian S, Jones SM, Jose A, Solomon EI. Chloride control of the mechanism of human serum ceruloplasmin (Cp) catalysis. *J Am Chem Soc* 2019; 141 (27): 10736-43.
31. Stoj C, Kosman DJ. Cuprous oxidase activity of yeast Fet3p and human ceruloplasmin: implication for function. *FEBS Lett* 2003; 554 (3): 422-6.
32. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, Macgillivray RTA, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2539-43.
33. Goldstein M, Kaplan HB, Edelson HS, Weissmann G. Ceruloplasmin: an acute phase reactant that scavenges oxygen-derived free radical. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 368-79.
34. Chauhan A, Chauhan V, Brown T, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci* 2004; 75 (21): 2539-49.
35. Katsuhisa I, Takaaki A, Yoichi M, Tatsuya O, Tomahiro S, Masaki O, *et al.* Nitrosothiol formation catalyzed by ceruloplasmin. *J Biol Chem* 1999; 274 (38): 27069-75.
36. Boero L, Cuniberti L, Magnani N, Manavela M, Yapur V, Bustos M, *et al.* Increased oxidized low-density lipoprotein associated with high ceruloplasmin activity in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (5): 654-60.
37. Zhao X, Shao Z, Zhang Y, Liu F, Liu Z, Liu Z. Ceruloplas-

- min in Parkinson's disease and the nonmotor symptoms. *Brain Behav* 2018; 8 (6): e00995.
38. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients* 2014; 6 (9): 3587-600.
 39. Choi J, Masaratana P, Latunde-Dada GO, Arno M, Simpson RJ, McKie AT. Duodenal reductase activity and spleen iron stores are reduced, and erythropoiesis is abnormal in Dcytb knockout mice exposed to hypoxic conditions. *J Nutr* 2012; 142 (11): 1929-34.
 40. Chloupková M, Zhang AS, Enns CA. Stoichiometries of transferrin receptors 1 and 2 in human liver. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44 (1): 28-33.
 41. Kono S. Aceruloplasminemia. *Curr Drug Target* 2012; 13 (9): 1190-9.
 42. Doguer C, Ha J, Collins J. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver. *Compr Physiol* 2018 Sep 14; 8 (4): 1433-61.
 43. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (4): 420-32.
 44. Shuang L, Yihu Y, Weikai L. Human ferroportin mediates proton-coupled active transport of iron. *Blood advances* 2020; 4 (19): 4758-68.
 45. Zeid CA, Yi L, Kaler SG. Menkes disease and other disorders related to ATP7A. En: Kerkar N, Roberts EA, editors. *Clinical and Translational Perspectives on Wilson Disease*. Londres: Academic Press; 2019. p. 439-47.
 46. Polishchuk E, Concilli M, Iacobacci S, Chesi G, Pastore N, Piccolo P, *et al.* Wilson disease protein ATP7B utilized lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. *Dev Cell* 2014; 29 (6): 686-700.
 47. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, *et al.* Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1-13.
 48. Chakravarty PK, Ghosh A, Chowdhury JR. Evaluation of ceruloplasmin concentration in prognosis of human cancer. *Acta Med Okayama* 1986; 40 (2): 103-5.
 49. Martin F, Linden T, Katschinski DM, Oehme F, Flamme I, Mukhopadhyay CK, *et al.* Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation. *Blood* 2005; 105 (12): 4613-9.
 50. Trifanescu OG, Gales LN, Tanase BC, Marinescu SA, Trifanescu RA, Gruia IM, *et al.* Prognostic role of vascular endothelial growth factor and correlation with oxidative stress markers in locally advanced and metastatic ovarian cancer patients. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 (1): 166.
 51. Han IW, Jang JY, Kwon W, Park T, Kim Y, Lee KB, *et al.* Ceruloplasmin as a prognostic marker in patients with bile duct cancer. *Oncotarget* 2017 Apr 25; 8 (17): 29028-37.
 52. Chandran A, Nachiappan S, Tripuraneni SC, Das M, Manikandan G, Kothakapu KR, *et al.* Biochemical test of serum ceruloplasmin as a biomarker for early detection of oral potentially malignant epithelial lesions (PMELs) and oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Ann Clin Lab Res* 2020; 8 (2): 312.
 53. Tian WD, Li JZ, Hu SW, Peng XW, Li G, Liu X, *et al.* Proteomic identification of alpha-2-HS-glycoprotein as a plasma biomarker of hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (8): 9021-31.
 54. Chen F, Han B, Meng Y, Han Y, Liu B, Zhang B, *et al.* Ceruloplasmin correlates with immune infiltration and serves as a prognostic biomarker in breast cancer. *Aging (Albany NY)* 2021; 13 (16): 20438-67.
 55. Dai L, Cui X, Zhang X, Cheng L, Liu Y, Yang Y, *et al.* SARI inhibits angiogenesis and tumour growth of human colon cancer through directly targeting ceruloplasmin. *Nat Commun* 2016; 7: 11996.

Recibido: 24 de mayo de 2024

Aceptado: 26 de diciembre de 2024

Diphyllobothrium latum

Oswaldo Germán Astudillo^{1a,b}, Amadeo Javier Bava^{2a*}

¹ Bioquímico, Especialista en Parasitología.

² Doctor en Medicina.

^a Hospital de Enfermedades Infecciosas "Dr. Francisco Javier Muñiz". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^b INEI-ANLIS "Carlos G. Malbrán".

* Autor para correspondencia.

Diphyllobothrium latum (o *Dibothriocephalus latus*) es la especie más importante del género *Diphyllobothrium* como patógena humana. Si bien la mayor parte de las infecciones son asintomáticas, ocasionalmente pueden provocar malestar intestinal, anemia megaloblástica, íleo obstructivo y enfermedad vesicular cuando sus proglótides migran al conducto colédoco. Se encuentra en regiones frías y subárticas del hemisferio norte y zonas frías lacustres de América del Sur.



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI

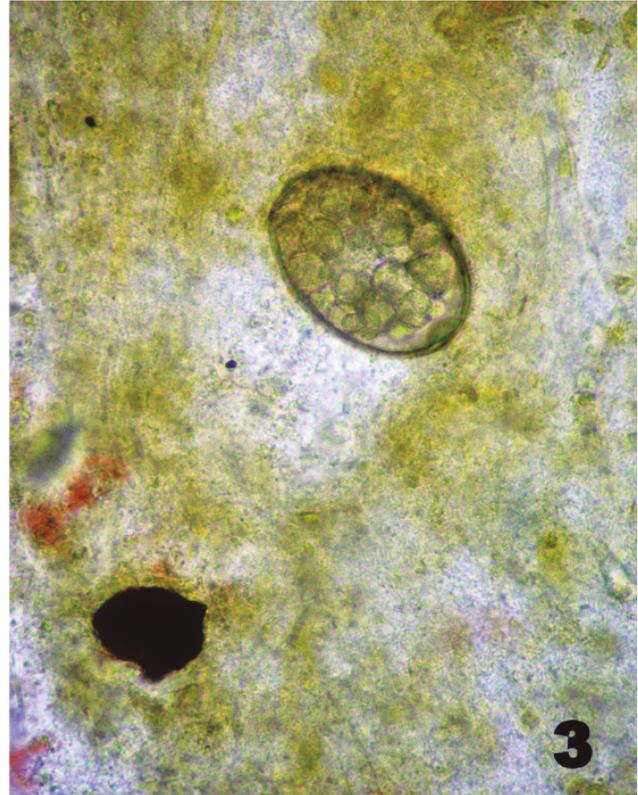
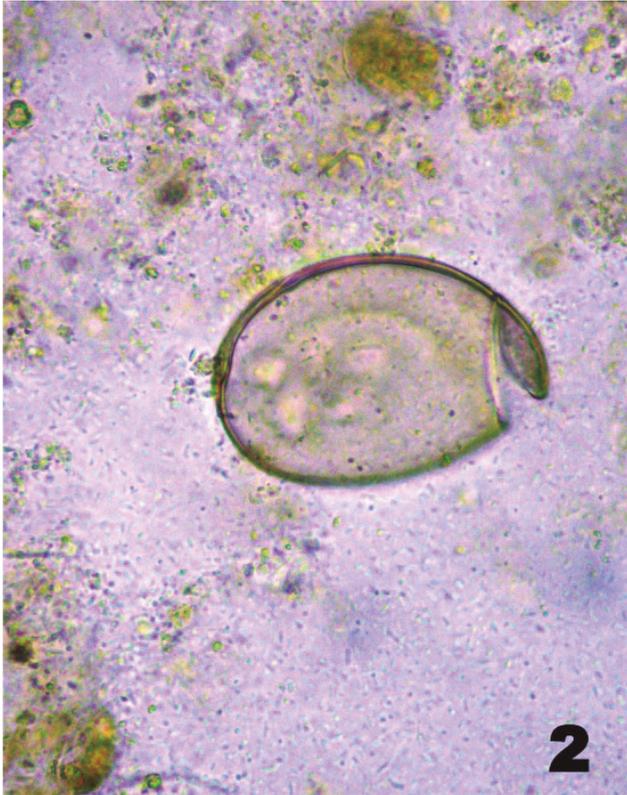


CUBRA



FABA

En esta sección se publican fotografías novedosas con un fin eminentemente docente. Pertenecen a diferentes áreas de la Bioquímica Clínica y se acompañan de breves comentarios explicativos.



Normalmente parasita aves (gaviotas) y mamíferos (osos, zorros, etc.) que se alimentan de peces y las infecciones humanas en general son accidentales. En los intestinos delgados de estos hospedadores definitivos reside el parásito adulto, que produce huevos que llegan al agua no embrionados a través de las deposiciones.

Una larva ciliada (coricidio) se desarrolla en el huevo, se libera y nada hasta ser ingerida por un copépodo (crustáceo) donde prosigue su desarrollo. Cuando el copépodo es ingerido por un segundo hospedador intermediario, se convierte en larva plerocercoides dentro de su carne.

Cuando el ser humano ingiere pescado de agua dulce crudo o mal cocido (salmón o trucha), la larva plerocercoides se adhiere por su escólex a la mucosa intestinal y se convierte en una tenia adulta, la más larga que infecta a seres humanos (puede alcanzar 2-15 m con un ancho máximo de las proglótides grávidas de 20 mm).

El escólex mide 2 mm de largo y 1 mm de ancho y tiene un surco ventral dorsal o botride; los proglótides son trapezoidales, más anchos que largos y al madurar muestran un poro genital ventral y un típico útero en roseta, lleno de huevos (Fig. 1).

El diagnóstico de certeza puede realizarse por la observación macroscópica de la tenia adulta o sus proglótides, expulsados con las heces, o bien por la observación microscópica de los típicos huevos operculados del parásito, ovalados, de 55-75 μm por 40-50 μm , durante un estudio parasitológico seriado de materia fecal (Fig. 2) (Fig. 3).

Correspondencia

Dr. AMADEO JAVIER BAVA

Correo electrónico: amadeojavier.1954@gmail.com

Una mirada sobre el CALILAB 2024

Entre los días 6 y 8 de noviembre tuvo lugar en la Ciudad de Buenos Aires, en el Centro de Convenciones CEC Buenos Aires, el XII Congreso CALILAB 2024 organizado por la Fundación Bioquímica Argentina (FBA). El evento fue muy elogiado y el éxito de esta 12ª edición fue el resultado de varios factores: el programa científico preparado por el Comité Científico fue muy ponderado por los asistentes, por su amplitud y por las temáticas tratadas, en el que al decir de algunos colegas “hubo muchos temas de actualización y temas muy prácticos, útiles y aplicables en el quehacer diario del laboratorio”. Pero eso no podría haberse logrado sin contar con el otro factor relevante, como fue la colaboración de ponentes de un nivel académico de excelencia. Y finalmente, como otro factor esencial, se contó con la entusiasta asistencia, que tuvo un gran interés en participar y estar en persona en el congreso, que ya ha cobrado un gran prestigio y es una marca registrada entre los congresos regionales y nacionales del laboratorio. Naturalmente, para la transmisión de toda esta programación, resultó crucial la labor intensa realizada por el Comité Organizador, que examinó minuciosamente cada detalle para garantizar la exactitud de lo planificado. El congreso fue avalado con los auspicios, entre otros, de la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA), de numerosos colegios y asociaciones y de muchas de sus correspondientes entidades distritales, todos integrantes de CUBRA, de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires (FABA), de la entidad regional Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI) y de la organización internacional *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC). Asimismo, se contó con el auspicio de 28 organizaciones gubernamentales y civiles.

La asistencia fue de 2564 participantes, 92% nacionales y 8% extranjeros. Los participantes, ya sea en forma virtual o presencial, en diferentes categorías, fueron de 23 países, principalmente de la Argentina, pero también de Australia, Bélgica, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Estados Unidos, España, Italia, Malasia, México, Panamá, Paraguay, Perú, Sudáfrica, Turquía y Uruguay.

En el acto inaugural participaron como oradores la Prof. Dra. Tomris Ozben en su condición de Presidente de la IFCC, el Dr. Álvaro Justiniano Grosz, en su condición de Presidente de COLABIOCLI, el Dr. Luis García, Presidente de CUBRA, el Dr. Claudio Cova, Presidente de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires (FABA) y el Dr. Eduardo Freggiaro, Presidente de la FBA y del Comité Organizador del Congreso.

Hubo unanimidad en destacar que fue un congreso para actualizarse en un mundo de numerosos cambios tecnológicos y los asistentes coincidieron en que fue un evento que se ha instalado en la región, en las sucesivas ediciones, por su compromiso con la calidad y la mejoría continua en la gestión de los laboratorios.

La conferencia inaugural del Congreso fue impartida por el Prof. Dr. Gabriel Rabinovich, un prestigioso inmunólogo con reconocimiento nacional e internacional, Profesor de la Facultad de Ciencias Exactas, Universidad de Buenos Aires (UBA) e investigador del CONICET. En dicha conferencia se refirió a los “Circuitos regulatorios mediados por lectinas y glicanos: una dulce aventura desde el descubrimiento hacia la transferencia tecnológica”. Durante su presentación remarcó las diferentes preguntas que fueron surgiendo en el equipo de trabajo bajo su dirección, cómo abordaron la experimentación para encontrar las respuestas, los resultados obtenidos y cómo proyectan realizar la transferencia de los mismos.

Se contó asimismo con dos excelentes conferencias plenarios. Una de ellas estuvo a cargo de la Prof. Dra. Tomris Ozben, de Turquía, sobre “Recientes y futuros avances y desafíos en los laboratorios clínicos”. La otra conferencia, que fue la de clausura, fue dictada por el Prof. Dr. Mario Plebani, quien disertó sobre su nueva y desafiante propuesta de atención en el laboratorio clínico titulada “El laboratorio clínico basado en valores: el momento ha llegado”. Además de estar siempre a la vanguardia en la generación de nuevas ideas para el crecimiento del laboratorio clínico, el Dr. Plebani recibió por parte de la UBA el título de Doctor Honoris Causa de la mencionada casa de estudios, lo que dio lugar a un momento muy emotivo que tuvimos la satisfacción de compartir.

Además, el programa científico en su subprograma de Actualización, incluyó tres conferencias plenarios, más de 24 conferencias en sesiones simultáneas, 20 simposios, 2 mesas redondas, 3 jornadas especiales y 5 actividades especiales. Otra información adicional se puede ver en el *link* donde se muestran otros datos, particularmente sobre procedencia geográfica y categorías de los asistentes, entre otra información: https://calilab.fba.org.ar/wp-content/uploads/2024/12/Informe_Final_CALILAB_-_PC3BABlico.pdf

Es de destacar el trabajo en equipo realizado por los miembros del Comité Científico, que convocó a 30 invitados extranjeros, 22 presenciales y 8 virtuales, de diferentes países, a saber: Australia, Bélgica, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Ecuador, España, Estados Unidos, Francia, Italia, Malasia, México, Perú, Turquía, Sudáfrica y Uruguay.

Por otro lado, hubo 112 disertantes, coordinadores y docentes nacionales. Otro aspecto de interés fue la exposición comercial donde participaron 40 empresas comerciales: en ella se contó con 53 *stands* ocupados y se presentaron 11 simposios de la industria.

Cabe señalar que a través del Programa IFCC-Abbott para profesores visitantes, se pudo contar con dos expertos muy destacados. Uno de ellos fue la Dra. Rosa Isabel Sierra Amor, de México, que centró su participación fundamentalmente en un tema de acreditación, con el dictado de la conferencia Dr. Norberto Cabutti cuyo título fue “Acreditación: un enfoque retrospectivo hacia un futuro de mejora continua en el laboratorio” y un taller sobre parámetros de calidad. El otro disertante fue el Dr. Adil Kahn de Estados Unidos, quien presentó una conferencia titulada “Acortando la brecha dispar entre las pruebas de punto de atención del paciente (POCT) tradicionales y mejoradas por inteligencia artificial (IA)” y también participó en un simposio sobre la misma temática.

Otro hecho relevante del Congreso fue la presentación de los trabajos premiados por *UNIVANTS of Healthcare Excellence Awards*. Se trata de un programa de premios en el que ADLM y Abbott premian a equipos seleccionados por sus iniciativas de colaboración entre disciplinas combinadas, con estrategias centradas en el paciente, para mejorar los resultados de los mismos. En una sesión plenaria se ofrecieron tres conferencias de cada uno de los equipos internacionales de élite, ganadores en 2024, cuyas mejores prácticas colectivas se presentaban en público por primera vez. Este imperdible evento subrayó la importancia de los conocimientos del laboratorio, mostrando una hoja de ruta para ampliar las oportunidades en diferentes enfermedades y promover novedosas formas en las que un laboratorio puede lograr éxito para alcanzar mayor visibilidad, apreciación y financiación. Uno de ellos describe un programa implementado por Kaiser Permanente Southern California (KPSC) para mejorar el manejo de pacientes con colesterol LDL elevado (C-LDL), una condición que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Este programa, llamado “*High LDL-C Statin Start SureNet*” utiliza la vigilancia electrónica para identificar a pacientes con niveles de C-LDL de 190 mg/dL o más que no han recibido tratamiento con estatinas en los últimos meses. Otra de las iniciativas premiadas fue la que estudió cómo mejorar la identificación temprana de enfermedades hepáticas. Se sabe que la enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica (MASLD) es una epidemia silenciosa que puede provocar esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH), cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y enfermedad hepática terminal (ESLD). Estas investigaciones han demostrado que la identificación temprana de la enfermedad hepática puede minimizar la morbilidad y la mortalidad, pero esa identificación temprana a menudo puede ser difícil. Otro trabajo seleccionado estuvo destinado a mejorar el acceso a las pruebas de detección de infecciones de transmisión sexual. Al igual que en muchos otros países, en Canadá las infecciones de transmisión sexual y transmitidas por la sangre son un problema de sa-

lud pública que está resurgiendo. Las mismas pueden tener profundas consecuencias para la salud, pero con tratamiento la mayoría son curables o manejables. Según la Agencia de Salud Pública de Canadá, entre 2014 y 2018, las tasas de *Chlamydia trachomatis* aumentaron en un 18%, las de gonorrea en un 110% y las de sífilis infecciosa en un 151%. Para combatir estas barreras y aumentar el acceso a las pruebas de detección de enfermedades de transmisión sexual por vía sanguínea, la Autoridad Provincial de Servicios de Salud (PHSA, por sus siglas en inglés) de Columbia Británica (BC), Canadá, reunió recursos para un enfoque novedoso y desarrolló un programa llamado *GetCheckedOnline* (GCO) que ha resultado ser muy eficaz.

Además, como parte del Subprograma de Enseñanza se realizaron 10 cursos pre e intra-congreso y 5 talleres con un total de 1431 asistentes. Fueron 318 los asistentes a cursos pre-congreso, 899 a cursos y 214 a talleres, ambos intra-congreso. También amerita hacer referencia a las becas otorgadas por empresas y a las de tipo institucional por PROES y FBA.

En el Subprograma de Comunicaciones libres, un numeroso grupo constituido por 30 colegas participó de las evaluaciones de los resúmenes de las mismas. Se recibieron 274 trabajos y hubo una tasa de rechazo de algo más de 3%. En el informe final, los trabajos se analizaron según su procedencia geográfica e institucional, considerando tanto establecimientos públicos como privados. Fueron defendidos en forma oral por sus autores en 11 sesiones de actividad y un grupo numeroso de 37 colegas colaboraron con la recepción de estas defensas orales, lo que representó una experiencia muy bien valorada por los jóvenes autores. Los diez mejores trabajos con más alta puntuación, incluida la evaluación de la calidad del resumen, del *poster* y de la presentación oral del mismo, fueron tomados como candidatos a premios.

Otro capítulo aparte fue la tarea del Comité de Premios presidido por el Dr. Horacio Lopardo e integrado por los Dres. Raúl Coniglio, Daniel Bustos, José Oyhamburu y Beatriz Perazzi. Los premios otorgados fueron los siguientes:

Premio Fundación Bioquímica CALILAB 2024

Primer premio: “VALORES DE REFERENCIA DE TROPONINA T Y Pro-BNP EN RECIÉN NACIDOS DE LA NUEVA MATERNIDAD PROVINCIAL DE CÓRDOBA, ARGENTINA”, cuya autoría es de Luna Verónica Belén.

Se otorgó el segundo premio al trabajo titulado “ESTRADIOL ULTRASENSIBLE VS. UROCITOGAMA EN EL DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ”, de los autores Peverini A, Juan I, Aranda C, Oneto A y Sardi Segovia M.

Hubo menciones especiales para los siguientes trabajos:

“EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE REQUISITOS DE CALIDAD EN LA MEDICIÓN DE HORMONAS TIROIDALES A TRAVÉS DE 18 AÑOS DE UN PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO EXTERNO DE CALIDAD”, de Fenili CA, Del Vecchio LP, Domínguez F, Fernández Cruz G y Torres MI.

“GESTIÓN DE LA DEMANDA DESDE EL LABORATORIO: DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES”, de Palanek ML, Gnarini ML, Bocca NR, Cacula EB, Ramos LA, Brethauer MA, Morvillo CN y Towstyka NY.

“ANÁLISIS DE LAS RESPUESTAS DE UN *POOL* DE HELMINTOS, DE EDUCACIÓN CONTINUA DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE CALIDAD (PEEC) DE PARASITOLOGÍA”, de Costas ME, Boggiano EZ, Kozubsky LE, Archelli S y Magistrello P.

“COMPARACIÓN DEL ANÁLISIS DE ORINA POR MÉTODO MANUAL Y AUTOMATIZADO: EVALUANDO NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL LABORATORIO”, de Simón F, Zanella MJL y Casatti MG.

“EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO ANALÍTICO EN UN LABORATORIO ACREDITADO: CONTRIBUCIÓN DE LA ESTIMACIÓN DE ERROR TOTAL, SIGMA Y LA INCERTIDUMBRE DESDE LA PERSPECTIVA ISO 15189”, de Rothe H, Brenzoni P y Leonardi F.

“C-LDL ¿LO ESTIMAMOS CON LA FÓRMULA DE FRIE-DEWALD DE MARTIN HOPKINS O DE SAMPSON?”, de Pennacchiotti GL, Unger G, Campion A y Benozzi SF.

Premio COCERBIN 2024

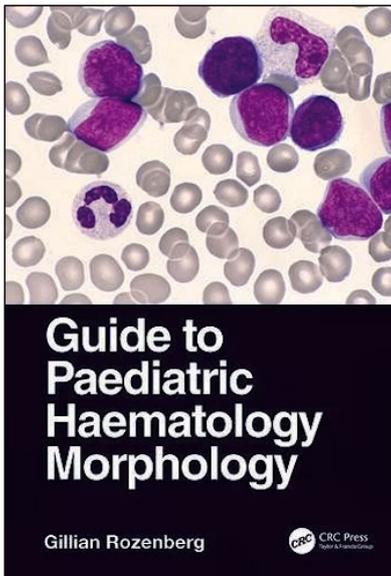
Asimismo se otorgó el Premio COCERBIN CALILAB 2024 al trabajo titulado: “DENGUE CONGÉNITO, A PROPÓSITO DE UN CASO” de los autores Migliore E, Dorr A, Ballester D, Cardillo M, Van der Tuin H y Aguinaga MA.

También se decidió otorgarle una mención especial al trabajo “COMPARABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CREATININA”, de los autores Vommaro F, Cano M, Martínez Y y Corominas A.

DRA. NILDA E. FINK
Presidente del Comité Científico del XII CALILAB 2024
Directora del PROES-FBA

✓ Guide to Paediatric Haematology Morphology

Gillian Rozenberg, 1ª edición, agosto de 2024, idioma inglés, tapa blanda, 161 páginas, Editorial CRC Press, ISBN 9781032753904, 92 euros.



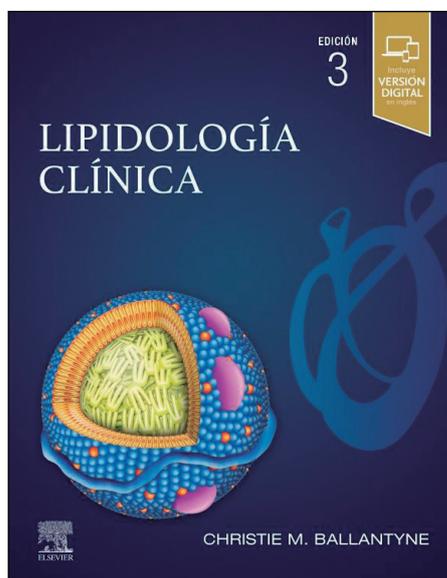
Se trata de una guía ilustrada para identificar o confirmar trastornos sanguíneos en pacientes pediátricos. Presenta ejemplos visuales, tanto de la morfología estándar como de las alteraciones hematológicas.

Contenido: Introducción. Preparación y examen del frotis de sangre. Artefactos observados en el frotis de sangre. Tinción deficiente. Clasificación de glóbulos rojos. Significado de la amplitud de distribución de glóbulos rojos (RDW). Sección I: Glóbulos rojos. Eritrocitos en el neonato y la infancia: hemorragia fetomaterna. Morfología del frotis de sangre. Intervalos de referencia de glóbulos rojos. Intervalos de referencia de reticulocitos. Imagen microscópica electrónica de glóbulos rojos normales. Sangre del cordón umbilical. Anemia en el neonato. Incompatibilidad ABO. Enfermedad hemolítica Rh del recién nacido. Hemorragia fetal previa al nacimiento. Eritroblastosis fetal. Trastornos de la hemoglobina. Las talasemias. Hemoglobinas anormales. Trastornos de la membrana de los glóbulos rojos. Esferocitosis hereditaria. Xerocitosis hereditaria. Piroplasmocitosis hereditaria. Abetalipoproteinemia. Deficiencia de vitamina E. Enfermedad hepática. Quemaduras (tercer grado). Anemia de Diamond-Blackfan. Anemias hemolíticas. Anemia hemolítica por envenenamiento con plomo. Anemia hemolítica inducida por fármacos oxidantes. Deficiencia de piruvato quinasa. Anemia hemolítica autoinmune. Anemia hemolítica

microangiopática. Enfermedad cardíaca valvular. Síndrome urémico hemolítico. Púrpura trombocitopénica trombótica. Síndrome de Marfan. Coagulación intravascular diseminada. Neoplasia maligna. Síndrome HELLP. Hemoglobinuria paroxística fría. Anemia sideroblástica congénita. Eritroblastopenia transitoria de la infancia. Imágenes de glóbulos rojos. Esplenectomía. Cuerpos de Howell Jolly. Acantocitos. Plasma lipémico. Sección II: Glóbulos blancos. Rangos de referencia de los glóbulos blancos en la infancia y la niñez. Maduración mieloide. Mieloblasto. Promielocito. Mielocito. Metamielocito. Neutrófilo. Eosinófilo. Basófilo. Células mieloides anormales. Anomalia de Pelger-Huët. Neutrófilos hipersegmentados. Neutrófilos hipergranulados. Vacuolización tóxica. Cuerpos de Döhle. Reacción leucemoide. Enfermedad de Kawasaki. Anomalia de Alder-Reilly. Mucopolisacaridosis tipo VI. Anomalia de Chédiak-Higashi. Basofilia/mastocitosis. Mastocitosis cutánea. Leucemia de mastocitos. Neutrofilia neonatal. Sepsis en el neonato. Insuficiencia de la médula ósea. Anemia aplásica. Disqueratosis congénita. Pancitopenias. Anemia de Fanconi. Síndrome de Shwachman-Diamond. Neutropenia. Neutropenia cíclica. Síndrome de Kostmann. Eosinofilia. Eosinofilia en el neonato. Eosinofilia en la primera infancia. Leucoeritroblastosis. Osteopetrosis. Neoplasias mieloproliferativas en el neonato y la infancia. Mielopoyesis anormal transitoria. Monocitos y macrófagos. Maduración monocítica. Monoblasto. Promonocito. Monocito. Enfermedad de Gaucher. Enfermedad de Niemann-Pick. Síndrome hemofagocítico reactivo. Histiocitosis de células de Langerhans. Trastornos de depósito en el neonato y la infancia. α -Mansidosis. Mucopolisacaridosis. Síndrome de Hurler (linfocitos de Gasser). Cistinosis. Enfermedad de Wolman. Enfermedad mieloproliferativa. Leucemia mielomonocítica juvenil. Citogenética. Síndromes mielodisplásicos. Linfocitos. Maduración linfocitaria. Linfoblasto. Prolinfocito. Linfocitosis reactiva. Linfocitos reactivos (mononucleosis infecciosa). Infección por citomegalovirus. Infección por varicela. Hepatitis víricas. *Bordetella pertussis*. Linfocitosis infecciosa aguda. Enfermedad por depósito de ácido siálico. Neoplasias malignas no hematopoyéticas en el neonato y la infancia. Neuroblastoma. Rhabdomyosarcoma. Sarcoma de Ewing. Sección III: Plaquetas. Rangos de referencia plaquetarios en la infancia y la niñez. Maduración megacariocítica. Megacarioblasto. Promegacariocitos. Megacariocito. Anormalidades plaquetarias. Trombocitosis reactiva. Plaquetas grandes y gigantes. Agregados plaquetarios. Satelitismo plaquetario. Trombocitopenia. Trombocitopenia por destrucción aumentada. Trombocitopenia por trombopoyesis alterada o ineficaz. Trombocitopenia amegacariocítica. Síndrome de Bernard-Soulier. Síndrome de plaquetas grises. Anomalia de May-Hegglin. Trombocitopenia con ausencia o hipoplasia radial. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Trombocitosis. Neoplasias linfoproliferativas. Leucemia/linfoma linfoblástico B. Leucemia linfoblástica de células T. Leucemia/linfoma linfoblástico de células T.

✓ Lipidología Clínica

Christie M. Ballantyne, 3ª edición, octubre de 2024, idioma español, tapa dura, 424 páginas, editorial Elsevier, ISBN 9788413827384, libro impreso 157 euros, libro electrónico 110 euros.



Lipidología clínica es una guía para el tratamiento de los pacientes con niveles elevados de colesterol y otros trastornos lipídicos aterogénicos. Analiza en profundidad la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con altos niveles de lípidos y lipoproteínas e incluye recomendaciones actuales basadas en la investigación, así como los últimos avances clínicos y terapéuticos. Presenta los datos más recientes sobre guías de práctica clínica, evaluación de riesgos y tratamientos farmacológicos y no farmacológicos ya establecidos y nuevos, todo ello a cargo de expertos en la materia reconocidos internacionalmente. Incluye nuevos capítulos sobre las evaluaciones de riesgo poligénico; el inclisiran; el ácido bempedoico; el modulador selectivo del receptor α activado por el proliferador de peroxisomas pemafibrato; los blancos terapéuticos en evolución, Lp(a), ANGPTL3 y apoC-III, y las nuevas plataformas terapéuticas de la terapia génica y la edición del genoma. Ofrece contenidos nuevos o ampliados sobre inflamación; pruebas genéticas; troponinas para la evaluación del riesgo; estatinas y papel de los sequestradores de ácidos biliares, el ácido nicotínico y los fibratos; mAb; colchicina; IL-6 y tera-

pia celular, molecular y genética. Proporciona algoritmos de tratamiento y casos clínicos que exponen los problemas más frecuentes en la práctica clínica. Incluye la versión electrónica del libro que permite acceder al texto completo, las figuras y las referencias bibliográficas desde diversos dispositivos.

Contenido: Sección I. Introducción y mecanismos básicos. Descripción general de los lípidos y la aterosclerosis. Sección II. Evaluación del riesgo. Medición del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, del colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad, de la apolipoproteína B y de la concentración de partículas de lipoproteínas de baja densidad. Triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad en la evaluación del riesgo de enfermedad arterial coronaria. Lipoproteína(a) en la evaluación del riesgo cardiovascular. Evaluación clínica para pruebas genéticas y causas secundarias de dislipidemia. Puntuaciones de riesgo poligénico. Proteína C reactiva de alta sensibilidad. Ensayos emergentes para la evaluación de riesgos. Pruebas de imagen de aterosclerosis para la estratificación del riesgo: tomografía computarizada cardíaca y ecografía carotídea. Sección III. Tratamiento. Visión general del tratamiento de las dislipidemias. Resumen de las guías de práctica clínica de tratamiento: guía de la *American Heart Association/American College of Cardiology* y sus actualizaciones. Resumen de las guías de práctica clínica de la *Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*. Patrones dietéticos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Guías clínicas actualizadas sobre ejercicio y lípidos. Obesidad, lípidos y enfermedades cardiovasculares. Estatinas. Inhibidores de la absorción del colesterol. Inhibición de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Inclisiran. Ácido bempedoico. Pemafibrato: un nuevo modulador selectivo del receptor α activado por peroxisomas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Tratamiento antiinflamatorio para las enfermedades cardiovasculares. Nutracéuticos y alimentos funcionales para reducir el colesterol. Sección IV. Objetivos y plataformas terapéuticas nuevas y en evolución. Blancos terapéuticos en evolución: lipoproteína(a), apolipoproteína C-III, inhibición de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol. Terapia génica y edición terapéutica del genoma hepático para trastornos lipídicos. Sección V. Poblaciones especiales de pacientes: diabetes y síndrome metabólico. Hipercolesterolemia familiar y otras hipercolesterolemias graves. Tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar y de la quilomicronemia sostenida. Síndromes coronarios agudos. Receptores de trasplantes. Enfermedad renal crónica. Anomalías lipídicas en grupos raciales/étnicos de alto riesgo. Personas con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Para mayor información dirigirse a: Internet: www.axon.es - Correo electrónico: axon@axon.es
Tel.: (+34) 91 448 2188
Correo: AXON Librería S. L. - Raimundo Lulio 1 - 28010 MADRID, España



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Departamento de Bioquímica Clínica

CURSOS DE ACTUALIZACIÓN Y PERFECCIONAMIENTO 2025

Los cursos de actualización y perfeccionamiento (CAP) tienen por objeto actualizar los conocimientos en el dominio de un tema o área determinada dentro de un campo profesional y/o académico. Estos cursos permiten a los graduados universitarios aumentar sus capacidades profesionales.

La Facultad de Farmacia y Bioquímica ofrece cursos comprendidos en las áreas de Farmacia y Bioquímica, tanto de carácter básico como académico, o profesional aplicado. Todos los cursos otorgan puntos para el doctorado.

Los cursos se dictan el primer y/o segundo cuatrimestre de cada año.

La inscripción es on-line a través de la página web.

La modalidad de los cursos puede ser presencial, virtual, semipresencial o a distancia. Pueden ser de carácter teórico o teórico-práctico.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana ha seleccionado algunos cursos extraídos de la página web:
<https://www.ffyb.uba.ar/cursos-de-actualizacion-y-perfeccionamiento/> para su difusión.

LA INSCRIPCIÓN A LOS CURSOS DE ACTUALIZACIÓN Y PERFECCIONAMIENTO ESTÁ DISPONIBLE EN LA PÁGINA WEB DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA, SECRETARÍA DE POSGRADO:
www.ffyb.uba.ar

BACTERIAS CON DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS: SU RECONOCIMIENTO A TRAVÉS DE CASOS CLÍNICOS. VIRTUAL (803)

Objetivos: Los principales objetivos de este curso se orientan a que los participantes:

- Adquieran conocimientos básicos de patógenos bacterianos de difícil diagnóstico en el laboratorio clínico
- Posean una visión integral de los microorganismos infrecuentes y sepan reconocerlos
- Aprendan a identificar mediante métodos convencionales y moleculares dichos patógenos a través de la identificación presuntiva y definitiva utilizando fenotipia, proteómica y genómica
- Comprendan la clasificación de los microorganismos y su importancia clínica
- Conozcan los perfiles de sensibilidad de los microorganismos estudiados, las dificultades en realizar las pruebas de sensibilidad y el tratamiento adecuado

Período de desarrollo: del 28 de abril al 13 de octubre de 2025. Clases sincrónicas del 21 de julio al 29 de septiembre de 18:00 a 22:00

Clases teóricas: bacterias con dificultades diagnósticas: su reconocimiento a través de casos clínicos. Detección a partir de especímenes clínicos (medios de cultivo, atmósferas adecuadas y temperaturas de incubación), métodos de identificación: fenotípicos, proteómicos y genómicos, pruebas de sensibilidad antibiótica y elección de la terapéutica antibiótica adecuada. Bacilos gram positivos con dificultades diagnósticas: *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Actinotignum*, *Cutibacterium*

y relacionados. Micobacterias de rápido crecimiento. Cocos gram positivos: *Aerococcus* spp.; *Globicatella sanguinis*, *Vagococcus* spp., *Lactococcus* spp., *Abiotrophia/Granulicatella*; *Dolosigranulum pigrum*, *Gemella* spp., *Staphylococcus* spp. (especies emergentes). Bacilos gram negativos: *Enterobacterales* emergentes en la infección humana: *Enterobacter* spp. *Pantoea*, *Kosakonia*, *Phytobacter*, entre otros. BGN misceláneos: *Comamonas* spp. BGN helicoidales, grupo HACEK y relacionados. Otros BGN fastidiosos: *Bartonella*, *Rickettsia*, *Coxiella*, *Francisella* y *Legionella* spp.

Directores: Prof. Dr. Carlos Vay, Prof. Dra. Marisa Almuzara

Coordinadoras: Prof. Dra. Caludia Barberis, Prof. Dra. Angela Famiglietti

Requisitos de admisión: bioquímicos, bacteriólogos, veterinarios o profesionales con títulos equivalentes

Arancel: \$180.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 0,2 puntos

Asistencia solamente: 0,1 puntos

BIOMARCADORES ENZIMÁTICOS Y NO ENZIMÁTICOS EN LAS PATOLOGÍAS CARDÍACAS Y DEL TRACTO GASTROINTESTINAL. VIRTUAL (825)

Objetivos:

- Actualizar las metodologías de las determinaciones de enzimas en líquidos biológicos
- Estudiar la utilidad clínica de los biomarcadores en el diagnóstico, seguimiento, evolución y pronóstico de enfermedades hepáticas, pancreáticas, cardíacas, intestinales y del músculo esquelético
- Analizar los criterios de validación de resultados clínicamente útiles

Período de desarrollo: del 10 de septiembre al 29 de octubre de 2025. Miércoles de 18:00 a 21:00

Clases teóricas:

- Cinética enzimática. Métodos de determinación de actividad, ventajas y desventajas
- Métodos de referencia y de rutina. Estandarización y armonización en enzimología clínica
- Utilidad clínica de las enzimas como biomarcadores en las patologías del tracto gastrointestinal, del músculo cardíaco y del esquelético

Clases prácticas:

- Seleccionar los métodos de análisis según sus fundamentos y recomendaciones internacionales
- Estudiar el cumplimiento y el aporte de la cadena de trazabilidad con relación a su impacto en la validación de resultados
- Analizar los resultados de actividad y concentración de enzimas
- Realizar la interpretación clínica en las distintas patologías

Directoras: Bioq. Viviana Yapur, Bioq. María Fernanda Bustos

Requisitos de admisión: Bioquímico, Licenciado en Análisis Clínicos u otros títulos equivalentes

Arancel: \$100.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 0,5 puntos

Asistencia solamente: 0,25 puntos

CITOMORFOLOGÍA HEMATOLÓGICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: CORRELACIÓN CON LOS AUTOANALIZADORES. MIXTO

Objetivos: identificar y clasificar los diferentes tipos de células sanguíneas normales y patológicas. Reconocer y diagnosticar enfermedades hematológicas (leucemias, anemias, patologías benignas) mediante el análisis morfológico. Conocer los distintos contadores hematológicos, ventajas y limitaciones. Correlacionar los datos obtenidos en el contador hematológico con la citomorfología.

Período de desarrollo: del 1 de abril al 30 de mayo de 2025. Martes y jueves de 17:00 a 20:00

Clases teóricas:

- Introducción a la hematología
- Estudio morfológico de la serie roja y blanca. Alteraciones cuali y cuantitativas
- Estudio morfológico de médula ósea
- Síndromes linfoproliferativos crónicos. Mieloma múltiple
- Leucemias agudas
- Fundamentos de la medición en los autoanalizadores. Principales autoanalizadores del mercado. Alarmas e interferencias
- Programa de control externo de calidad

Clases prácticas:

- Microscopía de preparados normales y de patologías hematológicas

- Microscopía de fórmulas leucocitarias normales
- Microscopía de serie blanca
- Microscopía de serie roja
- Microscopía de síndromes mieloproliferativos crónicos
- Microscopía de síndromes linfoproliferativos crónicos
- Microscopía de leucemias agudas
- Discusión de casos clínicos

Directora: Prof. Esp. María Fernanda Ceballo

Coordinadores: Bioq. Natalia Borda, Bioq. Claudio Carbia

Requisitos de admisión: Bioquímico

Arancel: \$270.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 2,5 puntos.

Asistencia solamente: 1,25 puntos

CURSO INTENSIVO DEL ABORDAJE DE LOS LÍQUIDOS DE PUNCIÓN. MIXTO (819)

Objetivos: entrenamiento intensivo del profesional bioquímico en el abordaje de los líquidos de punción en las etapas del proceso bioquímico (preanalítica, analítica y pos analítica)

Período de desarrollo: del 17 de marzo al 30 de abril de 2025. Virtual: lunes a lunes a disponibilidad del alumno, 2 clases prácticas (jueves a confirmar). Horario: a disposición del alumno, clases prácticas presenciales 12:00 a 17:00

Clases teóricas: correlación entre muestras en fresco y coloreadas con diversas técnicas. Estudio integral de los líquidos de punción. Estudio citológico y pruebas químicas. El estudio de líquidos de punción en el laboratorio de urgencias

Clases prácticas: observación de diferentes tipos celulares coloreados con diversas técnicas. Confección de informes. Discusión de casos clínicos, resolución de problemas. Taller integrador

Directores: Prof. Dr. Luis Palaoro, Dra. Adriana Rocher

Coordinadores: Esp. Patricia Chenlo, Dr. Fernando Guerra

Requisitos de admisión: bioquímico, bacteriólogo, médico

Arancel: \$150.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal

- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 1,5 puntos

Asistencia solamente: 0,75 puntos

ESTUDIO CITOLÓGICO DEL SEDIMENTO URINARIO MIXTO (820)

Objetivos: entrenamiento del profesional bioquímico en la identificación de las células provenientes de patologías benignas y malignas del tracto urinario. Correlación entre muestras en fresco y coloreadas. Confección de informes de sedimento urinario

Período de desarrollo: del 2 de junio al 7 de julio de 2025. Virtual: lunes a lunes a disponibilidad del alumno, una clase práctica (jueves a confirmar). Horario: a disposición del alumno, clases prácticas presenciales de 12:00 a 17:00

Clases teóricas: correlación entre muestras en fresco y coloreadas con diversas técnicas. Cuadros citológicos en patologías benignas y malignas del tracto urinario. Métodos complementarios de diagnóstico citológico

Clases prácticas: observación de diferentes tipos celulares coloreados con diversas técnicas. Confección de informes. Discusión de casos clínicos, resolución de problemas. Taller integrador

Directores: Prof. Dr. Luis Palaoro, Dra. Adriana Rocher

Coordinadores: Esp. Patricia Chenlo, Dr. Fernando Guerra

Requisitos de admisión: bioquímicos, bacteriólogos, médicos

Arancel: \$100.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 0,5 puntos

Asistencia solamente: 0,25 puntos

EVALUACIÓN DEL SEMEN HUMANO. MIXTO (810)

Objetivos: brindar conceptos teóricos y herramientas prácticas para el estudio del semen humano y la interpretación de los resultados obtenidos

Período de desarrollo: del 7 de abril a 16 de mayo de 2025.

Clases presenciales: 12 y 13 de mayo de 9:00 a 14:00

Clases teóricas: anatomía y fisiología del aparato reproductor masculino. Evaluación del semen humano: movilidad, recuento y morfología. Estudio de la cromatina espermática. Fisiopatología y rastreo de anticuerpos antiespermáticos. Rol del bioquímico en el laboratorio de embriología clínica. Conceptos de control de calidad analítico: control interno y evaluación externa de calidad. Informe de los resultados

Clases prácticas: evaluación de muestras en forma virtual, semejante a un programa de evaluación externa. Cuestionarios de autoevaluación al finalizar cada clase para reforzar los conceptos proporcionados. Discusión de talleres de casos clínicos. En forma presencial, estudio de muestras en fresco y coloreadas

Directoras: Esp. Julia Ariagno, Esp. Patricia Chenlo

Requisitos de admisión: bioquímicos, biólogos, veterinarios, genetistas, otras disciplinas de ciencias de la salud

Arancel: \$200.000

Residentes extranjeros: USD300

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 2,5 puntos

Asistencia solamente: 1,25 puntos

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

EL PROFESIONAL DE LA SALUD EN LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL. DEL LABORATORIO AL PACIENTE. VIRTUAL (784)

Objetivos: la siguiente es una propuesta innovadora que incluye un proyecto formativo para el profesional de la salud y está orientado a la adquisición de conocimientos y habilidades que favorezcan su desarrollo en la investigación traslacional de las ciencias biomédicas.

Los objetivos son:

1. Promover, desde las ciencias básicas y clínicas, un acercamiento crítico, integrado y multidisciplinario, del profesional de la salud a la investigación traslacional.
2. Conocer de forma integral las diferentes fases y tipos de estudios que se desarrollan en una investigación traslacional.

3. Comprender y aplicar las herramientas y metodologías fundamentales para la realización de una investigación traslacional.

4. Ser capaz de comprender y realizar un análisis crítico de trabajos de investigación traslacional en distintas áreas de las ciencias biomédicas

5. Conocer las formas para comunicar y proteger los resultados de los avances científicos en el ámbito de la medicina traslacional.

Período de desarrollo: del 22 de septiembre al 7 de noviembre de 2025. Jueves de 18:00 a 21:00

Clases teóricas:

- **Investigación traslacional:** interacción entre la investigación básica y clínica
Definición, funciones de la investigación traslacional. Campos de interés en las ciencias biomédicas. Fortalezas y debilidades. Interacción entre la universidad, los centros de investigación, la industria y los centros de salud. Rol del profesional de la salud en la investigación traslacional.
- **Etapas de la investigación traslacional**
Investigación básica: modelos de experimentación matemáticos, físicos y biológicos (*in vivo*, *in vitro*, *ex vivo*). Investigación clínica: tipos de los estudios clínicos.
- **Herramientas de la medicina traslacional**
Marco teórico. Información científica. Hipótesis y objetivos. Tamaño muestral. Protocolo experimental. Ética en la investigación. Monitoreo de ensayos clínicos. Seguridad del paciente.
- **Metodología relevante para la investigación traslacional**
Concepto de biomarcadores. Tecnologías ómicas. Bioinformática. Modelado y *docking* molecular. Nanotecnología. Biobancos. Terapia celular. Terapia génica. Comunicación y protección de los resultados de los avances científicos.
Revistas científicas. Comités editoriales. Patentes y sistemas regulatorios.

Clases prácticas: búsqueda de información científica utilizando inteligencia artificial. Aplicaciones de la inteligencia artificial en las ciencias de la salud. Repositorios bibliográficos. Análisis crítico de protocolos en la investigación traslacional en distintas áreas de las ciencias biomédicas: modelos y grupos experimentales, poblaciones del estudio, tamaño de la muestra, criterios de inclusión y de exclusión, discontinuación o terminación de un estudio, comité de ética. Actividades de discusión y aplicación de tecnologías fundamentales para la investigación traslacional: ómicas, bioinformática, modelado y *docking* molecular, nanotecnología, terapia celular y génica. Experiencia: biobanco de sangre de cordón umbilical. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Experiencia de una investigación traslacional: método de detección y administración de coenzima Q10. Actividades sobre monitoreo y validación de protocolos de investigación clínica. Experiencia sobre el desarrollo de una patente.

Directoras: Prof. Bioq. Cristina Arranz, Prof. Dra. Analía Tomat
Coordinadoras: Prof. Dra. Carolina Caniffi, Prof. Dra. Rosana Elesgaray

Requisitos de admisión: dirigido a profesionales del área de las ciencias de la salud (bioquímicos, farmacéuticos, médicos, licenciados en Ciencias Biológicas, veterinarios, licenciados en Nutrición, biotecnólogos y de otras ciencias afines)

Arancel: \$190.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 2,5 puntos.

Asistencia solamente: 1,25 puntos

OBESIDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: DESDE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA CLÍNICA. VIRTUAL (817)

Objetivos: el presente curso tiene como objetivo general promover un acercamiento integrado y multidisciplinario al estudio de la enfermedad cardiometabólica. Este curso combina el estado actual del conocimiento de los sistemas que regulan la fisiología y fisiopatología cardiovascular y metabólica y las estrategias metodológicas para su investigación en el área biomédica con las perspectivas de avance en el área mediante el empleo de biomarcadores para la detección temprana.

Período de desarrollo: del 18 de agosto al 30 de septiembre de 2025. Miércoles de 18:00 a 20:30

Clases teóricas: mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la obesidad. Su relación con la enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico, dislipemias. Modelos animales para el estudio de la obesidad, síndrome metabólico y diabetes. Función y fisiopatología de los distintos tipos de tejido adiposo. El músculo esquelético como órgano endócrino y su función sobre el sistema cardiovascular. Microbiota y riesgo cardiometabólico. Sistemas de péptidos con actividad cardiometabólica: sistema renina-angiotensina, sistema de péptidos natriuréticos, sistema de endotelinas. Hormonas tiroideas: su relación con la obesidad y el metabolismo. Tratamiento clínico de la obesidad. Estrategias de intervención en la

dieta: ayuno intermitente vs. restricción calórica vs. dieta cetogénica. Los fármacos con acción cardiometabólica. Terapia génica y metabolismo lipídico. Biomarcadores de daño cardiovascular en la obesidad.

Clases prácticas: discusión de abordajes metodológicos para el estudio de la funcionalidad y morfología del corazón, los vasos, el tejido adiposo y el músculo esquelético en la literatura. Dietas en modelos animales. Anestesia y técnicas quirúrgicas en la investigación cardiometabólica. Evaluación directa e indirecta de la presión arterial y del flujo sanguíneo. Recolección y procesamiento de muestras. Detección de daño oxidativo, fibrosis e inflamación. Análisis morfológico de los tejidos. Resolución de problemas metodológicos sobre cuantificación de péptidos por RIA. Análisis de expresión de receptores del sistema renina-angiotensina y de péptidos natriuréticos.

Directoras: Prof. Dra. Carolina Caniffi, Prof. Bioq. Cristina Arranz

Coordinadoras: Prof. Dra. Analía Tomat, Prof. Dra. Rosana Elesgaray

Requisitos de admisión: graduados de carreras del área de la salud y carreras afines. Se requieren conocimientos de inglés técnico

Arancel: \$120.000

Res (CD) 837/89, acceden al 50% de descuento:

- Doctorandos de FFyB-UBA
- Becarios UBA, CONICET y de otras instituciones oficiales de gestión estatal
- Residentes farmacéuticos y/o bioquímicos de organismos oficiales de gestión estatal
- Docentes con dedicación exclusiva de la FFyB

A los fines que establece el artículo 15° (RESCS-2019-1686-E-UBA-REC) del Reglamento de Doctorado, este curso acredita por cumplimiento de:

Asistencia y aprobación: 0,5 puntos

Asistencia solamente: 0,25 puntos

.....
PARA SOLICITAR INFORMACIÓN DIRIGIRSE A:
SECRETARÍA DE POSGRADO - Junín 954 -
Planta principal
(1113) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES
Tel. 011 - 5287-4916
Correo electrónico: posgrado@ffyb.uba.ar
Lunes a viernes de 13.00 a 18.00 h



Universidad
Nacional
de Rosario

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Cursos 2025

Primer cuatrimestre

CURSO:

CALIDAD EN EL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS: CONTROL Y SISTEMA DE GESTIÓN

Dirección: Bioq. Enzo Peralta

Coordinación: Dr. Germán Pérez, Bioq. Paulina Casesi

Docentes: Bioq. Enzo Peralta, Bioq. Julia Drappi, Dr. Germán R. Pérez, Bioq. Luciana Suárez

Desarrollo: 55 horas (11 sesiones, una sesión semanal, 3 horas por sesión y 2 horas para resolución de actividades), curso virtual

Duración: del 6 al 31 de mayo de 2025

Horario: martes de 18:00 a 21:00

Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de Rosario. Suipacha 531. Rosario.

Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Santa Fe, 2ª circunscripción. Santa Fe 1828. Rosario.

Metodología de evaluación: porcentaje de asistencia a clases teóricas: 85%, porcentaje de actividades prácticas realizadas: 85%

Los participantes deberán obtener como mínimo 7 (7/10) puntos para aprobar el curso

Aporte: Argentinos: \$ 80.000

Extranjeros: U\$S 200

Colegiados CBSF2: 50% del costo

Estudiantes de doctorado de FCB y F/UNR: sin costo

Estudiantes de grado avanzados: 25% del costo

Consultar en el Colegio de Bioquímicos el método de pago.

Inscripción hasta: Secretaría del CBSF2: hasta el 1 de abril de 2025

Consultas: secretaria@colebiosf2.org (cupos mínimo 10, cupo máximo 50)

Destinatarios: bioquímicos, estudiantes de doctorado y carreras afines

Programa sintético:

Aspectos teóricos y prácticos del control de calidad analítico. Herramientas del control de calidad. Control de calidad interno. Estrategias y planificación. Control de calidad externo. Principales programas: utilidad. Diagramación del control de calidad (taller). Conceptos de calidad y su aplicación al laboratorio. Normas y regulación. Certificación y acreditación. ISO 9001. Marco legal de la habilitación de laboratorios. SGC en Laboratorios Clínicos ISO 15189. Normas complementarias en la implementación de un SGC.

CURSO:

ESTADÍSTICA APLICADA

Dirección: Lic. María Belén Allasia

Coordinación: Lic. Julia Fernández

Docentes: Lic. Julia Fernández, Lic. María Belén Allasia, Prof. Lic. Laura Piskulic, Prof. Lic. Joaquín Ferreyra, Lic. Natalia Labadie, Dra. María José Beribe, Lic. Santiago García Sánchez

Desarrollo: 80 horas (10 sesiones, una sesión semanal de 6 horas)

Duración: del 7 de abril al 9 de junio de 2025

Horario: lunes a viernes de 9:00 a 13:00 y de 15:00 a 17:00 (curso presencial)

Lugar: Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas o auditorio de IQUIR

Metodología de evaluación: Aprobación de un trabajo práctico en base al análisis de datos donde se evaluará la elección de la técnica estadística aplicada y la interpretación de los resultados.

Aprobación de un examen final integrador a libro abierto

Aporte: Argentinos: \$240.000

Extranjeros: U\$S 250

Inscripción hasta: 27 de marzo de 2025 (cupos mínimo 10, cupo máximo 50)

Destinatarios: graduados de las carreras de Bioquímica, Farmacia, Lic. en Biotecnología, Lic. en Química o carreras afines

Programa sintético:

- Módulo 1. Conceptos básicos de estadística
- Módulo 2. Introducción al diseño de experimentos. Ensayo de hipótesis en base a dos o más muestras
- Módulo 3. Análisis de la variancia a dos o más criterios de clasificación
- Módulo 4. Métodos no paramétricos
- Módulo 5. Regresión lineal simple y múltiple
- Módulo 6. Análisis de datos categóricos
- Módulo 7. Regresión logística
- Módulo 8. Introducción al análisis de datos longitudinales
- Módulo 9. Análisis de datos multivariados supervisado
- Módulo 10. Análisis de datos multivariados no supervisado

**CURSO:
TOXICOLOGÍA SUPERIOR**

Dirección: Dra. Silvana Rosso

Co-Dirección: Dra. Alejandra Pacchioni

Docentes: Dr. Aristides Pocchetino, Dra. Lorena Micucci, Dra. Valeria Cholic, Lic. Silvana Biolatto, Bioq. Omar Zambón, Dra. Cintia Konju

Desarrollo: 60 horas (20 sesiones, 2 sesiones semanales de 3 horas cada una), curso presencial

Duración: del 14 de abril al 20 de junio de 2025

Horario: de 12:00 a 15:00

Lugar: Laboratorio de Toxicología Experimental, Área Toxicología, Fac. de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR

Metodología de evaluación: examen final individual que consistirá en la preparación y posterior defensa oral de un trabajo monográfico de un tema elegido por el alumno entre los temas tratados durante el curso

Aporte: Argentinos: \$65.000

Extranjeros: U\$S 65

Inscripción hasta: 23 de marzo de 2025 (cupos mínimo 4, cupo máximo 24)

Programa: Generalidades. Toxicocinética/toxicodinamia. Evaluación de riesgo, dosis de referencia, índices de toxicidad, factores de exposición, LD50. Carcinogénesis. Mecanismos de conversión neoplásica. Toxicología alimentaria, contaminantes naturales, aditivos, regulación. Toxicología de compuestos volátiles, mecanismos, solventes químicos. Fuentes de exposición. Marcadores bioquímicos. Toxicología ocupacional e industrial. Metales pesados: fuentes, dosis tóxica, mecanismo de acción, biomarcadores. Plaguicidas: clasificación, propiedades, etiología, fisiopatología. Toxicidad aguda y retardada. Tratamientos, biomarcadores. Bioacumulación y biomagnificación. Ecotoxicología. Marcadores, interacciones. Neurotoxicología. Desarrollo del

SNC, vulnerabilidad, etapas de susceptibilidad. Sitio de acción de tóxicos, neurotoxinas, neurotrofinas y desarrollo neuronal. Procesos de mielinización, células mielinizantes, formación de mielina. Patologías desmielinizantes. Disruptores endocrinos y el sistema nervioso central. Neurotoxicología de plaguicidas. Exposición. Glifosato y formulaciones relacionadas. Glufosinato. Posibles mecanismos celulares de toxicidad. Uso de pesticidas en cultivos genéticamente modificados. Presentación y discusión de trabajos científicos.

CURSO:

ENSAYOS AUTOGRÁFICOS SOBRE CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA (TEÓRICO/PRÁCTICO)

Dirección: Dr. Ricardo Furlán

Docentes: Dra. Estefanía Buttasi, Dr. Ignacio Cabezudo, Dra. María Victoria Castelli, Dra. Melina Di Liberto, Dra. Silvia López, Ayelén Ramallo, Dr. Mario Salazar, Dr. Carlos Solís, Dra. Laura Svetaz

Desarrollo: 60 horas (10 sesiones, 5 sesiones semanales de 5-7 horas cada una)

Duración: del 10 al 21 de marzo de 2025

Horario: lunes a viernes de 9:00 a 12:00 y de 14:00 a 18:00

Lugar: Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas o auditorio de IQUIR

Metodología de evaluación: examen final individual

Aporte: total \$90.000 (posibilidad de 2 cuotas)

Teoría: \$35.000

Laboratorio: \$55.000

Inscripción hasta: 1 de marzo de 2025 (25 alumnos como máximo en la opción sin laboratorio, 5 alumnos como máximo en la opción con laboratorio)

Destinatarios: farmacéuticos, bioquímicos, lic. en Química, lic. en Biotecnología, lic. en Ciencia y Tecnología de Alimentos, ingenieros agrónomos y egresados de carreras universitarias con conocimientos de química. Estudiantes de doctorado en Cs. Químicas o en Cs. Biológicas.

Programa

Introducción. Acoplamiento cromatografía en capa delgada (CCD) y bioensayos. Ensayos químicos sobre CCD. Detección de antioxidantes. Ensayos bioquímicos sobre CCD. Detección de inhibidores enzimáticos. Ensayos microbiológicos sobre CCD. Acoplamiento de ensayos sobre CCD con espectrometría.

CURSO:

FISIOLOGÍA EXPERIMENTAL

Dirección: Dra. María Cecilia Larocca, Dra. Silvia Stella Maris Villanueva

Docentes: Dra. María de Luján Álvarez, Dra. Evangelina Almada, Dra. Maite Arana, Dr. Ismael Barosso, Dra. Anabel Brandoni, Dra. Romina Bulacio, Lic. Celeste Capitani, Dra. María Paula Ceballos, Dra. Carla Comanzo, Dr. Fer-

nando Crocenzi, Dr. Cristian Favre, Dra. Anabela Ferrek, Dra. María Fernanda Fussi, Dra. Herminia Hazelhoff, Dra. Verónica Livore, Bioq. Marcelo Luquita, Bioq. Julieta Marrone, Dra. Sara Molinas, Lic. Mara Ojeda, Dr. Alejandro Pariani, Dr. Ariel Quiroga, Dra. María Teresa Ronco, Dra. María Laura Ruiz, Dr. Enrique Sanchez Pozzi, Dr. Diego Taborda, Dra. Marina Vera

Desarrollo: 80 horas (20 sesiones, 2 sesiones semanales de 4 horas cada una)

Duración: del 8 de mayo al 27 de julio de 2025

Horario: a coordinar con los alumnos

Lugar: aula de graduados, Área Fisiología y Área Morfología, laboratorio del Depto. de Cs. Fisiológicas, FOMEC

Metodología de evaluación: se evaluarán los conocimientos teóricos mediante un examen final escrito con modalidad "libro abierto", con un tiempo límite para la realización del mismo. Asimismo, los alumnos presentarán y participarán en la discusión de trabajos científicos que empleen los modelos y las metodologías estudiadas

Aporte: \$60.000 (posibilidad de 3 cuotas de \$20.000)

Inscripción hasta: 28 de abril de 2025 (cupos mínimo: 5, cupo máximo: 15)

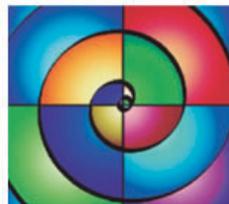
Destinatarios: bioquímicos, farmacéuticos, licenciados en Biotecnología, médicos, licenciados en Biología o carreras afines

Programa sintético:

- Introducción al curso. Presentación de los alumnos y de los docentes. Fisiología experimental: ayer, hoy y mañana. Metabolismo de biotransformación de fases I y II. Determinación y práctica. Estudio del metabolismo lipídico, hepático e intestinal.
- Modelos de estudio de efectos dietarios en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Teoría y práctica. Determinación de la función renal en modelos de lesión renal aguda.
- Transporte transepitelial intestinal de solutos. Aplicación en un modelo de evaluación *in vitro* de la función intestinal. Teoría y práctica.
- Transporte transmembrana y transepitelial de agua. Aislamiento de células y purificación de membranas para su estudio.
- Transferencia génica *in vivo* y en modelos celulares. Teoría y práctica.
- Evaluación de organización, funcionalidad y división de células epiteliales en cultivo. Diferenciación epitelial, migración celular, crecimiento celular en modelos 2D y de organoides. Ciclo celular. Evaluación de proliferación y ciclo celular por citometría de flujo.
- Modelos *in vivo* de regeneración y neoplasia hepática. Evaluación de proliferación y muerte celular. Presentación y discusión de trabajos bibliográficos. Evaluación.



FUNDACION
BIOQUIMICA
ARGENTINA



PROECO
Programa de
Educación Continua

FUNDACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA (PROECO)

Cursos 2025

Los profesionales de las ciencias bioquímicas saben de la importancia de una formación permanente ante los avances científicos, para mejorar la calidad de las prestaciones, en beneficio de los pacientes.

Considerando el DERECHO a la educación continua de posgrado, en 1997 se creó el Programa de Educación Continua PROECO, con el objetivo de mejorar la accesibilidad a la educación tanto geográfica como económica.

El programa ofrece más de 144 temas y con una parte de ellos cada año se dictan cursos, tanto presenciales como virtuales, que contribuyen a resolver los problemas profesionales que se presentan en el laboratorio de análisis clínicos.

Las instituciones bioquímicas pueden solicitar dichos cursos para ser dictados de manera conjunta, en cualquiera de sus modalidades y con acuerdos que beneficien a los integrantes de las mismas.

Los cursos presenciales rotativos por distintas localidades de la provincia de Buenos Aires y otras ciudades del interior

del país, llegan al cuerpo bioquímico de una manera teórico-práctica novedosa, junto con los talleres participativos, que varían de acuerdo a cada tema en particular y a cada zona en especial.

Mediante el uso de encuestas, que utilizan herramientas epidemiológicas, los docentes pueden conocer al grupo de alumnos y adaptar los cursos a las necesidades del mismo y a las particularidades de cada región. Esta metodología permite garantizar la igualdad en la accesibilidad al conjunto de los colegas.

La educación a distancia por *internet* combina los materiales educativos clásicos con las nuevas tecnologías de la comunicación, con el objetivo de aumentar aún más la accesibilidad, derrumbando las paredes de las aulas y ampliando las fronteras espaciales al permitir una gran flexibilidad en los tiempos de estudio. Hay 40 actividades virtuales entre cursos, webinars, MOOC y cursos internacionales. También se han llevado a cabo con mucho éxito, varias ediciones del VIRTUALAB, congreso virtual en Bioquímica Clínica.



CURSOS 2025 VIRTUALES

(Para ver los temarios ingresar en www.fba.org.ar)

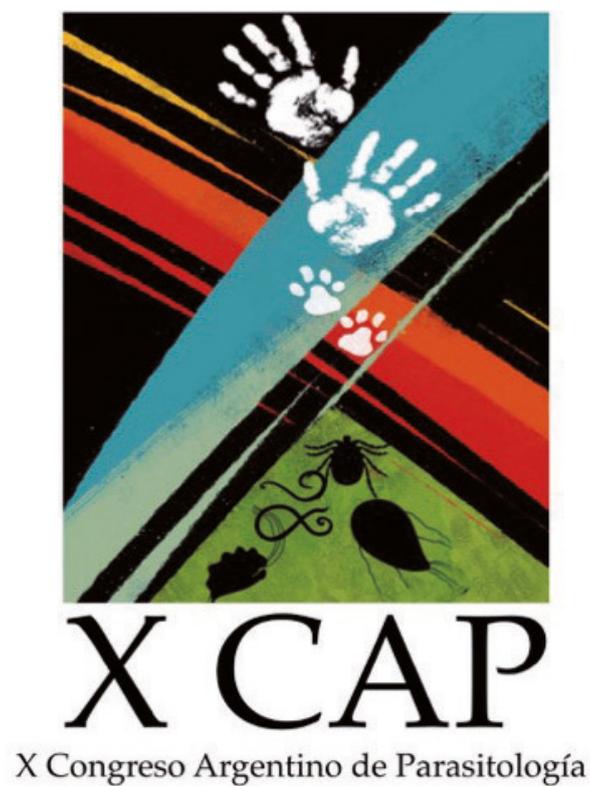
NUEVO Curso de redacción de publicaciones científicas	Dra. Nilda Fink Dra. Beatriz Perazzi Dr. Raúl Ignacio Coniglio BD. Pamela De Francesco	FBA
NUEVO Creatinina y evaluación de la función renal de filtración glomerular: metodología y recomendaciones	Dra. Cecilia Brisson	UNL
NUEVO Actualización en antimicrobianos	Dra. Angela Famiglietti Dra. Marcela Nastro	UBA
NUEVO Pediatría: intervalos de referencia y valores críticos (Curso doble de 120 h asignadas)	Dra. Stella Carchio Dr. Eduardo Chaler	Hospital Garrahan
Metabolismo óseo y su evaluación mediante marcadores bioquímicos	Dra. Susana Zeni	UBA
Biomarcadores tumorales: aspectos generales, actualidad y aplicación en clínica	Dr. Ignacio León Dra. Paola Prener	UNLP
Medio interno en adultos y pediatría. Parte 1	Dr. Oscar Pérez	FBA
NUEVO Medio interno en adultos y pediatría. Parte 2. Agua, natremia	Dr. Oscar Pérez	FBA
Celiaquía: reacción autoinmune al consumo de gluten	Dra. María Esther Lasta	FBA
Desequilibrio de la microbiota intestinal. Salud-enfermedad	Dra. María Esther Lasta	FBA
Biología molecular	Dra. Mónica Spalvieri Dra. Gloria Cerrone	UNLP
Plasma rico en plaquetas	Dra. Mariana M. González	UNLP
NUEVO Virología alimentaria: contaminación y detección de virus en alimentos	Dra. Viviana Mbayed	UBA
NUEVO La bioquímica de la actividad física y el deporte (Curso doble de 120 h asignadas)	Dra. Adrián Aymard Dr. Di Carlo	UBA
Métodos de diagnóstico en Parasitología	Dra. Silvia Carnevale Dr. Jorge N. Velásquez Dr. Osvaldo G. Astudillo	INEI Malbrán
Hongos miceliales no dermatofitos de importancia médica	Dra. María Victoria Zuliani Dra. Karina Ardizzoli	UNLP
Mucorales: actualización y resignificación	Dra. María Victoria Zuliani Dra. Karina Ardizzoli	UNLP
Micología práctica. Herramientas para la toma de muestras. Siembra y preparación de medios de cultivo artesanales	Dra. María Victoria Zuliani Dra. Karina Ardizzoli	UNLP
Levaduras de importancia médica	Dra. María Victoria Zuliani Dra. Karina Ardizzoli	UNLP
El laboratorio en la insulinoresistencia y el riesgo cardiovascular	Dra. Gabriela Berg Dra. Valeria Zago Dr. Martín Repetto	UBA
ZOOM Ayuno vs. no ayuno	Dra. Gabriela Berg	UBA
Citología urinaria en fresco y coloreada: detección de patologías benignas y malignas	Dra. Adriana Esther Rocher	UBA
BACOVA	Dra. Beatriz Perazzi	UBA
Diabetes gestacional	Dra. Victoria Ortiz	UBA

Hepatitis virales: actualización en virus de la hepatitis C	Dr. Guillermo Gambino Dra. Alejandra Musto	FBA
Gestión de la calidad en la etapa posanalítica	Dra. Graciela Pennacchiotti	UNS
Taller de validación y verificación de procedimientos analíticos cuantitativos	Dr. Raúl Girardi	FBA
Fortalecimiento del Sistema de Gestión de la Calidad de los Laboratorios. Acreditación de laboratorios. Análisis de los diferentes estándares del MA3	Dr. Carlos Peruzzetto Dr. Raúl Girardi	FBA
Indicadores. Una herramienta para la toma de decisiones en base a evidencias objetivas. Su utilidad y aplicación en el laboratorio clínico	Dr. Carlos Peruzzetto	FBA
Transporte por carretera de material biológico infeccioso, en particular de especímenes para diagnóstico	Dr. Horacio Micucci	FBA
Protozoarios intestinales	Dra. Leonora Kozubsky	UNLP
Helmintiosis	Dra. Leonora Kozubsky	UNLP
Mecanismos moleculares de la fisiopatología testicular y ovárica	Dr. Daniel Aquilano	FBA
Micosis sistémicas endémicas	Dr. Javier Bava	FBA
Dermatofitos	Dr. Javier Bava	FBA
NUEVO (en preparación) Gestión en salud	Dra. Amanda Rubilar	FBA
NUEVO (en preparación) Actualización en disfunción tiroidea. Diagnóstico bioquímico e interpretación	Dra. Claudia Melillo Dra. Paola Prener	UNLP
NUEVO (en preparación) Valores críticos y emergencias en endocrinología	Dra. Claudia Melillo Dra. Paola Prener	UNLP
NUEVO (en preparación) Actualización en endocrinología reproductiva. Diagnóstico bioquímico e interpretación	Dra. Claudia Melillo Dra. Paola Prener	UNLP
NUEVO (en preparación) Diagnóstico molecular en cáncer de mama, nuevos marcadores e impacto en la terapéutica	Dra. Sandra Filippini Dra. Roxana Cerretini	FBA
NUEVO (en preparación) Calidad en el laboratorio clínico: especificaciones de calidad y caracteres de confiabilidad (error sistemático, aleatorio y total)	Dr. Raúl Girardi	FBA
NUEVO (en preparación) Calidad en el laboratorio clínico. Especificaciones de calidad y caracteres de confiabilidad. Verificación de la linealidad y rango lineal. Verificación del intervalo de referencia	Dr. Raúl Girardi	FBA
NUEVO (en preparación) Metrología en el laboratorio clínico. Estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico. Materiales de referencia	Dr. Raúl Girardi	FBA
NUEVO (en preparación) Calidad en el laboratorio clínico. Control de la calidad en la fase analítica	Dr. Raúl Girardi	FBA
NUEVO (en preparación) Aplicaciones de la citogenética en Bioquímica Clínica	Dra. Marta Carballo Dra. Stefanía Casciaro y colaboradores	UBA

2025
Cursos nuevos o actualizados
(para ver los temarios ingresar en www.fba.org.ar)

NUEVO A2 07 El laboratorio centrado en el paciente. Algunas herramientas de gestión para el análisis y mejora del servicio que prestamos	Dr. Agustín Juan Bolontrade	FBA
ACTUALIZADO A2 09 Fortalecimiento del Sistema de Gestión de la Calidad de los Laboratorios. Acreditación de Laboratorios. Verificación/validación de procedimientos analíticos cuantitativos. Análisis de los diferentes estándares del MA3. (PAL - PEEC – Logística de Amazon)	Dr. Carlos Peruzzetto Dr. Raul Girardi	FBA
ACTUALIZADO A2 11 Indicadores. Una herramienta para la toma de decisiones en base a evidencias objetivas. Su utilidad y aplicación en el laboratorio clínico. (PAL-FBA)	Dr. Carlos Peruzzetto	FBA
ACTUALIZADO B11 01 (curso mixto-virtual-presencial) Taller de validación/verificación de procedimientos analíticos cuantitativos - Curso Avanzado I – PEEC-FBA	Dr. Raul Girardi	FBA
ACTUALIZADO B11 02 Metrología en Bioquímica Clínica - Curso Avanzado II – PEEC-FBA	Dr. Raul Girardi	FBA
NUEVO C6 06 Taller microbiota. Desequilibrio de la microbiota intestinal. Salud y enfermedad. FBA	Dra. María Esther Lasta	FBA
NUEVO C6 08 SIBO-Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado como una disbiosis de la microbiota intestinal- FBA	Dr. María Esther Lasta	FBA
NUEVO C 13 07 Análisis del semen- FFyB-UBA	Dra. Patricia Chenlo Dra. Julia Irene Ariagno	UBA
C14 06 Pediatría: etapa preanalítica. Toma de muestras microbiológicas y accesorios venosos difíciles. Indicadores de calidad. (H. Austral-H. Garrahan)	Dra. Mercedes Zíropoli Dra. Claudia Hernández	FBA
NUEVO C16 04 Estrés psicosocial y alteraciones metabólicas: nuevos actores en viejas enfermedades- FFyB-UBA	Dra. Bibiana Fabre Dra. Gabriela Berg	UBA
ACTUALIZADO H 03 (2) Introducción al estudio de: leucemias crónicas, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. FCE-UNLP	Dr. Luis Pistaccio Dra. Mariana M. González	UNLP
NUEVO H 09 Autoanalizadores hematológicos en la validación del hemograma. FFyB-UBA	Dra. Luciana Gualco	UBA
NUEVO H 06 Hemograma: interpretación y punto de partida para el diagnóstico de anemias. Casos clínicos.	Dra. Silvia J. Eandi Eberler Dr. Diego A. Fernández	H. Garrahan
ACTUALIZADO MB 01 Actualización en antimicrobianos. FFyB-UBA (curso mixto virtual-presencial)	Dra. Ángela Famiglietti	UBA
NUEVO MB 02 Los antimicrobianos en las infecciones más frecuentes. Infección urinaria e infecciones de piel y partes blandas. Mixto con 2 videos. FFyB-UBA	Dra. Ángela Famiglietti Dra. Marcela Nastro Dr. Carlos Hernán Rodríguez	UBA
NUEVO MB 07 Taller de urocultivo, identificación de gérmenes y antibiograma. Notificación bioquímica y vigilancia epidemiológica. Zoom y presencial. FFyB-UBA	Dra. Beatriz Perazzi	UBA
NUEVO MV 05 Infecciones virales emergentes. Virus del dengue y otros arbovirus. FFyB-UBA	Dra. Lucía V. Cavallaro Dr. Federico Di Lello Dr. Gabriel García	UBA

Más todos los cursos que figuran en la página www.fba.org.ar/proeco presencial y virtual



El X Congreso Argentino de Parasitología (X CAP) tendrá lugar en la ciudad de Puerto Iguazú, Misiones, Argentina, del 7 al 9 de mayo de 2025. Como en todos los congresos de la especialidad, el objetivo es propiciar el intercambio de ideas y conocimientos entre investigadores, estudiantes y profesionales de diversas ramas de la parasitología. En esta oportunidad, el lema del congreso será **“Fronteras parasitológicas: entre biodiversidad y salud”**, en alusión al contexto regional de la sede en la triple frontera Argentina-Brasil-Paraguay, donde la interrelación entre la conservación de la biodiversidad y la salud humana y animal es de especial importancia.

Comisión organizadora local

Presidente: Juliana Notarnicola, Investigadora Independiente del CONICET, IBS Iguazú, FCF-UNaM
 Vicepresidente: Daniel Salomón, Investigador Superior del CONICET, INMeT-ANLIS
 Secretaria: Mara Urdapilleta, Becaria Posdoctoral del CONICET, INMeT-ANLIS
 Prosecretaria: Daiana Sanabria, Investigadora Asistente INMeT-ANLIS, FCEqyN-UNaM
 Tesoreros: Sebastián Costa, Técnico Profesional del CONICET, IBS Iguazú y Daniela Lamattina, Investigadora asistente del CONICET, INMeT-ANLIS

Presentaciones libres

Ejes temáticos*

- **Biodiversidad y ecología parasitaria**
 Poblaciones y comunidades parasitarias, biogeografía
 Parasitología de vertebrados

- Parasitología de invertebrados
- Fitoparasitología
- Paleoparasitología
- Parasitología humana
- **Parasitología y sociedad**
 Epidemiología, diagnóstico, vigilancia y control
 Salud pública
 Educación, epistemología, legislación, difusión
- **Taxonomía, filogenia, fisiología, parasitología experimental y aplicada**
 Parasitología experimental
 Parasitología molecular. Taxonomía sistemática, evolución y filogenia
 Fisiología e inmunología
 Parásitos como bioindicadores, marcadores y biosensores

* Se aceptan trabajos de virus, hongos, bacterias como agentes parasitarios.

Conferencistas

El X CAP contará con la presencia de excelentes conferencistas nacionales e internacionales. Como es tradición, además de las presentaciones de trabajos libres en formato oral y póster, habrá simposios, talleres y mesas redondas.

- Dr. Daniel Brooks, Biólogo, Profesor Emérito de la Universidad de Toronto, autor de más de 400 publicaciones. En su trabajo integra principios evolutivos fundamentales en planes de acción efectivos para enfrentar los desafíos del cambio climático global.
- Dr. Filipe Dantas-Torres, Investigador de la Fundación Oswaldo Cruz, Brasil y autor de más de 400 publicaciones. Es médico veterinario con enfoque en zoonosis y salud animal.

INSCRIPCIONES				
X CONGRESO ARGENTINO DE PARASITOLOGÍA				
7, 8 y 9 de Mayo de 2025				
Puerto Iguazú, Misiones, Argentina				
Categoría		Temprana hasta el 30/11/24	Intermedia del 1/12/24 al 28/02/25	Tardía (sujeta a cambios) del 1/03/25 al 30/04/25
Socios APA-SAP-SAREM*	Profesionales	AR\$70.000	AR\$85.000	AR\$125.000
	Estudiantes de posgrado	AR\$40.000	AR\$50.000	AR\$70.000
	Estudiantes de grado	AR\$30.000	AR\$40.000	AR\$55.000
No socios	Profesionales	AR\$100.000	AR\$120.000	AR\$180.000
	Estudiantes de posgrado	AR\$50.000	AR\$60.000	AR\$90.000
	Estudiantes de grado	AR\$35.000	AR\$45.000	AR\$65.000
Residentes de Brasil y Paraguay	Profesionales	US\$120	US\$150	US\$200
	Estudiantes	US\$80	US\$100	US\$120
Extranjeros	Profesionales	US\$150	US\$200	US\$250
	Estudiantes	US\$100	US\$120	US\$150

- Dra. Antonieta Rojas de Arias, Bióloga, Investigadora del CONACYT, Paraguay, autora de más de 150 artículos. Sus áreas de actuación incluyen ciencias de la salud, medicina tropical, parasitología, entomología médica, salud pública y medioambiental, epidemiología y cambio climático.
- Dr. Guillermo Denegri, Investigador del CONICET, Argentina, autor de más de 150 publicaciones en el campo de la parasitología. Es especialista en zoonosis parasitarias, epidemiología, quimioterapia y biología evolutiva.
- Dra. María Soledad Santini, Investigadora del CONICET y Directora del Instituto Nacional de Parasitología, ANLIS Malbrán. Es especialista en eco-epidemiología de parásitos y vectores, gestión y planificación estratégica en salud pública y salud ambiental.
- Dr. Esteban Couto, Médico Infectólogo, Investigador del Instituto Nacional de Medicina Tropical, ANLIS Malbrán. Su trabajo se enfoca en enfermedades infecciosas, medicina tropical, patología regional, epidemiología en salud pública y arbovirus.

Como es tradición, además de las presentaciones de trabajos libres en formato oral y póster, habrá simposios, talleres y mesas redondas. Antes y después del congreso habrá cursos de formación de grado y posgrado en diversas temáticas relacionadas al estudio de los parásitos. Aspirando al disfrute pleno de la experiencia Iguazú, se organizarán diversas salidas y eventos sociales. El Comité Organizador, juntamente con el/la coordinador/a de cada actividad, podrá sugerir participantes adicionales según los resúmenes enviados y la temática en cuestión. Los trabajos libres a presentar en modalidad de póster y comunicación oral deberán cumplir los lineamientos y formatos estipulados en la página del congreso, donde también estarán los enlaces para el envío de resúmenes.

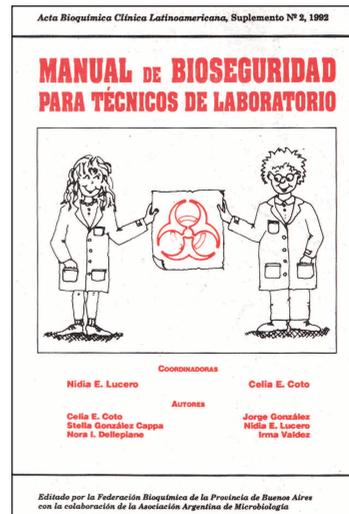
**Para todo tipo de información dirigirse a
www.apargentina.org.ar**

Suplementos y publicaciones de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*

MANUAL DE BIOSEGURIDAD PARA TÉCNICOS DE LABORATORIO (1992)

Contenido: El libro está dirigido a los auxiliares y técnicos de laboratorio y pretende ser una herramienta de conocimiento que ayude a evitar riesgos de accidentes de trabajo. Consta de 10 capítulos en donde se dan las nociones de bioseguridad en el laboratorio, manejo de equipos, inmunoprofilaxis, recepción y envío de muestras, emergencias y primeros auxilios.

Cantidad de páginas: 81.



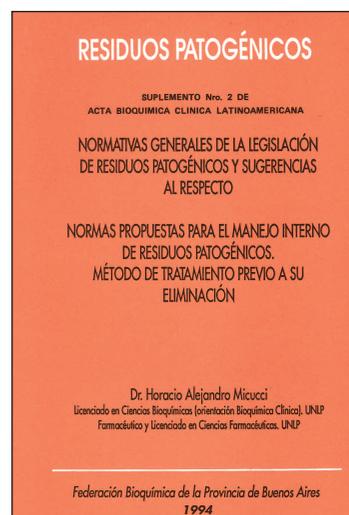
RESIDUOS PATOGENICOS (1994)

Autor: Horacio A. Micucci

Se trata de normativas generales de la legislación de residuos patogénicos y de normativas propuestas para el manejo interno de tales residuos.

Contenido: Residuos patogénicos: clasificación. Generadores de residuos. Tiempo y almacenamiento de residuos patogénicos. Normas para la antisepsia, desinfección y esterilización. Normas para material no descartable. Normas para eliminación de residuos patogénicos.

Cantidad de páginas: 32.

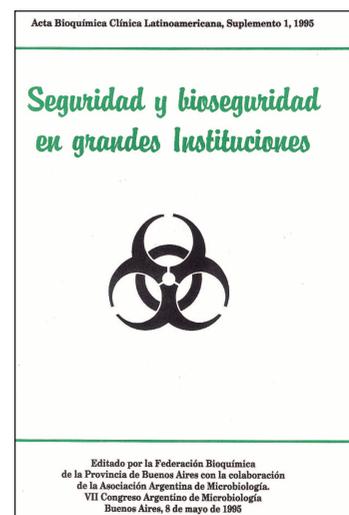


SEGURIDAD Y BIOSEGURIDAD EN GRANDES INSTITUCIONES (1995)

Obra a cargo del grupo del VII Congreso Argentino de Microbiología, coordinado por la Dra. Nidia E. Lucero.

Contenido: La bioseguridad y la calidad de vida. Dificultades para implementar programas de seguridad y bioseguridad. Talleres nominales participativos. Bioseguridad en grandes instituciones.

Cantidad de páginas: 67.

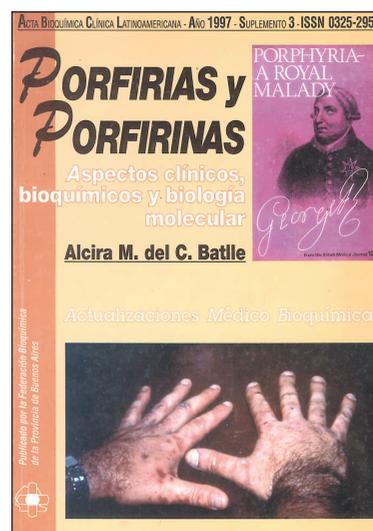


PORFIRIAS Y PORFIRINAS. ASPECTOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS Y BIOLOGÍA MOLECULAR (1997)

Autor: Alcira M. del C. Batlle

Contenido: Biosíntesis del hemo. Porfirias humanas, signos y tratamientos. Pseudoporfirias y hemodiálisis. Porfirias experimentales. Biología molecular de las porfirias. El laboratorio de las porfirias.

Cantidad de páginas: 171.



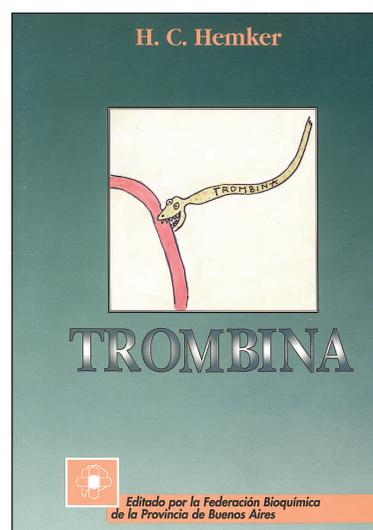
TROMBINA (1998)

Autor: H.C. Hemker

Es una monografía que explica de una manera extraordinariamente simple y didáctica el complejo mecanismo de generación y acción de la trombina.

Contenido: Qué es la trombina. Sobre qué ejerce su acción. Regulación de la generación de trombina. Activación por proteólisis limitada. Reacciones esenciales que conducen a la formación de trombina. Complejo protrombinasa. Tromboplastina. Factores de la coagulación. Plaquetas. Reacción de liberación y reacción "flip-flop". Trombosis. Antitrombina III. Heparina.

Cantidad de página: 39. Incluye numerosas ilustraciones muy ingeniosas.



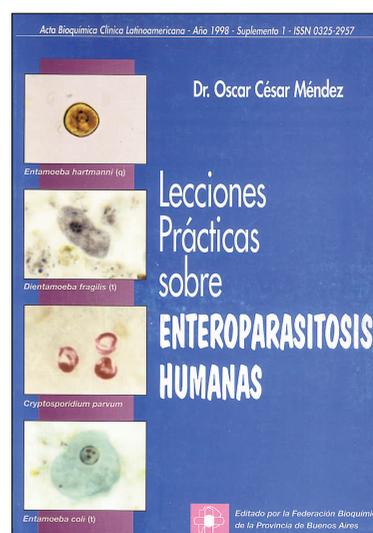
LECCIONES PRÁCTICAS SOBRE ENTEROPARASITOSIS HUMANA (1998)

Autor: Oscar César Méndez

Se trata de un libro claro, breve y ameno que presta especial atención a los conocimientos explicativos que fundamentan e introducen a los temas.

Contenido: Introducción: las parasitosis en el mundo y en Argentina. Condiciones que las favorecen. Infección y enfermedad. El laboratorio parasitológico: estudio macroscópico, tipos de muestras, soluciones conservadoras, técnicas de concentración. Colorantes. Cultivos de larvas. Coproanticuerpos. Control de calidad. Fórmulas de los reactivos. Selección de técnicas enteroparasitológicas. Protozoarios. Flagelados. Ciliados. Coccidios. Helmintos. Trematodos. Nematodos intestinales. Claves de identificación. Confusiones diagnósticas.

Cantidad de páginas: 161. Incluye 12 láminas de fotomicrografías de trofozoitos y quistes de protozoarios, 15 láminas de huevos y larvas de helmintos, 5 láminas en color de protozoarios y 6 láminas en color de preparaciones permanentes con coloración tricrómica.



MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LABORATORIOS DE MICOLOGÍA MÉDICA

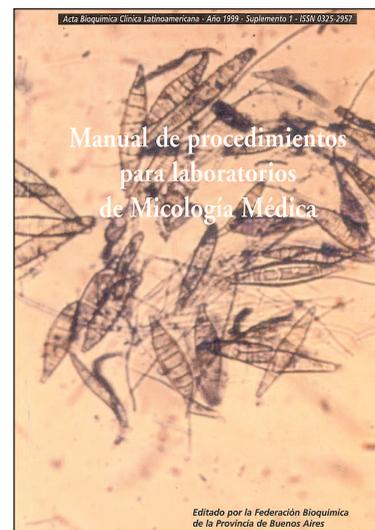
(1999)

Autores: Ricardo Negroni, Liliana Guelfand y colaboradores.

La necesidad de extender el diagnóstico micológico a muchos centros asistenciales ha generado una demanda de normas y procedimientos que permitan llevar a cabo las pruebas solicitadas con mayor frecuencia en esta especialidad.

El contenido de este manual está dividido en tres partes. En la primera se tratan las normas de bioseguridad en el laboratorio. La segunda parte se refiere al procesamiento de muestras clínicas en el laboratorio. La tercera parte incluye un apéndice de técnicas. A través de 57 páginas de contenido actualizado y con el respaldo de la gran experiencia en el tema de sus autores, esta publicación es una guía práctica muy útil para el laboratorio micológico.

Cantidad de páginas: 57.



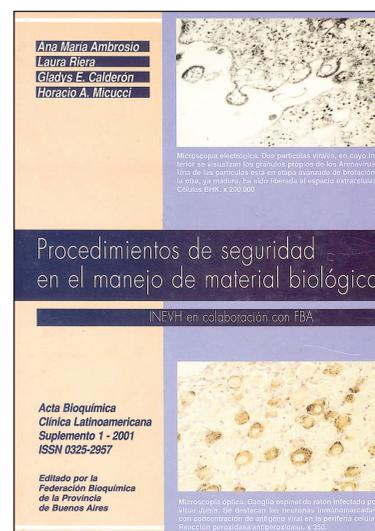
PROCEDIMIENTOS DE SEGURIDAD EN EL MANEJO DE MATERIAL BIOLÓGICO

(2001)

Autores: Ana María Ambrosio, Laura Riera, Gladys E. Calderón y Horacio A. Micucci.

Este libro responde, de manera sencilla pero con rigor científico, a todos los requerimientos de quien trabaja con material biológico. Los propósitos de esta obra, tal como se enuncian en sus páginas, consisten en "lograr una toma de conciencia sobre higiene y seguridad en el laboratorio, en la generalidad de sus aspectos, establecer una unidad de criterio para la resolución de los problemas, actualizar la información pertinente para el desenvolvimiento de las actividades de laboratorio, revisar las condiciones de higiene y seguridad con que se desarrollan las tareas en sus respectivas áreas de trabajo, estimular la formación de un Comité de Seguridad para establecer y poner en marcha normas adecuadas, y generar actitudes positivas sobre el tema y proyectarlas hacia los demás".

Cantidad de páginas: 119.



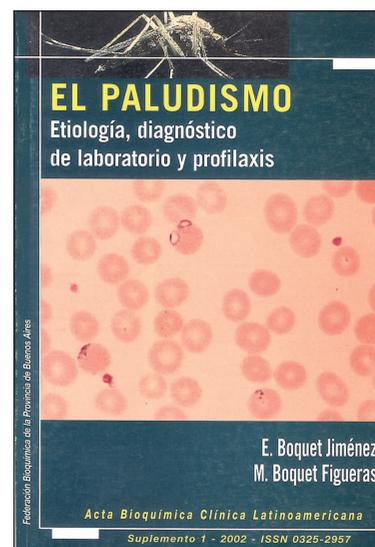
EL PALUDISMO, ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y PROFILAXIS

(2002)

Autores: E. Boquet Jiménez y M. Boquet Figueras

El presente texto constituye una excelente contribución para quienes se interesan en el tema del paludismo. Comienza con una introducción histórica de la enfermedad, haciendo luego referencia a su epidemiología y agente etiológico. Se describe en detalle el ciclo biológico del *Plasmodium*, así como su patogenia, las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y su diagnóstico. Se explican las técnicas de preparación de las muestras, los métodos de coloración, la lectura microscópica de las coloraciones, la identificación del parásito, las técnicas de examen directo entre porta y cubre, serodiagnóstico, otros métodos de diagnóstico y quimioprofilaxis. También se mencionan las principales drogas usadas en el tratamiento de los casos de malaria. A través de varias tablas se reseña el ciclo biológico del *Plasmodium*, las diferencias entre los plasmodios humanos y sus características en frotis teñidos por Giemsa. El texto se acompaña de coloridas figuras que muestran los principales estadios de *Plasmodium ovale*, *vivax*, *malariae* y *falciparum* y varias fotos en color que muestran extendidos sanguíneos con la presencia del parásito.

Cantidad de páginas: 75

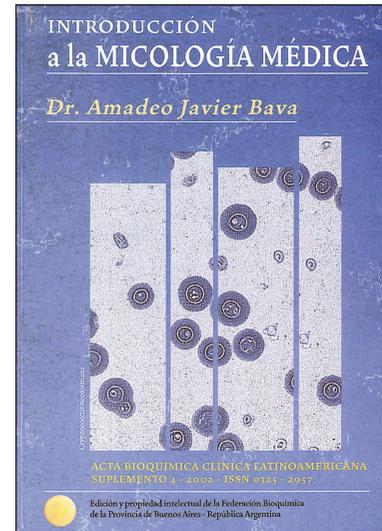


INTRODUCCIÓN A LA MICOLOGÍA MÉDICA (2002)

Autor: Prof. Dr. Amadeo Javier Bava

La obra contiene conceptos básicos y será de gran utilidad para quienes quieran introducirse en el tema; conocimientos más detallados podrán abordarse a partir de una amplia bibliografía brindada al final del libro. El texto comienza con una descripción del hábitat y características generales de los hongos; abarca luego temas relacionados con las micosis humanas, aspectos inmunológicos y diagnóstico micológico. Trata de las micosis subcutáneas, sistémicas endémicas y oportunistas. Además, se refiere a las candidiasis, aspergilosis, zigomicosis, mucormicosis, etc. Finalmente, hay un capítulo sobre las micosis en pacientes con Sida, pruebas de susceptibilidad *in vitro* a los antifúngicos, trastornos alérgicos de origen fúngico, micotoxinas y mictismo. Con esquemas simples y tablas didácticas, este libro pretende facilitar la comprensión y el estudio de la Micología.

Cantidad de páginas: 282.

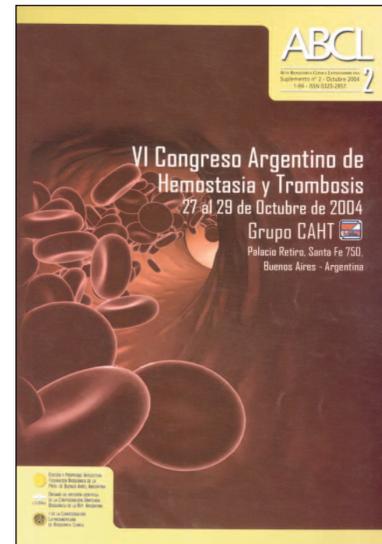


VI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS (2004)

Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT)

Se trata de un suplemento de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* donde se exponen los simposios, conferencias plenarias, *posters* y comunicaciones orales presentados en el congreso realizado en Buenos Aires en octubre de 2004. Con textos en español e inglés, las conferencias plenarias hacen referencia a anticuerpos antifosfolípidos, trombosis y cáncer, coagulación intravascular diseminada, alteraciones endoteliales vasculares en enfermedad coronaria, trastornos de la coagulación y enfermedades hepáticas, alteraciones hemorrágicas en el paciente con enfermedad hepática, complicaciones obstétricas en el síndrome antifosfolípido, etc. En la parte final del suplemento se publican los *posters*, con sus correspondientes autores y lugares de trabajo. Esta obra conforma un aporte valioso al tema, por cuanto el Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis está integrado por los profesionales más prestigiosos en el área de la Hemostasia y Trombosis.

Cantidad de páginas: 84.

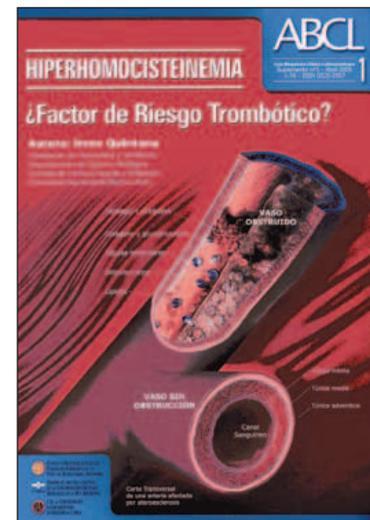


HIPERHOMOCISTEINEMIA: ¿Factor de riesgo trombótico? (2005)

Autora: Dra. Irene Quintana

En los últimos años el término homocisteína ha cobrado gran importancia. Esto se debe a que se ha difundido ampliamente que los niveles elevados de homocisteína, hiperhomocisteinemia, estarían asociados a una mayor incidencia del desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis. Por este motivo hoy ya se incluye a la hiperhomocisteinemia entre los factores de riesgo para las enfermedades vasculares oclusivas, tales como el tabaquismo, dislipidemias, hipertensión, sedentarismo, diabetes, estrés, etc. Se postula que una concentración elevada de homocisteína afectaría la calidad del endotelio normal con la consecuente activación plaquetaria y del sistema de coagulación y, paralelamente, la inhibición del sistema fibrinolítico; estos eventos alterarían el balance procoagulación-anticoagulación, aumentando así el riesgo de trombosis.

Cantidad de páginas: 76



CULTIVOS CELULARES Qué saber y cómo hacer (2006)

Autoras: Dras. Celia E. Coto y Nélide A. Candurra

En esta versión, más completa que la anterior, la mayoría de los capítulos están dedicados a brindar los fundamentos teóricos del cultivo de células, sus requerimientos nutricionales, los equipos necesarios, los controles de calidad y cómo manipularlos sin riesgo, tanto para los mismos cultivos como para el operador. Todos estos conocimientos son aplicables a cultivos en pequeña o gran escala. Se trata, entonces, del "qué saber" para iniciarse en este arte, que comprende desde el capítulo 1 al 14. "Cómo hacer", es decir, la forma de poner en práctica el cultivo de células con diferentes grados de complejidad y la presentación de técnicas útiles que se aplican con cultivos, se presentan en forma de protocolos en el capítulo 15.

Este libro sobre cultivos celulares, escrito por investigadores con amplia experiencia en el tema, no sólo servirá de guía a todos aquellos profesionales interesados en aprender a cultivar células sino también a los que ya practican esta tecnología que ofrece múltiples aplicaciones.

Cantidad de páginas: 84

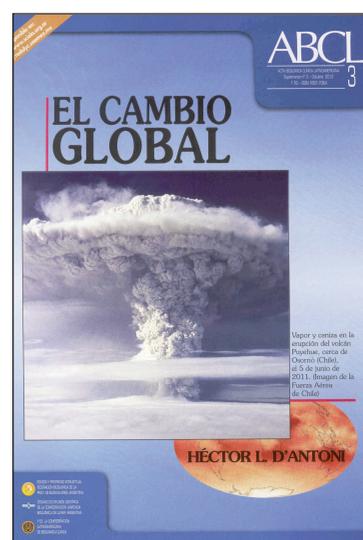


EL CAMBIO GLOBAL (2012)

Autor: Héctor L. D'Antoni

Este libro está centrado en los aportes que la ciencia y la tecnología espacial realizaron en busca de respuesta a las preguntas: ¿cómo cambia la Tierra?, ¿qué consecuencia tienen esos cambios?, ¿cómo responde la Tierra a los cambios inducidos por la humanidad?, ¿podemos predecir futuros cambios?, ¿qué calidad tienen nuestras predicciones? La expresión "cambio global", en sentido restringido, refiere a aquellos cambios que parecen ser resultado directo o indirecto de la actividad humana. ¿Es posible que durante el siglo XX la actividad humana haya modificado el planeta? En las últimas décadas se identificaron algunas causas de cambios y sus consecuencias ambientales locales y se están integrando causas de cambios locales y regionales en un cuadro global. Es necesario que la protección ambiental sea un esfuerzo conjunto de la sociedad, de modo que la protección del medio no se convierta en perjuicio para la humanidad, como pérdida de puestos de trabajo, reducción de ingresos, etc. Es necesario predecir los cambios para poder tomar decisiones, planificar y ejecutar acciones que reduzcan o eliminen los efectos indeseables del cambio. Así, la humanidad se enfrenta a una decisión crucial: dar bases científicas y tecnológicas a las decisiones políticas tendientes a mitigar o eliminar los cambios indeseables del ambiente, o permanecer indiferente, adaptándose a esos cambios para sobrevivir en un mundo que se degrada día a día. Este libro es una excelente introducción a este tema, ya que la preservación del planeta es un deber de todos los habitantes de la Tierra.

Cantidad de páginas: 76.

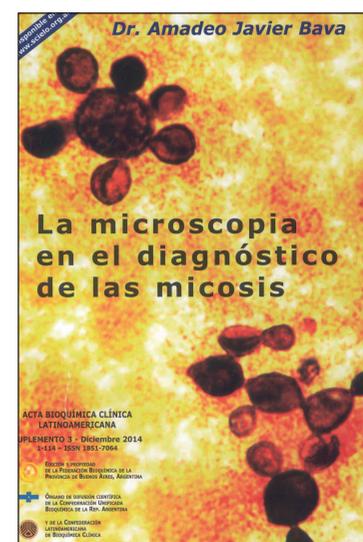


LA MICROSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MICOSIS (2014)

Autor: Amadeo Javier Bava

La importancia del libro *La microscopía en el diagnóstico de las micosis*, consiste en que de una manera sumamente didáctica se clasifican los agentes causales de las micosis. Se destaca la importancia del reconocimiento de las estructuras morfológicas en los cortes histológicos que han de permitir una correcta identificación del patógeno, y de esta manera, un diagnóstico certero. Este libro destaca la importancia de la microscopía en la metodología del diagnóstico micológico como una herramienta fundamental en el reconocimiento de estructuras fúngicas en diferentes materiales clínicos y presenta una tabla donde relaciona con los agentes causales y las características micromorfológicas. En el libro también se destaca la importancia del examen en fresco, que aún con sus limitaciones de sensibilidad y especificidad, sigue siendo una herramienta rápida y económica para el reconocimiento de patógenos en materiales clínicos. Se describen las coloraciones más importantes, su preparación y los casos en que su realización es de utilidad para el diagnóstico micológico. El estudio histopatológico en el diagnóstico de las micosis y la respuesta inflamatoria son temas que también se tratan en este libro.

Cantidad de páginas: 114. Incluye 113 fotografías a todo color con diferentes ejemplos de micosis superficiales, subcutáneas, sistémicas endémicas y oportunistas.



MANUAL PRÁCTICO DE MICOLOGÍA MÉDICA (2015)

Autores: Guelfand L, Cataldi S, Arechavala A, Perrone M del C

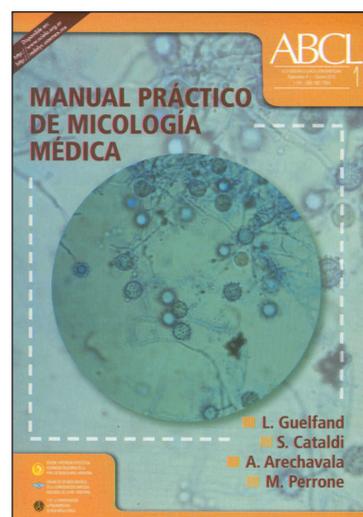
Se trata de un nuevo Suplemento de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* que será de gran utilidad para todos aquellos que se dediquen al diagnóstico micológico y que es el fruto del esfuerzo y la capacidad de un grupo de profesionales de la salud dedicados a la Micología Médica, que hace 12 años iniciaron las actividades en la Red de Micología de los hospitales dependientes del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

El manual consta de un prólogo a cargo del Prof. Dr. Ricardo Negroni y de siete capítulos que describen las generalidades de la publicación; las normas básicas de seguridad en el laboratorio de Micología Clínica; toma, transporte y conservación de las muestras; procedimientos e interpretación; inmunodiagnóstico; pruebas de sensibilidad antifúngica y preparación de medios y reactivos. Cada capítulo contiene referencias bibliográficas y el manual termina con un glosario de términos específicos.

Con la coordinación del Dr. Mario H. Bianchi, contando como colaboradores a las doctoras Ivana Maldonado y María José Gallego y bajo la asesoría científica del Dr. Ricardo Negroni, en este manual se describen las características que debe reunir un Laboratorio de Micología, de orden general así como frente a emergencias; se detallan los diferentes tipos de muestras, superficiales, respiratorias, de líquidos de punción, de tejidos/biopsias, de orina, otorrinolaringológicas, oculares y de catéteres.

El listado pretende ser lo más completo posible, para brindar así la posibilidad de elección de las técnicas que mejor se adecuen al perfil de cada laboratorio.

Cantidad de páginas: 104.



CITODIAGNÓSTICO DEL TRACTO URINARIO. LAS CÉLULAS DEL SEDIMENTO URINARIO (2016)

Aprendizaje a través de casos clínicos
(primera edición)

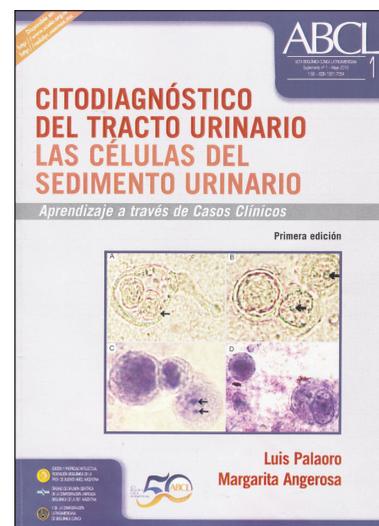
Autores: Luis Palaoro, Margarita Angerosa

El propósito de los autores fue brindar a la comunidad médica y bioquímica una breve y amena reseña del conocimiento actual de la citología del tracto urinario, los cambios inflamatorios y las patologías tumorales a través de la incorporación de casos clínicos. A lo largo del texto se demuestra la alta correlación que existe entre el examen citológico urinario de muestras observadas en fresco y con tinción de Papanicolaou. El examen citológico urinario de muestras en fresco, y su posterior confirmación diagnóstica por el método de Papanicolaou, es importante no solo como procedimiento diagnóstico de patologías no tumorales y tumorales uroteliales, sino también como método de *screening* de lesiones pre-cancerosas o de carcinoma *in situ*, sobre todo en poblaciones de alto riesgo.

El libro consta de tres capítulos. En el primero se describe brevemente la organización estructural y funcional del tracto urinario inferior. Se hace referencia a la citología y se destaca su importancia en el diagnóstico y seguimiento de neoplasias vesicales, procesos inflamatorios e infecciones virales. El capítulo incluye una tabla con la clasificación de las patologías tumorales y no tumorales y la bibliografía consultada.

El segundo y tercer capítulos se refieren a las patologías no tumorales y tumorales a través de la descripción de casos clínicos ilustrados con fotografías de coloraciones del sedimento urinario en fresco y con tinción de Papanicolaou.

A través de 56 páginas y de excelentes fotografías a todo color, los autores plantean una conducta metodológica como una forma de establecer un citodiagnóstico precoz y disminuir así la morbimortalidad que pesa sobre este tipo de patologías del tracto urinario.



V CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMÁTICO Y DESARROLLO SOSTENIBLE (2018)

Parte I y Parte II

La Universidad Nacional de La Plata, en colaboración con la Sociedad Internacional de Cambio Climático y Desarrollo Sustentable, organizó el Congreso, en septiembre de 2016, en el cual se desarrollaron seis temas centrales: Ambiente, Recursos no renovables, Innovación tecnológica, Educación, Salud, Legislación y Gestión, procurando una fuerte interacción interdisciplinaria. Para ello, el Congreso se estructuró siguiendo un lineamiento conductor en torno al cambio climático, el estado del conocimiento actual, las opciones tecnológicas para enfrentarlo, las consecuencias sobre el ambiente, la producción, los recursos básicos y riesgos naturales, para concluir buscando las respuestas científicas, tecnológicas, institucionales, legislativas y sociales para atenuar los efectos del problema en el desarrollo integral de la sociedad.

En el suplemento, estructurado en Parte I (343 páginas) y Parte II (328 páginas), se exponen los trabajos presentados que tratan de: a) Desarrollo socio-territorial y planificación urbano-regional frente a los retos del cambio climático: adaptación, mitigación, sustentabilidad; b) Consecuencias ambientales del cambio climático. Adaptación y mitigación; c) Recursos naturales, biodiversidad y conservación de los bosques y selvas; d) Energías, cambio climático y desarrollo sostenible; f) Educación, comunicación y cultura para la sostenibilidad; g) Salud y seguridad alimentaria frente al cambio climático; h) Sociedad civil: "Voces por el Clima"; i) Hábitat Global Argentina.



PRIMER INFORME NACIONAL DEL OBSERVATORIO BIOQUÍMICO ARGENTINO

(2022)

Estudio multicéntrico de disfunción vaginal de la Red Nacional de Laboratorios BACOVA de la República Argentina: prevalencia, influencia de factores seleccionados, evaluación clínica y distribución de casos por región.

Trabajo conjunto del Observatorio Bioquímico del INFIBIOC-UBA y el Observatorio Bioquímico de la Salud (OBIOS-FBA) a través del Programa de Salud Sexual y Reproductiva (PROSAR) de la Fundación Bioquímica Argentina. Dres. Silvia Belchior, Sonia Fosch, Cristian Yones, Ramón de Torres, Luis Palaoro, Horacio Micucci, Beatriz Perazzi.

El propósito del trabajo fue actualizar la prevalencia de la disfunción vaginal en mujeres en edad fértil, no embarazadas y embarazadas y en mujeres menopáusicas, y analizar aspectos microbiológicos, evaluar la influencia de la paridad y la anticoncepción en el microambiente vaginal, analizar cuadros clínicos y comparar su prevalencia en cinco regiones de la Argentina. Se explica cómo se armó la red de laboratorios a lo largo del país y cómo se organizó la capacitación de los inscriptos. Se detalla cómo se diseñó el estudio, cómo se recolectaron y validaron los datos, así como los estados vaginales básicos que fueron definidos. Los resultados obtenidos se exponen en tablas y figuras; el texto consta, además, de suficiente bibliografía actualizada del tema.

A través de este estudio, más allá de los resultados obtenidos, se demostró que la obtención de información confiable en nuestro medio es posible, y que solo se requiere de trabajo y determinación para ayudar en la interpretación de los resultados del laboratorio, con el fin de una mejor atención de los pacientes.

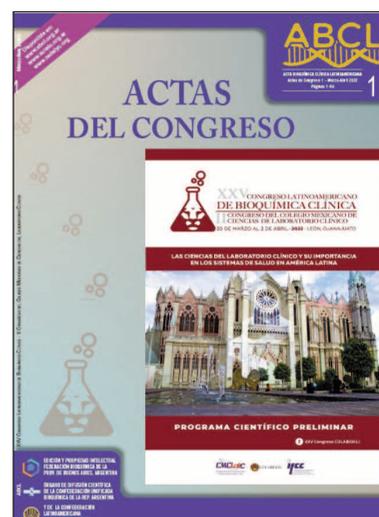


ACTAS DE CONGRESO

XXV Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica

II Congreso del Colegio Mexicano de ciencias del laboratorio clínico - Programa preliminar y resúmenes del congreso de COLABIOCLI 2022

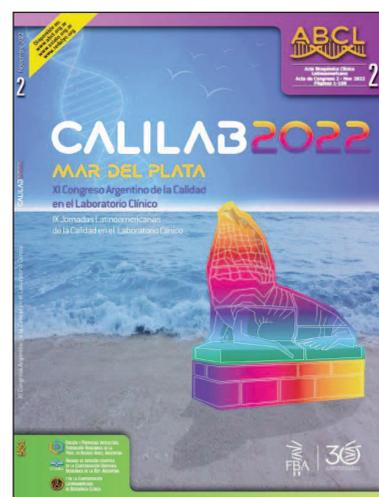
Se publican las actas del congreso que tuvo lugar del 30 de marzo al 2 de abril de 2022 en la ciudad de León, Guanajuato, México. A lo largo de 64 páginas se detalla el programa científico preliminar, así como los trabajos libres, los trabajos premiados (Premio COLABIOCLI-WIENER LAB LATINOAMERICANO Dr. Marcos Rodjin 2022) y los premios otorgados por el Comité de Trabajos Libres.



CALILAB 2022

Mar del Plata-XI Congreso Argentino de la Calidad en el Laboratorio Clínico XI Jornadas Latinoamericanas de la Calidad en el Laboratorio Clínico

Se publican las actas del congreso que tuvo lugar en la ciudad de Mar del Plata, del 7 al 9 de noviembre de 2022 y que fue organizado por la Fundación Bioquímica Argentina. A lo largo de 158 páginas se detalla el programa científico, los disertantes, docentes y colaboradores nacionales y extranjeros, cursos precongreso e intracongreso, talleres y las sesiones de la industria. Las actas constan de los resúmenes de conferencias y simposios, agrupados por áreas temáticas, así como del detalle de todas las comunicaciones libres presentadas en la oportunidad.



Recomendaciones para la publicación de trabajos científicos en ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA

La experiencia recogida en la aplicación de las normas hasta hoy vigentes para la publicación de artículos científicos en Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana (ABCL) juntamente con información bibliográfica internacional, han servido de base para la elaboración de esta nueva versión, ampliada y corregida.

Se ha observado con frecuencia que los manuscritos remitidos no son presentados según las instrucciones dadas. El seguimiento de las recomendaciones aquí presentadas facilitará las tareas intermedias entre la recepción y la publicación.

1. GENERAL

ABCL es el órgano de difusión científica de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIO-CLI), de la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA) y de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires (FABA), su editora y propietaria. Está orientada a difundir las investigaciones en el área del conocimiento de las alteraciones bioquímicas de los humanos y de la incidencia del medio ambiente en la salud a través de los análisis clínicos.

ABCL publica trimestralmente, en enero, abril, julio y octubre de cada año, material de excelencia académica en lengua castellana en forma gratuita y con resúmenes en inglés y en portugués.

Los autores deberán sugerir al menos 3 árbitros (y sus correspondientes direcciones de correo electrónico) no pertenecientes a su institución para la evaluación del manuscrito, los que podrán o no ser seleccionados por el Comité Editorial para ese fin. Del mismo modo podrán indicar la no conformidad con que algún posible revisor pueda evaluar su manuscrito.

Los manuscritos deben dirigirse a: Comité Editorial de Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, actabioq@fbpba.org.ar a través de una carta firmada por todos los autores (que se enviará escaneada por correo electrónico), que explice el acuerdo de todos ellos para que el autor responsable los represente y que asegure que todos los autores han participado en la concepción y/o realización del trabajo en forma sustancial y han aprobado la versión final del texto que será evaluada para su publicación, con lo cual se hacen responsables de su contenido. Además, deben declarar que el trabajo no ha sido publicado ni está siendo considerado por otro medio para su publicación, ya sea nacional o extranjero y que prestan su conformidad para ceder los derechos de copia (*copyright*) a la revista Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana en caso de ser publicado.

Los cambios que pudieran ocurrir en relación a los autores (orden, inclusión, exclusión) una vez recibido el manuscrito por ABCL deberán ser avalados por todos los autores del trabajo a través de una nota firmada. Este cambio podrá efectuarse si se gestiona antes de la aceptación del manuscrito. De otra manera, podrá subsanarse a través de una fe de erratas.

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debe constar en el texto, cuando corresponda, que los resultados presentados provienen de proyectos aprobados por los Comités de Ética de las instituciones participantes o, en su defecto, que se rigen por el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) (<http://wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>). Cuando se hayan realizado experimentos en animales deberá especificarse que se han seguido las pautas fijadas por organismos internacionales o por el CICUAE (<https://inta.gob.ar/paginas/cicuae>). Cuando se incluyeran pacientes en el estudio, los autores deberán mencionar en "Materiales y Métodos" que los procedimientos realizados han sido posteriores a la obtención del consentimiento informado de los pacientes. Es imprescindible que la privacidad de los pacientes sea debidamente preservada.

Los autores pertenecientes a organismos e instituciones públicas que componen el Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SNCTI), conforme lo prevé la ley 25.467, deberán presentar los datos respaldatorios de su investigación a través de los repositorios digitales institucionales de acceso abierto, propios o compartidos, en los que se hubieran depositado (<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/65000-69999/69045/norma.htm>). Todas las personas que participan del proceso editorial de ABCL conocen las normas éticas básicas que rigen las publicaciones científicas. Se han adoptado como base las normas éticas establecidas por el *Committee on Publication Ethics* (COPE) en lo relacionado con el *Code of conduct and best practice guidelines for journal editors*. ABCL utiliza detectores de plagio para rechazar aquellos manuscritos cuyos contenidos se superponen total o parcialmente con trabajos previamente publicados.

Los autores deberán especificar la existencia de cualquier relación financiera que pudiera generar conflictos de intereses en relación con el manuscrito enviado. Deberán, además, especificar las fuentes de financiación, detallando si son institucionales, oficiales o privadas.

Los manuscritos deberán ser enviados por correo electrónico a:

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Calle 6 N° 1344 – 2° Piso

1900 La Plata, Argentina

Correo electrónico: actabioq@fbpba.org.ar

3. ALCANCES DE LA PUBLICACIÓN

ABCL publica trabajos científicos aplicables directa o indirectamente en el área de la Bioquímica y orientados hacia la mejor comprensión del funcionamiento del organismo humano en estado de salud o de enfermedad. Estas publicaciones están dirigidas principalmente a bioquímicos clínicos, aunque pueden resultar de interés para otros profesionales de la salud.

La Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires se reserva los derechos de propiedad y reproducción del material aceptado y publicado. ABCL posee una licencia *Creative Commons* del tipo Atribución No Comercial (BY-NC). BY: el beneficiario de la licencia tiene el derecho de copiar, distribuir, exhibir y representar la obra y hacer obras derivadas siempre y cuando reconozca y cite la obra de la forma especificada por el autor o el licenciante. NC: el beneficiario de la licencia tiene el derecho de copiar, distribuir, exhibir y representar la obra y hacer obras derivadas para fines no comerciales.

Los artículos publicados en ABCL son de libre acceso y pueden consultarse y descargarse en forma gratuita a través de la página web de la revista (www.abcl.org.ar), de las bases de datos internacionales y del portal SciELO (www.scielo.org.ar).

4. EVALUACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos serán sometidos a una evaluación preliminar por parte del Comité Editorial, el cual decidirá si el trabajo es publicable según se ajuste o no al perfil y al interés de la revista. En el caso de que su evaluación inicial fuera positiva, este Comité designará a evaluadores anónimos, expertos en el tema, que tampoco conocerán el nombre ni la filiación de los autores (evaluación por pares, doble ciego). El Comité, una vez en posesión de las respectivas evaluaciones, procederá a confeccionar el informe final sobre el cual se fundamentarán las decisiones a tomar:

- a) Aprobar
- b) Solicitar modificaciones al/los autor/es
- c) Rechazar

Si la colaboración fuese rechazada, el autor recibirá una copia del informe donde se detallarán los motivos que produjeron la decisión.

El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.

5. CATEGORÍA DE LOS ARTÍCULOS

Se distinguen los siguientes tipos de artículos científicos:

5.1. Editoriales

Son relatos de novedades científicas de gran actualidad o comentarios relativos a política científica o editorial. Son de resorte exclusivo del Comité Editorial.

5.2. Originales

Son trabajos de investigación completos tendientes a acrecentar el conocimiento científico con objetivos prácticos o sin ellos. Serán presentados con la información necesaria de forma tal que puedan ser reproducidos por los interesados. También se incluirán en esta sección los aportes teóricos que signifiquen nuevos o distintos enfoques de un tema particular.

5.3. Comunicaciones breves

Se trata de trabajos que abordan un tema puntual o se encuentran en una fase inicial de elaboración y que por lo tanto requerirán ampliaciones posteriores.

5.4. Casos clínicos

Aquí se presenta la enfermedad actual, los antecedentes pertinentes y la evolución de uno o un grupo reducido de pacientes (no más de cinco). Generalmente se concluye con el diagnóstico y la terapéutica y a veces con el seguimiento para evaluar el impacto de las pautas terapéuticas en la salud del paciente.

5.5. Actualizaciones

Se considerarán dentro de esta categoría los trabajos que reúnan, analicen y discutan informaciones ya publicadas, referidas a un tema en particular. Solo se aceptarán actualizaciones elaboradas por referentes en el tema o las que se hiciesen por pedido de este Comité Editorial. Dentro de esta categoría se incluyen metaanálisis, revisiones sistemáticas o revisiones simples sobre temas de actualidad.

5.6. Bioquímica en imágenes

En esta sección se podrán publicar fotografías novedosas o que tengan un fin eminentemente docente con un comentario adicional.

5.7. Comentarios de expertos

Como su nombre lo indica, se trata de comentarios de actualidad escritos por expertos a pedido del Comité Editorial.

5.8. Cartas al editor

Esta sección podrá utilizarse para presentar a la consideración de los lectores puntos de vista referentes a trabajos ya publicados o comentar experiencias científicas personales que los autores consideren de interés para otros profesionales.

Todos estos artículos deberán presentarse de acuerdo con las normas explicitadas más adelante.

6. PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

Los trabajos deben ser enviados por correo electrónico (actabioq@fbpba.org.ar) en archivo Word, tamaño A4, sin membrete, con márgenes de 3 cm, con fuente Arial, tamaño 12 puntos y a doble espacio. Las letras en cursiva se utilizarán solo cuando se incluyan palabras extranjeras en su idioma original, incluyendo la familia, el género, la especie y la subespecie de seres vivos. Las páginas deberán numerarse consecutivamente en el ángulo superior derecho. Para el caso de contener figuras deberán enviarlas en formato .jpg editables.

Como se indicó más arriba, los autores deberán especificar la categoría del trabajo enviado, aunque el Comité Editorial se reserva el derecho de considerar a qué categoría responde en realidad.

Los trabajos extensos pueden dividirse en subsecciones.

La redacción deberá ser gramaticalmente correcta, sin utilizar neologismos ni frases o palabras vulgares. La experiencia indica que esto no siempre se cumple y en ciertos casos produce inconvenientes muy difíciles de salvar.

En la redacción deberá mantenerse la coherencia, la forma gramatical y el tiempo del verbo a lo largo de todo el texto. Se deberá tener siempre presente que se trata de comunicar información científica y para este objeto son necesarias precisión, claridad y sencillez en las expresiones.

Deberá evitarse la utilización de abreviaturas en exceso. Cada abreviatura deberá ser definida la primera vez que se utiliza tanto en el resumen como en el texto. Los autores deberán asegurarse que las abreviaturas se mantengan iguales a lo largo de todo el texto.

Se recomienda el siguiente orden de presentación:

- Introducción
- Materiales y Métodos
- Resultados
- Discusión y Conclusiones
- Agradecimientos (si corresponde)
- Fuentes de financiación
- Conflictos de intereses
- Referencias bibliográficas

6.1. PRIMERA PÁGINA

Ésta presentará la siguiente información:

- 6.1.1. Título: deberá ser conciso e informativo y no deberá exceder los 200 caracteres, incluidos los espacios. No utilizar abreviaturas, ni símbolos o fórmulas químicas, salvo para indicar un compuesto marcado. Agregar, por separado, un título abreviado de no más de 50 caracteres, incluidos los espacios.
- 6.1.2. Deberá enviarse el título en inglés y en portugués.
- 6.1.3. Nombre y apellido completo del/los autor/es, acompañado de sus títulos de grado y de posgrado, filia-ciones y direcciones de correo electrónico. Se recomienda que los autores ingresen sus identificadores digitales persistentes ORCIDExternal Link en ScholarOne como parte del proceso de envío del manuscrito. ABCL también alienta a todos los autores que aún no lo hayan hecho, a registrarse para obtener un identifica-dor digital persistente ORCIDExternal Link y referirse a él en su cuenta ScholarOne. Estos identificadores se obtienen rápida y fácilmente y ofrecen varias ventajas para la revista, sus autores y sus lectores.
- 6.1.4. Dirección completa del/los lugar/es donde se ha realizado el trabajo.
- 6.1.5. Dirección completa del autor hacia quién deberá dirigirse la correspondencia, con su correo electrónico. El autor responsable de la correspondencia se indicará con un asterisco ubicado junto al nombre.

6.2. SEGUNDA PÁGINA

6.2.1. *Resumen*: en esta página se incluirá un resumen de no más de 250 palabras en trabajos originales o actualizaciones y de no más de 150 en comunicaciones breves y casos clínicos. Deberá redactarse concisamente, limitándose a describir los siguientes tópicos, pero sin destacarlos en forma de subtítulos:

- a) Objetivo del estudio.
- b) Principales resultados y métodos científicos utilizados.
- c) Conclusiones más importantes.

Deberá recordarse que el resumen de un trabajo es su parte más leída y debe informar suficientemente al lector como para decidir si le interesa totalmente. Además, facilita el trabajo de las publicaciones especializadas en resúmenes analíticos.

El resumen deberá ser comprensible aún en ausencia del texto completo.

En el resumen no se deberán incluir citas bibliográficas y si se utiliza alguna abreviatura, deberá definirse la primera vez que se emplea.

6.2.2. *Resumen en inglés y portugués*: deberá presentarse aquí, un resumen en inglés y un resumen en portugués de características similares a las detalladas para el resumen en castellano.

En general se han observado serios problemas en la confección del resumen en otro idioma, fundamentalmente porque se tiende a traducir literalmente al inglés o al portugués el resumen escrito en castellano, lo que da lugar a expresiones totalmente carentes de sentido en estos idiomas. Se sugiere que este resumen sea redactado con la ayuda de una persona que domine perfectamente el otro idioma.

Debe pensarse que si el resumen es la parte del trabajo más leída en países de idioma distinto del castellano, posiblemente sea la única leída y por lo tanto debe ser claro, conciso e informativo.

6.2.3. *Palabras clave*: a continuación de cada resumen se enunciarán entre 3 y 10 palabras clave, en el idioma correspondiente, las cuales deberán ser elegidas teniendo en cuenta que por palabra clave se entiende un elemento gramatical (palabra o grupos de palabras) que transmite el tema discutido en un documento. Esto permite clasificar con facilidad dicho documento a fines de confeccionar un sistema de indización. Las palabras clave deben ser concretas y representativas del contenido semántico del documento, tanto en los contenidos principales como en los secundarios. Se recomienda utilizar el tesoro DeCs. (Descriptores en Ciencias de la Salud) <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Las palabras clave serán ordenadas teniendo en cuenta la importancia decreciente que tenga en el trabajo el tema al que se refiera cada una; se usará un punto y coma como separador entre palabras o grupos de palabras clave y la primera letra de cada una de ellas deberá ser una mayúscula.

7. INTRODUCCIÓN

Debe especificarse aquí el propósito e importancia del trabajo y deberá presentar un panorama del estado actual del tema, referencias más importantes y problemas que se intenta resolver.

Una introducción muy extensa debido a información no relevante hace que el lector pase al punto siguiente obviando su lectura.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Aquí se debe comunicar todo lo que sea necesario saber para reproducir la experiencia con iguales o mejores resultados.

Debe resultar posible, con esa información, hacer un listado de lo necesario, incluyendo números de catálogo o artículos para las drogas o reactivos, tipo y marca de aparatos o instrumentos y accesorios.

Citar los métodos utilizados y aclarar con detalle las posibles modificaciones si las hubiere. No se aceptarán como originales los trabajos que estén basados en comunicaciones personales o información secreta. El tratamiento estadístico debe explicitarse mencionando el número de observaciones, *tests* utilizados y nivel de significación.

9. RESULTADOS

Se expresarán con claridad, sencillez y en orden lógico. Podrán incluirse tablas y figuras; debe evitarse repetir en el texto lo que éstas muestran (se designarán como figuras también a los cuadros sinópticos, a los gráficos y a las fotografías).

9.1. Tablas

Las tablas, cuyo título deberá ser descriptivo, se numerarán correlativamente con números romanos y deberán ubicarse al final del texto en formato *word*. Se deberá indicar claramente su ubicación en el texto y deberán ser comprensibles independientemente de él.

9.2. Figuras

Las figuras deberán ser comprensibles independientemente del texto e indicarse claramente en él. Deberán enviarse numeradas correlativamente con números arábigos en archivos separados en formato .jpg o .png alta resolución (editables) con su correspondiente leyenda en archivo aparte en *word*. Sólo podrán enviarse figuras en color cuando sea absolutamente necesario.

9.2.1. *Figuras propiamente dichas y cuadros sinópticos.* Se presentarán en blanco y negro, o podrán matizarse con gamas de grises realizadas sobre la base de densidad de puntos. Se presentarán de tamaño adecuado, para que al reducirse no se pierdan detalles o el texto resulte muy pequeño. Se presentarán al final del trabajo y de un modo que asegure su adecuada reproducción.

9.2.2. *Gráficos.* Se dibujarán sobre fondo blanco, con trazos negros y relleno diferenciado en gama de grises. El objeto del gráfico es ejemplificar el comportamiento determinado de variables. Debe ser sencillo e ilustrativo. Se recuerda que los gráficos con muchas curvas pierden claridad. Trazar sólo las significativas.

9.2.3. *Fotografías.* Se aconseja que sean tomadas por expertos.

En todos los casos, las leyendas al pie serán suficientemente explicativas y se utilizarán, si son necesarios, símbolos claros para identificar puntos especiales o que requieran ser individualizados.

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

No repetir resultados descriptos anteriormente. Resaltar los principales hallazgos y las conclusiones que de ellos derivan. Cotejarlos con los obtenidos por otros autores. Correlacionar los resultados con el objetivo del estudio y evitar conclusiones que no estén debidamente avaladas por la experiencia realizada.

11. EVALUACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Los trabajos científicos que correspondan a métodos analíticos originales o modificaciones de originales, incluirán una sección que corresponda a la evaluación de dichos métodos.

Se aconseja que tal sección comprenda, como mínimo, los siguientes estudios:

11.1. Precisión:

11.1.1. Dentro de una misma serie (repetibilidad).

11.1.2. Entre series (reproductividad).

11.2. *Exactitud*: ésta debe ser evaluada idealmente contra un método de referencia cuando lo hubiere. En caso contrario se deberán realizar estudios de recuperación.

11.3. *Linealidad*: debe abarcar el rango de importancia clínica.

11.4. Estudio de especificidad.

11.5. Estudio de las interferencias.

En general se recomienda seguir el esquema de evaluación de métodos analíticos aconsejado por la IFCC.

Butner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG. Approved recommendation on quality control in Clinical Chemistry. Part 2. Assessment of analytical methods for routine use. Clin Chim Acta 1979 a; 98: F145-62.

12. UNIDADES

Como se usa numeración española los decimales se indicarán con coma. Para evitar ambigüedades entre la nomenclatura sajona y la española los miles no llevarán punto ni coma. Cuando el número es de 4 cifras, éstas van juntas (p. ej. 4500), Cuando el número de cifras es superior, éstas separan de a tres (p. ej. 10 500 000).

Además, se enfatiza el uso de los símbolos y no las abreviaturas para las unidades. Así será 5,2 mL y no 5.2 mlts.; 5,3 cm y no 5.3 cm.; 0,5 pg y no 0.5 pgr.; µg y no mcg o ug, etc.

13. AGRADECIMIENTOS

Deberán ser breves y concretos. No se aceptarán agradecimientos que tengan que ver con aspectos políticos ni religiosos, a excepción de que se trate de agradecimientos a instituciones.

14. FUENTES DE FINANCIACIÓN

Se indicarán las fuentes de financiación que permitieron la realización total o parcial del trabajo. Si los autores no hubieran recibido financiación alguna para el trabajo deberán indicar: "el presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica".

15. CONFLICTOS DE INTERESES

Se deberán indicar los conflictos de intereses relativos al trabajo. Si no los hubiese se deberá declarar: "los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo".

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán al finalizar el trabajo y se citarán con un número correlativo al orden con que aparecen en el texto, asignándole el número 1 a la primera.

Si en el texto una referencia debe citarse más de una vez, deberá mantenerse el menor número de orden, que corresponde a la primera cita de dicha referencia. Se pide que el número de referencia en el texto se ponga entre paréntesis. Cada referencia se citará por separado [p. ej. (1) (2) y no (1, 2) o (1) (2) (3) y no (1-3)]. No se aceptarán citas de trabajos que no vayan a ser publicados, informes verbales o comunicaciones personales.

Se aceptarán aquellas comunicaciones personales que estén avaladas por una nota de autorización para usar esa comunicación y esté disponible para el interesado.

Para las referencias bibliográficas se ha adoptado el estilo Vancouver 2000 y, por lo tanto, deberán seguir los siguientes modelos:

Artículos de revistas científicas

1) Artículo ordinario de revista

Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista seguida del año; volumen, mes, (número): página inicial-final del artículo.

Si son menos de 6 autores van todos, con apellido e iniciales. Por ej. López JC, Fernández FE, Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun; 124 (11): 980-3.

Si son más de 6 autores: inclúyase los primeros seis autores, con apellido e iniciales, seguido por “*et al*”.

Más de seis de autores:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, *et al*. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996 Apr; 73 (8): 1006-12.

2) Autor corporativo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996 Mar; 164 (4): 282-4.

3) No se indica el nombre del autor

Cancer in South Africa (editorial). *S Afr Med J* 1994 Dec; 84 (12): 15.

4) Artículo en idioma extranjero

En este artículo por “extranjero” se entiende a un idioma diferente al inglés o al castellano.

Ryder TE, Haukeland BA, Solhaug JH. [Bilateral infrapatellar seneruptur hos udligere trisk kvinne].

Tidsskr Nor Laegeforen 1996 Jan; 116 (1): 41-2 (artículo en noruego).

5) Suplemento de un volumen

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994 Jan; 102 Suppl 1: 275-82.

6) Suplemento de un número

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996 Feb; 23 (1 Supl 2): 89-97.

7) Parte de un volumen

Osben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes *mellitus*. *Ann Clin Biochem* 1995 May; 32 (Pt 3): 303-6.

8) Parte de un número

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994 Sep; 107 (986 Pt 1): 377-8.

9) Número sin volumen

Turan I, Wredmark T, Fellanter-Tsai L. Arthroscopic ankle arthodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1995 Nov; (320): 110-4.

10) Sin número ni volumen

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 325-33.

11) Paginación en números romanos

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr; 9 (2): xi-xii.

12) Indicación del tipo de artículo, según corresponda

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996 May; 347(9011): 1337.

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [resumen]. *Kidney Int* 1992; 42: 1285.

13) Artículo que contiene una retractación

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retractación de Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. En: *Nat Genet* 1994 Apr; 6 (4): 426-31]. *Nat Genet* 1995 Sep; 11 (1): 104.

14) Artículo retirado por una retractación

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retractación en *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994 Mar; 35 (3): 1083-8.

15) Artículo sobre el que se ha publicado una fe de erratas

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [fe de erratas publicada en *West J Med* 1995 Mar; 162 (3): 278]. *West J Med* 1995 Jan; 162 (1): 28-31.

Libros y monografías

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

16) Individuos como autores

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd. ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17) Directores (editores) o compiladores como autores

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18) Organización como autor y editor

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC): The Institute; 1992.

19) Capítulo de libro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd. ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20) Resúmenes de conferencias y presentaciones en simposios o mesas redondas

Kaufman S. Hemocultivos. Identificación desde la pátina y otras estrategias para el diagnóstico precoz. En: Simposio "Procedimientos en microbiología clínica". CALILAB 2018. Buenos Aires, 24 al 27 de octubre de 2018.

21) Artículo presentado en un libro de *proceedings* de congresos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editores. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Resúmenes de trabajos presentados en congresos

Jeric P, Orman B, Arduino S, Dictar M, Verón MT, Vidal P, *et al.* Caracterización molecular de cepas de *Streptococcus* grupos C y G resistentes a aminoglucósidos emergentes en la Argentina durante 1998. Resumen N°20. 63° Congreso Argentino de Bioquímica, Buenos Aires, 6-8 de julio de 1999. (Poster).

23) Informe científico o técnico

24) Tesis o trabajos finales

Vigliarolo L. Influencia de la concentración inhibitoria mínima de beta-lactámicos y aminoglucósidos sobre la sinergia de sus combinaciones contra estreptococos del grupo viridans. [Tesis de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata]; 2004.

Barberis C. Identificación e impacto clínico de bacilos gram positivos aerobios no esporulados oportunistas. [Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires]; 2013.

Beratz N. *Chryseobacterium indologenes*: Evaluación de las combinaciones ceftacídima-ciprofloxacina y cefepíma-ciprofloxacina mediante curvas de muerte. [Trabajo Final del Curso de Especialización en Microbiología Clínica de la Universidad Católica Argentina]; 2016.

25) Patente

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5, 529, 067. 1995 Jun 25.

Otros tipos de trabajos

26) Artículos de periódico

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col. 5)

27) Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Vaghji M. (15 de marzo de 2023) Young ISSAD' Committee Seminar Series: GBS Vaccines [Webinar]. International Symposium on *Streptococcus agalactiae* Disease https://ishtm.zoom.us/j/99766908580?tk=Ved8CWs2kNV_J0xkYd-JzfzP2VimtRzfn7c5hyhiXU3E.DQMAAAAXOpI2pBZOLWl5cIE3OVN6Q0hacm1zZzBBWVZBAA&uuiid=WN_mHEclShgScOv83YcXkjFhA

28) Documentos legales

Derecho público:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyecto de ley no decretada:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 10th Cong., 1 st Sess. (1995).

Código de Regulaciones Federales:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencias:

Increased Drug Abuse; the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1 st Sess. (May 26, 1993).

29) Mapas

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 (demographic map). Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources. Div. of Epidemiology; 1991.

30) Libro de la Biblia

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3: 1-18.

31) Diccionario y referencias similares

Stedman's medical dictionary. 26th.ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

32) Obras clásicas

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of Williams Shakespeare. London: Rex; 1973.

Trabajos inéditos

33) En prensa

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. En prensa 1997.

34) Material electrónico. Artículo de revista en formato electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [internet] 1995 Jan-Mar [citado 5 de junio de 1996]; 1 (1): [24 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

35) Monografía en formato electrónico

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM].Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd. ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

36) Archivos en computadora

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

17. COMUNICACIONES BREVES Y CASOS CLÍNICOS

Se deberán incluir títulos, resúmenes y palabras clave en castellano, inglés y portugués. Los resúmenes no deberán exceder de 150 palabras. El texto no deberá superar las 3000 palabras y tendrá las mismas divisiones que los trabajos originales, excepto cuando se trate de una presentación de casos clínicos, la que se dividirá en Introducción, Presentación del o los casos, Materiales y Métodos, Discusión y Conclusiones, Agradecimientos (si corresponde), Fuentes de financiación, Conflictos de intereses y Referencias bibliográficas. Las referencias bibliográficas no deben exceder de 15 a menos que se trate de una presentación de casos clínicos con revisión de la literatura. No deben incluirse más de 3 tablas y/o figuras.

18. ACTUALIZACIONES

Se deberán incluir títulos, resúmenes y palabras clave en castellano, inglés y portugués, del mismo modo que para los trabajos originales. Se podrán dividir en distintas secciones con sus respectivos subtítulos.

19. COMENTARIOS DE EXPERTOS

Se deberán incluir títulos, resúmenes y palabras clave en castellano, inglés y portugués. Los resúmenes no deberán exceder de 150 palabras. El texto no deberá superar las 3000 palabras y podrá dividirse en secciones con subtítulos. Se podrá incluir una tabla o una figura.

20. BIOQUÍMICA EN IMÁGENES

En esta sección se podrán publicar fotografías acompañadas de comentarios explicativos que no excedan las 400 palabras. No deberán llevar resumen pero sí título en los tres idiomas. Se enviarán acompañadas con los datos completos de los autores y su lugar de trabajo.

21. CARTAS AL EDITOR

No deberán llevar resumen pero sí título en los tres idiomas. No sobrepasarán las 400 palabras, podrá incluirse solo una tabla o una figura, no más de 10 referencias y se enviarán acompañadas con los datos completos de los autores y su lugar de trabajo.

22. DESCARGO DE RESPONSABILIDAD DE FÁRMACOS

Los nombres de los productos comerciales (ya sea nombres científicos o de fantasía) u organizaciones y las recomendaciones que puedan surgir de anuncios en la revista, no implican la aprobación por parte de la Dirección ni por el Comité Editorial o el Comité Asesor.

Si bien el Director y el Comité Editorial tomaron los recaudos necesarios para verificar la razonabilidad de regímenes de tratamiento o conclusiones de trabajos experimentales, la responsabilidad por el uso de los medicamentos o técnicas implicados es exclusiva de los autores del artículo en cuestión y los editores no están obligados a aceptar responsabilidad alguna.

23. SUPLEMENTOS

Son números especiales gestionados por grupos de trabajo, sociedades científicas, empresas o universidades que podrán estar a cargo de editores invitados pero bajo la supervisión y aprobación por parte del Comité Editorial de Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.

El suplemento deberá seguir las recomendaciones vigentes de la revista y deberá ser financiado en su totalidad por la entidad responsable.

24. ACTAS DE CONGRESOS

Definición. Las actas de un congreso son los documentos que elabora el Comité Organizador de un determinado congreso. No requerirán de un número de ISSN. Serán publicadas en la página *web* de ABCL en la pestaña correspondiente a "Actas de congresos"

Normas de publicación de los resúmenes. Los resúmenes se confeccionan de acuerdo con recomendaciones decididas por las autoridades del congreso. Por lo tanto no se adaptarán al reglamento de publicaciones de ABCL y los errores que puedan contener serán de exclusiva responsabilidad de los organizadores del congreso.

Presentación del material. El material a publicar deberá estar escrito en Word y ordenado de la siguiente forma: una tapa con el título del congreso, el nombre de la sociedad o un listado de sociedades responsables, un listado de autoridades, un programa, un índice con los números, los títulos y autores de los trabajos o presentaciones y, como material científico, los resúmenes de trabajos presentados en forma oral o como posters y, a veces, resúmenes de conferencias, mesas redondas, etc. No deberán incluir anuncios comerciales ni logos de compañías auspiciantes. Es opcional la incorporación de un índice de autores al final del documento.

Costo. Podrán publicarse *on-line* y/o en papel según el costo que quieran absorber las autoridades del congreso. Éste será pactado entre dichas autoridades y las de la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires.