



ASOCIACIÓN
BIOQUÍMICA
ARGENTINA

ByPC

Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación
Bioquímica Argentina

Vol. 86 - Nº1

Ene.- Abr. de 2022

Ciudad de Bs. As. Argentina

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa

IISSN 2684-0359 Ed. electrónica

Premio Nobel de Medicina 2021

Los científicos estadounidenses David Julius y Ardem Patapoutian ganaron el Premio Nobel de Medicina 2021 por sus descubrimientos acerca de cómo nuestros cuerpos convierten las sensaciones físicas en mensajes eléctricos en el sistema nervioso. Sus hallazgos podrían conducir a nuevas formas para tratar el dolor.

EDITORIAL

- Pág. 20 **Autoinmunidad y COVID-19**
Autoimmunity and COVID-19
Carballo, Orlando Gabriel

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Pág. 22 **Alteraciones lipídicas en pacientes pediátricos infectados con VIH bajo tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa**
Lipid alterations in HIV-infected pediatric patients receiving antiretroviral treatment
Sanchez, María Florencia; Balbaryski, Jeanette; Candi, Marcela; Gaddi, Eduardo; Barboni, Graciela
- Pág. 29 **Brote de triquinosis en el Partido de Balcarce, Buenos Aires. Semanas epidemiológicas 18 a 33 del año 2019**
Trichinosis outbreak. Balcarce district, Buenos Aires. Epidemiological weeks 18 to 33 of 2019
Gonzalez, Francisco Javier; Mancini, Andrea Liliana; Romero, Juliana; Verona, Julián
- Pág. 40 **Proporción de pacientes positivos para COVID-19 en individuos asintomáticos**
Proportion of COVID-19-positive patients among the asymptomatic population
Pujana Pentreath, Matías; Arratia, Micaela Cristal; Chalub, Ariel Antonio; Simunovich, Tania Cristina; Main, Sabina Marcela; Toledo, Rocío; Ceballos, Gabriel Alberto; Rodríguez, Alejandra; Ligo, Claudia; Domínguez, Celia; Dahinten, Ernesto Roberto
- Pág. 44 **Ensayo de validación de un concentrador urinario para la realización de uroproteinograma**
Validation test of a urinary concentrator used for urinary protein electrophoresis
Gianni Miriam, Patricia; Villagran, Daniela; Bovone, Nora Silvia
- Pág. 50 **Niveles séricos de metaloproteinas-3 de matriz extracelular en pacientes con lupus eritematoso sistémico: comparación con marcadores tradicionales**
Serum levels of extracellular matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic lupus erythematosus: comparison with traditional markers
Ramos, Silvia Graciela; Ingenito, Fernanda Beatriz; Lessa, Carmen Flora; Carballo, Orlando Gabriel

DOCUMENTO CONSENSO

- Pág. 56 **Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario de consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas.**
Evaluation of the renal function for the detection and monitoring of chronic kidney disease. Multidisciplinary consensus document 2021. Special attention to specific clinical situations
Inserra, Felipe; Torres, María Lía; Alles, Alberto; Bonelli, Carlos; Ceci, Romina; Corradino, Claudio; Echegoyen, Cecilia; Fraga, Adriana; Gilibert, Tomas; Girardi, Raúl; Greloni, Gustavo; Lujan, Pablo; Luxardo, Rosario; Pennacchiotti, Graciela; Villagra, Alberto

PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA

- Pág. 82 Cursos A.B.A - Ciclo Lectivo 2022

TAPA

Premio Nobel de Medicina 2021

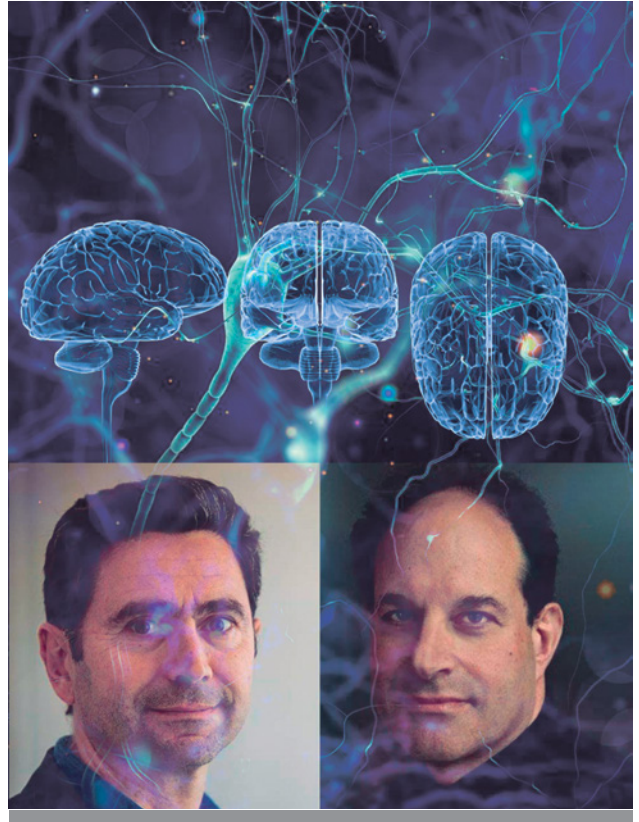
Los científicos David Julius y Ardem Patapoutian estadounidenses (de origen libanés y armenio) ganaron el Premio Nobel de Medicina 2021 por sus descubrimientos respecto del sentido del tacto, de cómo nuestros cuerpos convierten las sensaciones físicas en mensajes eléctricos en el sistema nervioso. Sus hallazgos podrían conducir a nuevas formas para tratar el dolor.

El sentido del tacto permite percibir las cualidades de los objetos y el entorno, como la presión, temperatura, textura y dureza, y se extiende por todo el cuerpo a través de la piel. Los descubrimientos de ambos investigadores están relacionados con el conocimiento de cómo los estímulos externos -por ejemplo, causados por temperaturas, sustancias irritantes, señales de contacto- se transmiten hacia el sistema nervioso central; importante para entender cómo percibimos los estímulos sensoriales y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción del dolor, ya que una de las estrategias para generar sustancias analgésicas consiste en el estudio de las bases moleculares que subyacen a la detección de estímulos dolorosos.

David Julius es considerado como el pionero en el análisis molecular de los nociceptores. Nacido en *Brighton Beach, Brooklyn* (Estados Unidos) y se licenció en biología en 1977 en el Instituto Tecnológico de Massachusetts. En 1984, obtiene el doctorado en bioquímica en la Universidad de *Berkeley*. Es profesor de la Universidad de California en San Francisco y miembro de numerosas academias, como la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos y la Academia Nacional de las Artes y las Ciencias.

Con sus estudios, evidenció, utilizando un compuesto activo de los pimientos picantes (la capsaicina), la existencia de una neurona sensorial denominada nociceptor, que responde a estímulos físicos o químicos cuya intensidad produce dolor en el ser humano. Por lo tanto, Julius apoya que la nocicepción es una modalidad sensorial específica e individual. Además, identificó al canal iónico TRPV1 como receptor neuronal de estímulos nocivos. Con este canal, es posible tratar dolores crónicos, síndromes inflamatorios neurógenos o los asociados a la artritis, el cáncer o el asma. Ha recibido numerosos premios a lo largo de su carrera profesional, en 2021 fue galardonado con el Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biología y Biomedicina 2020.

Ardem Patapoutian nació en Líbano en 1967, se formó durante un año en la *American University of Beirut*. Luego en Estados Unidos se licenció en Ciencias en la Universidad de California en Los Ángeles y se doctoró en Biología por el



Instituto Tecnológico de California en 1996. Después de una estancia postdoctoral en la Universidad de California en San Francisco, trabajó varios años (2000-2014) en el Instituto de Genómica de Novartis y más tarde se incorporó como profesor e investigador al Departamento de Neurociencia del *Scripps Research Institute* de California.

El trabajo de investigación de Patapoutian y su equipo se ha desarrollado en torno al sentido del tacto, y más concretamente qué moléculas son las responsables de la percepción de los estímulos físicos como la temperatura y la presión. Buscó células que, cultivadas en el laboratorio, reaccionaran eléctricamente ante un estímulo físico de presión. Estas proteínas receptoras se denominan 'piezos' ('presión', en griego) y son responsables de la percepción de la presión en la piel y en los vasos sanguíneos, por lo que su importancia para la salud va más allá del sentido del tacto.

Los receptores identificados por estos dos investigadores (familia TRP y Piezo) serían blancos importantes para el desarrollo de terapias para patologías relacionadas con el dolor. Los hallazgos podrían contribuir al desarrollo de terapias para dolores de origen periférico, como la neuralgia postherpética o por la picazón por diferentes enfermedades.

WHO label	Pango lineage	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Variants of Concern (VOCs)					
Alpha	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1)	20I (V3)	United Kingdom Sep-2020	18/Dec/2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	South Africa May-2020	18/Dec/2020
Gamma	P.1	GR7501Y.V3	20J (V3)	Brazil Nov-2020	11/Jan/2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	India Oct-2020	V0I:4/Apr/2021 VOC:11/May/2021
Variants of interest (VOIs)					
Epsilon	B.1.427 B.1.429	GH/452R.V1	21C	United States of America Mar-2020	5/Mar/2021
Zeta	P.2	GR/484k.V2	20B/S.484K	Brazil Apr-2020	17/Mar/2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Multiple countries Dec-2020	17/Mar/2021
Theta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Philippines Jan-2021	24/Mar/2021
Lota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	United States of America Nov-2020	24/Mar/2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India Oct-2020	4/Apr/2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D	Peru Aug-2020	14/Jun/2021

En la medida en que los virus se replican, se encuentran continuamente cambiando su genoma como resultado de la selección genética, presentando cambios genéticos menores por mutación y cambios genéticos importantes por recombinación.

Los virus de ARN (como es el caso del coronavirus SARS-CoV-2) tienen altas tasas de mutación, hasta un millón de veces más altas que sus huéspedes. Solo las mutaciones que no interfieren con las funciones esenciales del virus pueden persistir. La recombinación ocurre cuando los virus coinfectados intercambian información genética y como resultado crean un nuevo virus.

Una variante se denomina “cepa” cuando muestra propiedades físicas distintas. Una cepa es una variante que se construye de manera diferente y, por lo tanto, se comporta de manera diferente del virus que la origina.

Entre las posibles consecuencias de la aparición de variantes genéticas se encuentra el incremento en la capacidad de propagarse más rápidamente en las personas, causar una enfermedad más leve o grave, evadir la detección mediante pruebas diagnósticas virales específicas, disminuir la susceptibilidad a agentes terapéuticos como los anticuerpos monoclonales y evadir la inmunidad natural o inducida por vacunas. Los virus evolucionan rápidamente para asegurar su replicación y persistencia en un huésped o población susceptible.

En los últimos años, los datos de las secuencias genéticas de los patógenos han adquirido un papel crucial en la detección y el manejo de los brotes de enfermedades infecciosas, contribuyendo al desarrollo de pruebas diagnósticas, medicamentos y vacunas y orientando la respuesta sanitaria. La secuenciación permite detectar cambios en el genoma que pueden alterar las

características de la infección vírica.

En el SARS-CoV-2, ciertos cambios genéticos (poco frecuentes) pueden provocar modificaciones que le proporcionan una ventaja selectiva como una mayor transmisibilidad, la capacidad de producir cuadros clínicos más severos, la evasión de la respuesta inmune neutralizante generada tras una infección previa o posterior a la vacunación, la afectación de la efectividad de los medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19, los medios de diagnóstico u otras medidas de salud pública y social. Detectar esos cambios y demostrar su repercusión constituye un desafío.

Desde la primera identificación del SARS-CoV-2, se han registrado más de 280000 secuencias genómicas completas en bases de datos de acceso público. La inmediatez del análisis de los datos ha repercutido en gran medida en la respuesta de la salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en colaboración con redes de expertos, autoridades nacionales, instituciones e investigadores, ha estado vigilando la evolución del SARS-CoV-2, para que, en caso de detectarse mutaciones de importancia, se pueda informar a los países y a la población oportunamente sobre cómo dar respuesta ante la nueva variante y prevenir su propagación.

La aparición de variantes que suponían un mayor riesgo para la salud pública mundial a finales de 2020 motivó a utilizar categorías específicas denominadas “variantes de interés” (VOI) y “variantes de preocupación” (VOC), con el fin de priorizar el seguimiento y la investigación, y orientar la respuesta a la pandemia.

Denominación de las variantes del SARS-CoV-2

Se han desarrollado diferentes sistemas para nombrar y rastrear los linajes genéticos del SARS-CoV-2 y otros virus como la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAI), que ha descrito hasta ahora 8 clados globales, o la plataforma *Nextstrain*, que analiza la epidemiología molecular del SARS-CoV-2 y proporciona una colección de herramientas de código abierto para visualizar la genética. En ella se han identificado hasta ahora 11 clados principales. Otra iniciativa es *Pango*, un sitio web que documenta los linajes actuales y su propagación y que cuenta con varias herramientas de *software* para realizar análisis en los datos de las secuencias. Con el fin de contribuir a los debates públicos sobre las variantes, se simplificó la denominación para las VOI y las VOC utilizando etiquetas basadas en el alfabeto griego.

Una variante viral se considera VOI, si tiene cambios fenotípicos en comparación con un aislamiento de referencia y si se ha

identificado que causa transmisión comunitaria, múltiples casos o *clusters* de casos de la COVID-19 o se ha detectado en varios países. Estas mutaciones están asociadas con cambios en la unión con los receptores celulares, una reducción en la neutralización mediada por anticuerpos y un aumento en la transmisibilidad o en la severidad de la enfermedad (aumento en las hospitalizaciones y/o muertes).

Una variante del SARS-CoV-2 se considera VOC si, a través de una evaluación comparativa, se ha demostrado que está asociada con un aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19; a un aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad y a una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los diagnósticos, vacunas y terapias disponibles.

Variantes de interés y de preocupación más relevantes

El 12 de julio de 2021, el Ministerio de Salud de la Nación emitió una alerta epidemiológica ante la detección de 9 nuevos casos de variante Delta en viajeros internacionales, quienes, en su mayoría, presentaron resultados negativos al ingreso y se detectaron como positivos en los días posteriores.

COMISIÓN DE LA REVISTA

Director:

Dr. Fernando D. Brites

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Secretaría Científica:

Dra. Fabrina Capecce

Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Comité Editorial:

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Hospital General de Agudos Carlos G. Durand. Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Isabel Desimone

Hospital Interzonal General de Agudos Evita, Lanús, provincia de Buenos Aires. Universidad Kennedy, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Jaime Kovensky

Hospital Dr. Arturo Umberto Illia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Carrera de Medicina, Universidad Nacional de la Matanza, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Julián Verona

Hospital Municipal Subzonal Dr. Felipe Fossati. Balcarce, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lic. Débora Schmer Miranda [Español]

Lic. María Victoria González Eusevi [Inglés]

Secretarios Administrativos:

Sr. Gastón Goldberg

Sr. Jorge Signorelli

ASOCIACIÓN
BIOQUÍMICA
ARGENTINA
Fundada el 3 de
septiembre
de 1934

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente: Dra. Silvia B. González

Vicepresidente: Dra. Patricia Otero

Secretaria: Dra. Viviana Osta

Tesorera: Dra. Isabel Desimone

1º Vocal Titular: Dra. María José Rial

2º Vocal Titular: Dr. Eduardo Mormandi

3º Vocal Titular: Dra. María Rugiero

1º Vocal Suplente: Dr. Alberto Villagra.

2º Vocal Suplente: Dra. M. de la Paz
Domínguez

3º Vocal Suplente: Dra. Alejandra Svartz

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titular 1º: Dra. Silvia Morilla

Titular 2º: Dra. Estella Meyer

Titular 3º: Dra. Silvia Cajiao

1º Vocal Suplente: Dra. Graciela Astarita

2º Vocal Suplente: Dra. Claudia Ayuso

COMISIONES INTERNAS

Prensa y Difusión

Presidente: Dra. Rocío Romero

Secretaria: Dra. Florencia Minotti

Vocales: Dr. Eduardo Mormandi

Dra. Fabrina Capecce

Certificación

Presidente: Dr. Alberto Villagra

Secretaria: Dra. Viviana Osta

Vocal: Dra. María José Rial

Cursos

Presidente: Dra. Silvia González

Secretaria: Dra. María Soledad Caldirola

Vocales: Dra. María José Rial

Dra. María de la Paz Domínguez

Dra. Alejandra Svartz

Dra. Liliana Maggi

Dra. Rocío Romero

Dra. Laura Colito

Comité Científico Asesor

Dra. Mónica Aixalá

Dr. Gloria Alvarez

Dra. Liliana Arias

Dra. Alicia Blanco

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Dr. Silvia González

Dr. César Colino

Dr. Eduardo Mormandi

Dra. Raquel Osatinsky

Dr. Jorge Rey

Dra. María José Rial

Dra. Sandra Rozental

Dra. Gabriela Santiso

Dra. Nora Slobodianik

Premios y distinciones

Dra. Alicia Blanco

Dr. Fernando Brites

Dra. Nilda Fink

Dr. Néstor Litwin

Dra. Raquel Osatinsky

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA BIOQUÍMICA Y PATOLOGÍA CLÍNICA

ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA

Bioquímica y Patología Clínica (ByPC), Revista de la Asociación Bioquímica Argentina, tiene el objetivo de difundir artículos inéditos y originales relacionados con aplicaciones de la bioquímica clínica en todas sus especialidades en el campo asistencial y de investigación clínica humana, así como en bioquímica animal y vegetal. ByPC está destinada a todos los profesionales de la salud interesados en estas áreas. ByPC se publica cuatrimestralmente en ambos formatos, impreso [ISSN 1515-6761] y electrónico [ISSN 2684-0359], sin costo para los autores y no posee propósitos comerciales.

La Comisión de Revista de ByPC está integrada de la siguiente manera:

Director:

Dr. Fernando D. Brites

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Secretaria Científica:

Dra. Fabrina Capece

Hospital Pedro Elizalde, Ciudad de Buenos Aires. Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina.

Comité Editor:

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Hospital Carlos G. Durand. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Isabel Desimone

Hospital Evita, Lanús, provincia de Buenos Aires. Universidad John F. Kennedy. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Jaime Kovensky

Hospital Arturo U. Illia, Ciudad de Buenos Aires. Universidad Nacional de la Matanza, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Julián Verona

Hospital Dr. Felipe A. Fossati, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correctoras:

Lic. Débora Schmer Miranda [Español]

Lic. María Victoria González Eusevi [Inglés]

Secretarios Administrativos:

Sr. Gastón Goldberg

Sr. Jorge Signorelli

Los trabajos enviados a la Revista ByPC deben ser originales y no deben haber sido publicados o estar postulados simultáneamente en otras revistas u órgano de difusión científica nacional o extranjero, tanto en forma impresa como electrónica. Cabe mencionar que se encuentra absolutamente prohibido la copia textual de texto proveniente de otros artículos y para la detección de plagio la Revista utiliza el software plag.es. Para la preparación de manuscritos, se siguen los requerimientos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disponible en <http://www.icmje.org>. Se pueden consultar guías para publicaciones en <http://www.equator-network.org>, en castellano en <http://www.espanol.equator-network.org>. Una vez aprobada la publicación del trabajo, ByPC retiene los derechos de su reproducción total o parcial. Quienes deseen reproducir material publicado en la revista deben solicitar permiso a ByPC. Igualmente, para incluir material de otras fuentes con derechos de autor en artículos a publicar en la revista, se debe obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación. Para mayor información respecto a los derechos de los autores, se recomienda consultar el documento disponible en: <http://www.accesoabierto.net/es/node/62>

1. Descripción del proceso de revisión y edición

La modalidad de revisión es por pares académicos a doble ciego. Específicamente, la Comisión de Revista realiza una primera evaluación del trabajo recibido y lo envía a 2 revisores ajenos a la Asociación Bioquímica Argentina, quienes deben ser especialistas reconocidos en el área de incumbencia del trabajo y no deben pertenecer a la misma institución de los autores ni guardar alguna relación conocida con los mismos. Los artículos son enviados a los revisores sin el nombre de los autores, lugar de trabajo, dirección de correspondencia, ni los agradecimientos. Los revisores reciben el trabajo completo acompañado de un formulario guía para la realización de la revisión con tópicos que la Comisión de Revista considera imprescindibles para elaborar el dictamen final. La evaluación efectuada por los revisores debe ser remitida a la Comisión de Revista dentro de los 30 días. El dictamen de los revisores es reservado, así como su identidad, y debe fundamentarse de modo explícito. En caso de discrepancia en el dictamen de los revisores, la Comisión de Revista acudirá a un tercer revisor que cumpla los mismos requisitos que los anteriores. El dictamen es decidido por la Comisión de Revista y es comunicado a los autores. Los resultados del dictamen pueden ser: a) Aceptación sin necesidad de modificaciones adicionales; b) Sugerencia de cambios mayores; c) Sugerencia de cambios menores; y d) Rechazo. Las críticas efectuadas al trabajo, así como un eventual rechazo deben estar debidamente justificados. Los resultados de la evaluación son inapelables. Los autores deberán responder a las sugerencias efectuadas en un plazo no mayor a 30 días, salvo que por la naturaleza de las mismas se requiera de más tiempo. En dicho caso, deberán solicitarlo específicamente al Comisión de Revista.

Una vez que el trabajo ha sido aceptado y se ha efectuado la comunicación a los autores, se procede a la corrección de estilo y ortográfica del mismo, tanto en castellano como en inglés. A continuación, se elabora la prueba de galera, la cual es enviada a los autores, junto con instrucciones para efectuar la corrección de la misma. Los autores cuentan con 5 días hábiles para devolver la prueba de galera corregida.

Posteriormente se procede a la publicación del artículo siendo el auto-archivo posible inmediatamente después (versión post-print corregida). El tiempo transcurrido entre la aceptación del trabajo y la publicación del mismo oscila entre 3 y 5 meses.

2. Requisitos para la remisión de manuscritos

- Doble espacio en todas las partes del manuscrito.
- Empezar cada sección o componente en una nueva página.
- Revisar la secuencia: título; autores; lugares de trabajo; datos del autor de correspondencia; resumen y palabras clave en castellano; título, resumen y palabras clave en inglés americano; introducción; materiales y métodos; resultados; discusión; agradecimientos, referencias bibliográficas, leyendas de las figuras; tablas; y figuras (cada uno en páginas separadas).
- Las ilustraciones no deben ser más grandes que 203 x 254 mm.
- Incluir los permisos para reproducir material publicado previamente o usar ilustraciones que pueden identificar a las personas.
- Incluir las transferencias de derechos de autor y otras solicitudes.

3. Carta

Carta dirigida al Director de la Revista en la cual se solicita la publicación del artículo. Debe contener el título del trabajo, categoría a la cual pertenece (ver ítem 4), nombre y apellido de todos los autores, dirección, teléfonos y dirección de e-mail del autor de contacto, una dirección de e-mail alternativa, una frase con valor de declaración jurada en la que se manifieste que el artículo cumple con todos los requisitos de publicación en ByPC, y que la última versión del manuscrito ha sido leída y aprobada por todos los autores. La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista ByPC: <http://revista.aba-online.org.ar/>. No se aplicarán cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC).

Cualquier duda podrá despejarse ingresando al instructivo o solicitar asistencia a: revista@aba.online.org.ar o revistabypc.aba@gmail.com.

4. Categorías a las cuales deberán ser presentados los trabajos

- a) Artículos originales.
- b) Casos clínicos.
- c) Revisiones.
- d) Cartas al Editor.
- e) Informes.
- f) Guías o Consensos.

5. Preparación de los manuscritos

5.1. Generalidades:

El archivo deberá ser nombrado solamente con el apellido del primer autor y la leyenda "y col." si correspondiese (Ej.: Pérez y col). El texto debe estar dividido en secciones con los títulos de Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos extensos pueden requerir subtítulos dentro de algunas secciones (especialmente en las secciones de Resultados y Discusión) para aclarar sus contenidos. Debe estar escrito en procesador de texto Word, en tamaño de página A4, con márgenes de al menos 25 mm, empleando letra Arial tamaño 12. Usar doble espacio, incluyendo la página del título, resumen, texto, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas individuales y leyendas. Numerar las páginas consecutivamente empezando con la página del título. Poner el número de la página en la esquina inferior derecha de cada página.

5.2. La primera página debe contener:

- a) El título que debe ser conciso pero informativo.
- b) El apellido y luego, separado por coma, los nombres completos de los autores, lo cual debe ir seguido de punto y coma, y los datos del siguiente autor. A continuación del nombre de cada autor, se debe colocar, a modo de superíndice, el número que haga referencia al lugar de trabajo al que pertenece dicho autor. El autor al cual debe ir dirigida la correspondencia debe ser destacado con un asterisco también a modo de superíndice [Ej.: Ramírez, Juan Carlos^{1*}; Benítez, Laura²; Romero, Mario³].
- c) Cada lugar de trabajo con el número asignado al autor correspondiente. No se deben emplear abreviaturas. Debe constar primero el nombre del servicio o laboratorio, luego el correspondiente al departamento y por último el de la institución, todo separado por comas y seguido de punto. A continuación, se debe incluir el nombre de la ciudad, la provincia y el país, también separados por comas y con punto final [Ej.: Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina].
- d) Nombre completo del autor responsable de recibir la correspondencia, su lugar de trabajo, la dirección postal, y la dirección de e-mail.

5.3. La segunda página debe contener:

- a) El resumen en castellano de no más de 250 palabras. Debe estar estructurado de la siguiente manera: introducción, objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir dichos subtítulos de manera explícita. El resumen debe establecer los propósitos del estudio o investigación, procedimientos básicos (selección de los sujetos de estudio o animales de laboratorio; métodos de observación y analíticos), los hallazgos principales y las conclusiones más relevantes. Debería enfatizarse en los aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones. Se recomienda incluir los valores correspondientes a los hallazgos más relevantes acompañados de la forma de expresión de los mismos [Ej.: Media \pm D.E) y el tratamiento estadístico, si correspondiese. En el resumen no se deben utilizar abreviaturas.

- b) Palabras clave. Los autores deben colocar, e identificar como tales, tres a diez palabras clave o frases cortas que servirán para la indexación cruzada del artículo y deben ser publicadas con el artículo.

5.4. La tercera página debe contener:

- a) Título en inglés americano. Debe cumplir los mismos requisitos que el título en castellano.
- b) Resumen en inglés americano (Abstract). Debe cumplir los mismos requisitos que el resumen en castellano e incluir los siguientes subtítulos: *introduction, objectives, materials and methods, results y conclusions*.
- c) Palabras clave en inglés americano (Key words). Deben cumplir los mismos requisitos que las palabras clave en castellano.

5.5. Las páginas subsiguientes, comenzando cada sección en página aparte, deben contener:

- a) Introducción. En la introducción, se debe expresar el contexto o los antecedentes del estudio (por ejemplo, la naturaleza del problema y su importancia) y enunciar el propósito específico u objetivo de la investigación o la hipótesis que se pone a prueba en el estudio u observación. A menudo, la investigación se centra con más claridad cuando se plantea como pregunta. Tanto los objetivos principales como los secundarios deberán estar claros, y deberá describirse cualquier análisis de subgrupos predefinido. Se deben incluir sólo las referencias que sean estrictamente pertinentes y no añadir datos o conclusiones del trabajo que se presenta.
- b) Materiales y Métodos. Debe describir detalladamente los sujetos experimentales, el equipamiento, los reactivos y los procedimientos utilizados, con la inclusión de las marcas registradas cuando corresponda y referencias al utilizar métodos establecidos. Indicar las consideraciones éticas que correspondan si han participado en el estudio seres humanos (Aprobación por comités de ética y obtención de consentimiento informado). Se recomienda dividir la sección Materiales y Métodos mediante el empleo de subtítulos en el caso de ser demasiado extenso. Incluir una sección de "Análisis de datos" en la cual se describan las formas de expresión de los resultados y los métodos estadísticos empleados, si correspondiese. Estos deben ser descriptos con suficiente detalle para permitir que un lector experto con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados que se presentan. Cuando sea posible, cuantificar los hallazgos y presentarlos con los indicadores de medida de error o de incertidumbre adecuados (como los intervalos de confianza). Evitar basarse únicamente en la comprobación de hipótesis estadísticas, como el uso de valores P, que no dan información sobre la magnitud del efecto. Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos deberán corresponder a manuales o artículos clásicos (con los números de página incluidos). Definir también los términos estadísticos, abreviaturas y la mayoría de símbolos. Especificar el *software* utilizado.
- c) Resultados. Presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica en el texto, tablas e ilustraciones, y destacando en primer lugar los hallazgos más importantes. No repetir en el texto los datos de las tablas o ilustraciones; resaltar o resumir sólo las observaciones más importantes. Los materiales extra o suplementarios y los detalles técnicos pueden situarse en un anexo donde se puedan consultar para no interrumpir la secuencia del texto. Cuando los datos se resumen en este apartado, los resultados numéricos no sólo deben presentarse los derivados (por ejemplo, porcentajes), sino también los valores absolutos a partir de los cuales se calcularon, y especificar los métodos estadísticos utilizados para analizarlos. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo y para evaluar su grado de apoyo. Usar gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas; no duplicar datos en los gráficos y tablas. Evitar usos no técnicos de términos

estadísticos, como “azar” (que implica un dispositivo de aleatorización), “normal,” “significativo,” “correlaciones” y “muestra”. Cuando sea científicamente adecuado, incluir análisis en función de variables como la edad y el sexo.

- d) **Discusión.** Destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se deducen, contextualizándolos en el conjunto de las evidencias más accesibles. No repetir en detalle datos u otro material que aparezca en la Introducción o en el apartado de Resultados. En el caso de estudios experimentales, es útil empezar la discusión resumiendo brevemente los principales resultados; a continuación, explorar los posibles mecanismos o explicaciones de dichos hallazgos, comparar y contrastar los resultados con los de otros estudios relevantes, exponer las limitaciones del estudio, y explorar las implicaciones de los resultados para futuras investigaciones y para la práctica clínica. Relacionar las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando hacer afirmaciones rotundas y sacar conclusiones que no estén debidamente respaldadas por los datos. En particular, evitar afirmaciones sobre los costes y beneficios económicos a menos que el manuscrito incluya datos económicos con sus correspondientes análisis. Evitar afirmaciones o alusiones a aspectos de la investigación que no se hayan llevado a término. Cabe la posibilidad de establecer nuevas hipótesis cuando tengan base, pero calificándolas claramente como tales.
- e) **Agradecimientos.** Una o más declaraciones deben especificar (a) Las contribuciones que necesitan agradecerse pero que no justifican una autoría, tales como apoyo general por una jefatura de departamento; (b) Agradecimientos al apoyo técnico; (c) Agradecimiento al apoyo financiero y material, que debe especificar la naturaleza del apoyo; (d) Las relaciones que pueden tener un conflicto de intereses. Las personas que han contribuido intelectualmente al artículo, pero cuyas contribuciones no justifican una autoría, pueden ser mencionadas y sus funciones o contribuciones pueden ser descritas -por ejemplo, “asesor científico”, “revisión crítica de los propósitos del estudio”, “recolección de información” o “participación en el ensayo clínico”; tales personas deben haber dado sus permisos para ser mencionadas. Los autores son responsables de obtener los permisos escritos de las personas a quienes se agradece, porque los lectores pueden inferir su endosamiento de la información y conclusiones. La ayuda técnica debe ser agradecida en un párrafo aparte de los agradecimientos de otras contribuciones.

6. Aspectos que deben tenerse en cuenta en la redacción del manuscrito (Normas Vancouver actualizadas al 2016)

6. 1. Citas bibliográficas:

Es la presentación textual o resumida, de ideas expresadas por otros autores que sirven de apoyo al investigador, se contraponen a lo que él dice o aportan mayor información sobre un tema determinado. Las citas son un tipo de texto incrustado en otro texto.

Las citas en estilo Vancouver por lo general utilizan un sistema de secuencia numérica. Son numeradas consecutivamente en el orden de aparición en el texto. Se identifican con números arábigos entre corchetes, ejemplo [1].

a) Tipo de citas

- **Cita directa:** La que se transcribe textualmente. Ejemplo: “La cita textual breve, de menos de cinco renglones, se inserta dentro del texto entre comillas, y el número correspondiente se coloca al final, después de las comillas y antes del signo de Puntuación” [3].
- **Cita corta:** Menos de cinco renglones.
- **Cita larga:** Más de cinco renglones. Se escribe fuera del texto, dejando doble espacio y sangría, entre comillas y en bastardilla.
- **Cita indirecta:** Mención de las ideas de un autor con palabras de quien escribe. Se escribe dentro del texto sin comillas, el número de

la referencia se escribe inmediatamente después de citar su idea. Ejemplo: La mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín [5].

b) Tipo de cita según redacción

- **Cita integral:** Es aquella donde el nombre del autor forma parte de la oración. El nombre se integra dentro del texto. El número de la referencia se escribe después del apellido del autor y antes de citar su idea. Ejemplos:
Como dice Londoño [5] la mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín. Cita Indirecta
Según Sanz Pinyol [1] “Desde el punto de vista de la caracterización de los discursos, en el aula suelen producirse diferentes géneros” Cita directa
- **Cita no integral:** No se menciona el nombre del autor dentro del texto. Ejemplos:
É la mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín [5]. Cita Indirecta
“Desde el punto de vista de la caracterización de los discursos, en el aula suelen producirse diferentes géneros” [1]. Cita directa

6. 2. Referencias bibliográficas:

- Conjunto de datos suficientemente detallados que permite identificar un documento. Deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que son mencionadas en el texto. Identificar las referencias en el texto, cuadros y leyendas con números arábigos entre corchetes. Las referencias citadas sólo en los cuadros o en las leyendas de las figuras deben ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida por la primera identificación en el texto del cuadro o figura particular.
- Usar el estilo basado en los formatos utilizados por el US National Library of Medicine (NLM) en el Index Medicus. Los títulos de las revistas deben ser abreviados de acuerdo al estilo que utiliza el Index Medicus. Consultar la lista de revistas indizadas en el Index Medicus, publicado anualmente como una separata por la NLM y como una relación en el volumen del mes de enero del Index Medicus.
- Evitar el uso de los resúmenes como referencias. Las referencias a artículos aceptados pero no publicados deben ser designadas como “en prensa” o “en avance”; los autores deben obtener permiso por escrito para citar tales artículos así como la verificación de que ellos han sido aceptados para publicación. La información de los manuscritos remitidos pero no aceptados debe ser citada en el texto como “observaciones no publicadas” con el consentimiento escrito de los autores.
- No citar una “comunicación personal” a menos que proporcione información esencial no disponible de una fuente pública, en cuyo caso el nombre de la persona y la fecha de la comunicación deben ser citados entre paréntesis en el texto. Para los artículos científicos, los autores deben obtener permiso por escrito y confirmación de exactitud de la fuente de la comunicación personal.
- Las referencias deben ser verificadas por el autor o autores en los documentos originales.
- El estilo de Requisitos Uniformes (de Vancouver) se basa principalmente en el estilo estándar ANSI adaptado por la NLM para su base de datos.

a) Artículos de revistas

- Mencionar los seis primeros autores seguidos por et al (Nota: la NLM ahora menciona hasta 25 autores; si hay más de 25 autores, la NLM menciona los 24 primeros, luego el último autor seguido de et al): Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. Ann Intern Med 1996;jun 1; 124 (11): 980-3.
Como una opción, si una revista lleva paginación continua a través de un volumen (como muchas revistas médicas lo hacen), el mes y el número del volumen pueden ser omitidos: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124: 980-3.

- Más de seis 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; 73: 1006-12.
 - La organización como autor:
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guide-lines. *Med J Aust* 1996; 164:2824.
 - Sin autor mencionado:
Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84: 14.
 - Artículo no escrito en inglés:
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral inftapatellar seneruptur hos tidligere frisk kv-vinne. *Tdsskr Nor Laegeforen* 1996; 116: 412.
 - Volumen con suplemento:
Shen M Zhang QF. Risk assesment of nikel carcinogenicity and occupational lung cancer *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1: 275-82.
 - Número con suplemento:
Paybe DK, Sullivan ME, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2. 89-97).
 - Volumen con parte:
Ozben T, Nacirharhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 [Pt 3]: 303-6.
 - Número con parte
People GH, Mills SM. One Hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994;107 (986 PH): 377-8.
 - Número sin volumen
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320): 110-4.
 - 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.
 - Compaginación en números romanos:
Fisher GA, Sikié BI. Drug in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr 9(2): xi xii.
 - Tipo de artículo indizado tal como es requerido:
Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347 1337.
- Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [resumen] *Kidney Int* 1992; 42: 1285.
- Artículo conteniendo una retractación:
Garcy CE, Schwarzman AL, Rise ML. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction de Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML. In: *Nat Genet* 1994; 6: 426-31]. *Nat Genet* 1995,11: 104.
 - Artículo retractado:
Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBPgene expresion during mouse development [retractado en *Invest Ophthalmo Vis Sci* 1994; 35: 31271. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1083-8.
 - Artículo con errata publicada:
Hamlim JA, Kahn AM. Herniorraphy in symptomatic patients following inguinal hernia repair [publicado con errata en *West J Med* 1995; 162. 2781]. *West J Med* 1995; 162 28-31.
- b) Libros y otras monografías
- Autor (o autores) personal:
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.
 - El editor(es), compilador(es) como autor:
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York; Churchill Livingstone; 1996.
 - Una organización como autor y editor:
Institute of Medicine [US]. Looking at the future of the Medical program. Washington [DC]: The Institute; 1992).
- Un capítulo en un libro:
Phillips SJ, Whisnant JP Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Kaven Press; 1995. p. 465-78.
 - Libro de congreso:
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 199 Oct 1519; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier;1996.
 - Ponencia de un congreso:
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degouler P, Piemme TE, Rienhoff O, editors *MEDINFO 92 m Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10, Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.
- c) Informe científico o técnico
- Emitido por la agencia financiante o auspiciadora:
Smith P, Golladay K Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Oficce of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report N° HHSIGOEI69200860.
 - Emitido por la agencia ejecutante:
Field MJ, Tranquada RE, FeasleyJC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract N°AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.
- d) Disertación
- Kaplan SJ. Post-hospital home health care; the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.
- e) Patente
- Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignance. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5.529,067, 1995 Jun Material publicado.
- f) Artículo de periódico
- Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 5000 admissions annually. *The Washington Post* 1996; jun 21; Sect. A:3 (col5).
- g) Material audiovisual
- HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassettel. St Louis (MO): Mosby-Year Book 1995.
- c) Material legal
- h) Ley Pública
- Preventive Health Amendments of 1993, PubL. N° 103-183,107Stat, 2226 [Dec. 14, 1993].
- i) Dispositivo no decretado
- Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong. 1st Sess [1995].
- j) Código de regulaciones federales
- Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441. 257 [1995].
- k) Material inédito
- En prensa o "en avance":
Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Eng J Med*. En prensa 1997
- l) Material electrónico
- Artículo de una revista en formato electrónico:
Morse SS. Factors in the emergence of infections diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5], 1(1): [24 screens]. Available from: VRL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
 - Monografía en formato electrónico:
CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Malbach H, CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 20. San Diego: CMEA; 1995.
 - Archivo computarizado:
Hemodynamics 111: the ups and downs of hemodynamics [computer

program]. Version 2.2 Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

7. Tablas

Todas las tablas deben agruparse a continuación de las leyendas de las figuras, cada una en página separada. Deberán estar numeradas secuencialmente con números romanos, contener un título y aclaraciones al pie de la tabla, si fuese necesario. Al pie de cada tabla debe figurar la aclaración de las abreviaturas empleadas, así como toda la información relacionada con la forma de expresión de los resultados y el tratamiento estadístico que los autores consideren necesaria. Las tablas deben ser comprensibles por sí mismas. Para la elaboración de las tablas, se recomienda utilizar el procesador de texto Word y seleccionar el Estilo de Tabla "Tabla básica 1".

8. Figuras

Todas las figuras deben agruparse a continuación de las tablas, cada una en página separada. Deberán estar numeradas secuencialmente con números arábigos. Las fotografías y las figuras podrán tener colores, aunque en el caso de las figuras el fondo debe ser blanco. El título de las figuras no debe incluirse junto a las mismas sino en la sección "Leyendas de Figuras". En dicha leyenda debe incluirse el título de la figura, la aclaración de las abreviaturas empleadas y toda la información relacionada con la forma de expresión de los resultados y el tratamiento estadístico que los autores consideren necesaria. En caso de figuras, fotografías o tablas tomadas de otra publicación, se debe citar la fuente y además enviar el permiso escrito otorgado por el propietario intelectual de dicho material para que el mismo sea publicado en ByPC.

9. Revisiones, cartas al editor, informes guías y consensos

Las revisiones, cartas al editor, informes guías y consensos serán usualmente solicitados por el Comité Editorial de la Revista a autores considerados expertos en el campo, la disciplina o la especialidad en cuestión. Sin embargo, serán consideradas para su publicación las que fueran enviadas espontáneamente. Deberán seguir los lineamientos expuestos para la publicación de artículos originales, con la diferencia de que su texto no necesitará contar con resultados y discusión. En el caso particular de las revisiones, deben contener un mínimo de 20 referencias bibliográficas completas y actualizadas a los fines del tema tratado.

10. Ortografía y formas de expresión

- Se debe evitar la utilización de palabras en otros idiomas y, cuando ello sea indispensable, deberán ser colocadas en itálica [Ej.: *in vitro*].
- El estadístico "p" debe ser escrito en minúscula.
- En la expresión de los resultados, se debe dejar espacio entre la cifras y los símbolos o las unidades [Ej.: $p < 0,05$; 32 ± 2 g/l].
- Unidades: se deben emplear las unidades utilizadas más frecuentemente en nuestro medio para cada analito [Ej.: glucosa, urea, ácido úrico, lípidos, lipoproteínas, apoproteínas en mg/dl].
- Las abreviaturas deben ser aclaradas la primera vez que aparecen en el texto ubicándolas entre paréntesis, a pesar de que se trate de abreviaturas ampliamente conocidas [Ej. hemoglobina (Hb)]. A su vez, siempre deben ir seguidas de un punto.
- En la expresión de los resultados, tanto la media como la mediana deben contener la misma cantidad de decimales que sus respectivos desvíos estándar, errores, percentilos o rangos [Ej. $9,25 \pm 0,78$].
- En la expresión de los resultados, la separación entre el entero y los decimales se debe hacer mediante comas y no con puntos lo cual es propio del idioma inglés (3,25), excepto para el resumen en inglés (*Abstract*), en el cual se deben emplear puntos (3.25).
- En el texto, cuando un número aparece al principio de la oración, deberá ser escrito en letras [Ej. Veinte pacientes..].



REVISTA BIOQUÍMICA Y PATOLOGÍA CLÍNICA

Por favor, tenga a bien responder las siguientes preguntas por SI o por NO y realice todos los comentarios que justifiquen su respuesta. Si lo considera necesario, puede agregar otros ítems no incluidos en el formulario.

Sus comentarios serán remitidos al autor sin identificar la fuente y sus sugerencias serán de gran ayuda para éste y para los editores de la Revista.

Formulario Guía para la evaluación de manuscritos

SECCIÓN	SI/NO	COMENTARIOS		
Título				
¿Contiene el objeto de estudio y menciona las principales variables estudiadas?				
¿Emplea abreviaturas, acrónimos, símbolos o fórmulas poco conocidas?				
¿Es una representación breve y precisa del contenido del artículo?				
Introducción				
¿Están bien resumidos los antecedentes del tema de estudio y son pertinentes al mismo?				
¿Está claramente definido el objetivo principal?				
Materiales y métodos				
¿La población y / o muestra estudiada está claramente definida?				
¿Se menciona con claridad el diseño metodológico?				
¿Los métodos aplicados están desarrollados con claridad y suficientes detalles?				
¿El tratamiento estadístico es el adecuado?				
Resultados				
¿Los datos están bien presentados?				
¿Las tablas, las figuras y los gráficos son comprensibles?				
¿Existen tablas, gráficos o figuras que deban cambiarse, eliminarse o ser agregados?				
¿Existe duplicación de la información entre el texto, las tablas, las figuras y/o gráficos?				
Discusión				
¿Los resultados son adecuadamente discutidos?				
¿Se confrontan con referencias actualizadas de otros autores pertinentes?				
¿Existen errores de cálculo, interpretación u omisión?				
Conclusiones				
¿Las conclusiones se soportan en los datos obtenidos?				
¿Son correctas y acordes al objetivo planteado para este estudio?				
Referencias bibliográficas				
¿Se mencionan completamente todas las referencias bibliográficas citadas en el trabajo?				
¿Se consignan con el formato establecido para la revista?				
Modificaciones sugeridas y recomendaciones para el/los autor/es				
Comentarios exclusivos para el editor				
Dictamen	Aceptar <input type="checkbox"/>	Aceptar con cambios menores <input type="checkbox"/>	Aceptar con cambios mayores <input type="checkbox"/>	Rechazar <input type="checkbox"/>

Bioquímica y Patología Clínica (ByPC)

Journal of the Asociación Bioquímica Argentina

Publication policies

Bioquímica y Patología Clínica (ByPC), the Journal of the Asociación Bioquímica Argentina, aims to divulge unpublished and original articles related to applications of clinical biochemistry and related fields like healthcare and human clinical research, as well as to animal and plant biochemistry. ByPC is intended for all health professionals interested in these areas. ByPC is published quarterly in both printed [ISSN 1515-6761] and electronic [ISSN 2684-0359] formats, is free of cost for the authors, and has no commercial purposes.

ByPC Commission Members

Director:

Dr. Fernando D. Brites

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina.

Scientific Secretary:

Dr. Fabrina Capece

Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Buenos Aires City, Argentina.

Editorial Board:

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Hospital Carlos G. Durand; Hospital Italiano de Buenos Aires; Instituto Universitario;
Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Dra. Isabel Desimone

Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús. Universidad Kennedy. Buenos Aires, Argentina.

Dr. Jaime Kovensky

Hospital Arturo U. Illia. Universidad Nacional de la Matanza. Buenos Aires. Argentina.

Dr. Julián Verona

Hospital de Balcarce Dr. Felipe A. Fossati. Argentina.

Language editors

Lic. Débora Schmer Miranda (Spanish)

Lic. María Victoria González Eusevi (English)

Administrative Secretaries

Mr. Gastón Goldberg

Mr. Jorge Signorelli

The works sent to ByPC must not have been published or be published simultaneously in other journals or organs of national or foreign scientific dissemination, in printed and electronic form. It is worth mentioning that textual copying of text from other articles is absolutely prohibited. For the detection of plagiarism, the ByPC Journal uses the *plag.es* software. For the preparation of manuscripts, the authors should follow the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE], available at <http://www.icmje.org>. Guides for publications can be consulted at <http://www.equatornetwork.org>, available in Spanish at <http://www.espanol.equator-network.org>. Once the manuscript has been accepted for publication, ByPC retains the rights to its total or partial reproduction. Those who wish to reproduce material published in the journal must request permission from ByPC. Likewise, to include material from other sources with copyright protection in articles to be published in the journal, the authors must obtain the corresponding permission and attach a copy of it to the article submitted for publication. For more information regarding the rights of the authors, it is recommended to consult the document available at <http://www.accesoabierto.net/es/node/62>.

1. Description of the revision and editing process

The journal uses a double-blind review process. Specifically, the Editorial Board makes a first evaluation of the work received and then sends it to two reviewers outside the Asociación Bioquímica Argentina, who must be recognized specialists in the field of the work. They must not belong to the same institution as the authors of the article or have any known relationship with them. In order to safeguard anonymity, articles are sent to the reviewers without the name of the authors, workplace, address of correspondence, or acknowledgements. The reviewers receive the complete work accompanied by a guide form for the review with topics that the Editorial Board considers essential to prepare the final opinion. The evaluation made by the reviewers must be sent to the Editorial Board within the following 30 days. Both the identity and opinion of the reviewers are reserved. In case of discrepancy in the opinion of the two reviewers, the manuscript will be sent to a third reviewer who meets the same requirements as the previous ones. The final decision is made by the Editorial Board and is communicated to the authors. The final decision can be: a) Acceptance without the need for additional modifications; b) Suggestion of major changes; c) Suggestion of minor changes; and d) Rejection. The criticisms of the work, as well as an eventual rejection, must be duly justified. The evaluation results are final. The authors must respond to the suggestions made within a period not exceeding 30 days from the receipt thereof, except that due to the nature of the suggestions, a longer period of time is required. In this case, they must specifically request it from the Editorial Board. Once the work has been accepted and the decision has been communicated to the authors, the style and spelling of both the Spanish and English versions of the manuscript are corrected. Next, the galley proof is prepared and sent to the authors, along with the instructions to make the necessary corrections. The authors have 5 working days to send the corrected galley proof to the Journal. The article is then published, and self-archived immediately afterwards (post-print corrected version). The time elapsed between acceptance and publication of the manuscript ranges from 3 to 5 months.

2. Requirements for the submission of manuscripts

- Double space in all parts of the manuscript (double line spacing).
- Start each section or component on a new page.
- Review the sequence: title; authors; work places; details of the corresponding author; abstract and keywords in Spanish; title, abstract and keywords in American English; introduction; materials and methods; results; discussion; acknowledgments, bibliographic references, figure legends; tables; and figures (each on separate pages).
- Illustrations must be no larger than 203 x 254 mm.
- Include permissions to reproduce previously published material or use illustrations that can identify people.
- Include copyright transfers and other requests.

3. Letter

A cover letter should be addressed to the Director of the Journal to request the publication of the article. This letter must contain the title of the work, the category to which it belongs (see item 4), the name and surname of all the authors, the address, telephone numbers and e-mail address of the contact author, an alternative e-mail address, a phrase that serves as an affidavit stating that the article meets all the publication requirements in ByPC, and that the latest version of the manuscript has been read and approved by all the authors. The works should be sent by e-mail to the Scientific Secretary of ByPC, Dr. Fabrina Capece at the email address revista@aba-online.org.ar, Asociación Bioquímica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

4. Categories to which the works can be submitted:

- a) Original articles.
- b) Clinical cases.
- c) Reviews.
- d) Letters to the Editor.
- e) Reports.
- f) Guides or Consensus.

5. Preparation of the manuscripts

5.1. Overview:

The file should be named only with the last name of the first author and the legend "et al." if applicable [Example: Pérez et al.]. The text should be divided into sections, with the following headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Long articles may require subtitles within some sections (especially in the Results and Discussion sections) to clarify their content. The manuscript must be written in Word, A4 page size, with margins of at least 25 mm, using Arial font size 12 and double line spacing, including title page, abstract, body text of the manuscript, acknowledgments, bibliographic references, individual tables and legends. The pages should be numbered consecutively, starting with the title page. Put the page number in the lower right corner of each page.

5.2. The first page must contain:

- a) The title, which must be concise but informative.
- b) The surname and then, separated by a comma, the full name of the first author, which must be followed by a semicolon, and then the surname and name of the next author. After the name of each author, there should be a number referring to the workplace to which the author belongs, as a superscript. The author to whom the correspondence should be addressed should be highlighted with an asterisk also as a superscript [Example: Ramírez, Juan Carlos^{1*}; Benítez, Laura²; Romero, Mario³].
- c) Each workplace with the number assigned to the corresponding author. Abbreviations should not be used. The name of the service or laboratory must appear first, then the department or section, and finally the institution, all separated by commas and followed by a full stop. Next, the name of the city, province and country must be included, also separated by commas and with a full stop [Example: Lipid and Atherosclerosis Laboratory, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina].
- d) Full name of the author responsible for receiving the correspondence, place of work, postal address, and e-mail address.

5.3. The second page must contain:

- a) The abstract in Spanish, which must have no more than 250 words, and must be structured as follows: introduction, objectives, materials and methods, results and conclusions. Such headings must be explicitly included. The abstract should establish the purposes of the study or investigation, the basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observation and analytical methods), the main findings and the most relevant conclusions. Emphasis should be placed on new and important aspects of the study or observations. It is recommended to include the values corresponding to the most relevant findings accompanied by the form of expression thereof [Example: Mean \pm SD] and statistical treatment, if applicable. Abbreviations should not be used in the abstract.
- b) Keywords. The authors should place, and identify as such, three to ten keywords or short phrases that will serve to cross-index the article and must be published with the article.

5.4. The third page must contain:

- a) Title in American English, which must meet the same requirements as the title in Spanish.
- b) Abstract in American English, which must meet the same requirements as the abstract in Spanish and include the following headings: introduction, objectives, materials and methods, results and conclusions.
- c) Key words in American English, which must meet the same requirements as the keywords in Spanish.

5.5. The subsequent pages, beginning each section on a separate page, must contain:

- a) Introduction. In the introduction, you should express the context or background of the study (for example, the nature of the problem and its importance) and state the specific aim of the research or the hypothesis tested in the study or observation. Often the research focuses more clearly when asked as a question. Both the primary and secondary objectives should be clear. Only strictly relevant bibliographic references should be included and no data or conclusions from the work presented should be added.
- b) Materials and Methods. This section should describe in detail the experimental subjects, equipment, reagents, and procedures used, including trademarks where applicable and references when using established methods. If human beings have participated in the study, the ethical considerations that apply should be indicated (approval by Ethics Committees and obtaining of Informed Consent). It is recommended to divide the Materials and Methods section by using subtitles if it is too long. Include a "Data analysis" section in which the forms of expression of the results and the statistical methods used are described, if applicable. These should be described in sufficient detail to allow an expert reader with access to the original data to verify the results presented. Whenever possible, quantify the findings and present them with appropriate measurement indicators of error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on the testing of statistical hypotheses, such as the use of P values, which do not give information on the magnitude of the effect. Whenever possible, references to the study design and statistical methods should correspond to classic manuals or articles (with page numbers included). Also define statistical terms, abbreviations and most symbols. Specify the software used and the sample size calculation (if applicable).
- c) Results. Present the results following a logical sequence in the text, tables and illustrations, and highlighting the most important findings first. Do not repeat the data in the tables or illustrations in the text; highlight or summarize only the most important observations. Additional or supplementary materials and technical details can be placed in an annex where they can be consulted not to interrupt the text sequence. Limit the number of tables and figures to those strictly necessary to illustrate the topic of the article and to assess their degree of support. Use graphics as an alternative to tables with many inputs; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid non-technical uses of statistical terms, such as "chance" (which implies a randomization device), "normal," "significant," "correlations" and "sample". When scientifically appropriate, include analysis based on variables such as age and sex.
- d) Discussion. This section should highlight the most novel and important aspects of the study and the conclusions that are deduced from them, contextualizing them in the set of the most accessible evidences. Do not repeat in detail data or other information mentioned in the Introduction or Results sections. In the case of experimental studies, it is useful to start the discussion by briefly summarizing the main results. Next, explore the possible mechanisms or explanations of these findings, compare and contrast the results with those of other

relevant studies, expose the limitations of the study, and explore the implications of the results for future research and clinical practice. Relate the conclusions to the objectives of the study, avoiding making clear statements and drawing conclusions that are not properly supported by the data. In particular, avoid claims about economic costs and benefits unless the manuscript includes economic data with its corresponding analyses. Avoid claims or allusions to aspects of the investigation that have not been completed. It is possible to establish new hypotheses when they are based, but clearly qualifying them as such.

- e) Acknowledgments. One or more statements must specify (a) the contributions that need to be thanked but do not warrant authorship, such as the general support by a department head; (b) the acknowledgement of technical support; (c) the acknowledgment of the financial and material support, specifying the nature of the support; and (d) relationships that may have a conflict of interest. People who have intellectually contributed to the article, but whose contributions do not justify authorship, can be mentioned, and their functions or contributions can be described -for example, "scientific advisor", "critical review of the study's purposes", "information gathering" or "participation in the clinical trial"; such people must have given their permissions to be mentioned. The authors are responsible for obtaining the written permissions of those who are thanked, because readers can infer their endorsement of the information and conclusions. Technical assistance should be appreciated in a paragraph apart from the acknowledgments of other contributions.

6. Aspects that must be taken into account in the writing of the manuscript (Vancouver Rules updated to 2016).

6.1. Citations:

Citations are a type of text embedded in other text, which represent the textual or summarized ideas expressed by other authors that either support or are opposed to the authors' ideas or provide more information on a given topic.

Vancouver-style citation usually uses a number sequence system. Citations are numbered consecutively in the order of appearance in the text. They are identified by Arabic numbers in square parentheses [Example [1]].

a) Types of citations:

- Direct citation: The one that is transcribed verbatim. Example: "The short textual quotation, of less than five lines, is inserted within the text in quotation marks, and the corresponding number is placed at the end, after the quotation marks and before the punctuation mark" [3].
- Short citation: Less than five lines.
- Long citation: More than five lines. It is written outside the text, leaving double space and indentation, between quotation marks and italics.
- Indirect citation: Mention of the ideas of an author in the words of the writer. It is written inside the text without quotation marks, and the reference number is written immediately after quoting the idea. Example: Infant mortality leads to worsening quality of life in Medellín [5].

b) Type of citations according to the wording:

- Full citation: It is the one where the author's name is part of the sentence. The name is integrated into the text. The reference number is written after the author's last name and before citing his/her idea. Examples:
As Londoño [5] says, infant mortality leads to worsening the quality of life in Medellín. (Indirect quote).
According to Sanz Pinyol [1], "From the point of view of the characterization of discourses, different genders tend to occur in the class-

room" (Direct quote).

- Non-integral citation: The author's name is not mentioned in the text.

Examples:

... infant mortality leads to worsening the quality of life in Medellín [5]. (Indirect quote).

"From the point of view of the characterization of discourses, different genders tend to occur in the classroom" [1]. (Direct quote).

6.2. Bibliographic references:

- Bibliographic references are a group of sufficiently detailed data that allow identifying a document. They must be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text, and must be identified in the text, tables and legends with Arabic numbers between square parentheses. References cited only in the tables or figure legends must be numbered according to the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.
- Use the style based on the formats used by the US National Library of Medicine (NLM) in the Index Medicus. Journal titles should be abbreviated according to the style used by the Index Medicus. Consult the list of journals indexed in the Index Medicus, published annually as a reprint by the NLM and as a relation in the January volume of the Index Medicus.
- Avoid using abstracts as references. References to accepted but unpublished articles should be designated as "in press" or "in advance". The authors must obtain written permission to cite such articles as well as verification that they have been accepted for publication. The information of the manuscripts submitted but not accepted must be cited in the text as "unpublished observations" with the written consent of the authors.
- Do not quote a "personal communication" unless you provide essential information not available from a public source, in which case the name of the person and the date of the communication must be cited in parentheses in the text. For scientific articles, the authors must obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of the personal communication.
- References must be verified by the author or authors in the original documents.
- The Uniform Requirements (Vancouver style referencing) is based primarily on the ANSI standard style adapted by the NLM for its database.

a) Journal articles

- Mention the first six authors followed by et al. (Note: the NLM now mentions up to 25 authors; if there are more than 25 authors, the NLM mentions the first 24, then the last author followed by et al.): Example: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124 (11): 980-3. As an option, if a journal carries continuous paging through a volume (as many medical journals do), the month and volume number may be omitted: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.
- More than six authors:
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; 73: 1006-12.
- The organization as author:
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 2824.

- Without mentioned author:
Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84: 14.
 - Article not written in English:
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral inftapatellar sen-
eruptur hos tidligere frisk kv-vinne. *Tdsskr Nor Laegeforen* 1996;
116: 412.
 - Volume with supplement:
Shen M Zhang QF. Risk assessment of nikel carcinogenicity and
occupational lung cancer *Environ Health Perspect* 1994; 102
Suppl 1: 275-82.
 - Number with supplement:
Paybe DK, Sullivan ME, Massie MJ. Women's psychological reac-
tions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 [1 Suppl 2. 89-97].
 - Volume with part:
Ozben T, Nacirarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in
non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;
32 [Pt 3]: 303-6.
 - Number with part:
People GH, Mills SM. One Hundred consecutive cases of flap lac-
erations of the leg in aging patients. *N Z Med J* 1994,107 [986
PH]: 377-8.
 - Number without volume:
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthro-
desis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; [320]: 110-4.
 - No number, no volume:
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer pa-
tient and the effects of blood transfusion on antitumor respons-
es. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 325-33.
 - Collation in Roman numerals:
Fisher GA, Sikie BI. Drug in clinical oncology and hematology. In-
troduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr 9 [2]: xi xii.
 - Type of article indexed as required:
Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Par-
kinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347 1337.
 - Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus
nephropathy (HVN) [abstract] *Kidney Int* 1992; 42: 1285.
 - Article containing a retraction:
Garcy CE, Schwarzman AL, Rise ML. Ceruloplasmin gene defect
associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE,
Schwarzman AL, Rise ML. *In: Nat Genet* 1994; 6 :. 426-31]. *Nat
Genet* 1995,11: 104.
 - Retracted article:
Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression
during mouse development retracted in *Invest Ophtholmo Vis Sci*
1994; 35: 31271. *Invest Ophtholmo Vis Sci* 1994; 35: 1083-8.
 - Article with published errata:
Hamlim JA, Kahn AM. Herniorraphy in symptomatic patients fol-
lowing inguinal hernia repair [published with typo in *West J Med*
1995; 162. 2781]. *West J Med* 1995; 162 28-31.
- b) Books and other monographs
- Personal author (or authors):
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurs-
es. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.
 - The editor (s), compiler (s) as author:
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly
people. New York; Churchill Livingstone; 1996.
 - An organization as author and editor:
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medical
program. Washington (DC): The Institute; 1992.
 - A chapter in a book:
Phillips SJ, Whisnant JP Hypertension and stroke. In: Laragh JH,
Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis,
and management. 2nd ed. New York: Kaven Press; 1995. p. 465-78.
- Congress book:
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical
neurophysiology. Proceedings of the 10th Interna-
tional Congress of EMG and Clinical Neurophysiology;
199 Oct 1519; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.
 - Presentation in a congress:
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, pri-
vacy and security in medical informatics. In: Mon KC, Degouler P,
Piemme TE, Rienhoff O, editors *MEDINFO 92 m Proceedings of the
7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10, Ge-
neva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.
- c) Scientific or technical report
- Issued by the funding or sponsoring agency:
Smith P, Golladay K Payment for durable medical equipment
billed during skilled nursing facility stays. Final report Dallas
(TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evalua-
tion and Inspections; 1994 Oct. Report N ° HHSIGOEI69200860.
 - Issued by the executing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services re-
search: work force and educational issues. Washington: National
Academy Press; 1995. Contract No. AHCPR282942008. Spon-
sored by the Agency for Health Care Policy and Research.
- d) Dissertation
- Kaplan SJ. Post-hospital home health care; the elderly's access and
utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.
- e) Patent
- Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, as-
signance. Methods for procedures related to the electrophysiology
of the heart. US patent 5,529,067, 1995 Jun Published material.
- f) Newspaper article
- Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution:
study estimates 5000 admissions annually. *The Washington
Post* 1996; Jun 21; Sect. A: 3 [col5].
- g) Audiovisual material
- HIV + / AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis
(MO): Mosby-Year Book 1995.
- c) Legal material
- h) Public Law
- Preventive Health Amendments of 1993, PubL. No. 103-183,107
Stat, 2226 [Dec. 14, 1993].
- i) Non-public Law
- Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th
Cong. 1st Sess [1995].
- j) Code of Federal Regulations
- Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441. 257 [1995].
- k) Unpublished material
- In press or in advance:
Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Eng J
Med*. In press 1997
- l) Electronic material
- Article of a journal in electronic format:
Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases.
Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun
5], 1 [1]: [24 screens]. Available from: VRL: [http://www.cdc.gov/
ncidod/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm).
 - Monograph in electronic format:
CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-
ROM]. Reeves JRT, Malbach H, CMEA Multimedia Group,
producers. 2nd ed. Version 20. San Diego: CMEA; 1995.
 - Computerized file:
Hemodynamics 111: the ups and downs of hemodynamics [com-
puter program]. Version 2.2 Orlando (FL): Computerized Educa-
tional Systems; 1993.

7. Tables

All tables should be grouped after the legends of the figures, each on a separate page. They should be sequentially numbered with Roman numerals, contain a title and clarifications at the bottom of the table, if necessary. The abbreviations used, as well as all the information related to the form of expression of the results and the statistical treatment that the authors consider necessary, should be clarified at the bottom of each table. Tables must stand alone. For the elaboration of the tables, it is recommended to use the Word processor and select the Table Style "Basic Table 1".

8. Figures

All figures should be grouped after the tables, each on a separate page. They must be numbered sequentially with Arabic numerals. Photographs and figures may have colors, although in the case of figures the background must be white. The title of the figures should not be included with them but in the section "Legends to Figures". The legend should include the title of the figure, the clarification of the abbreviations used and all the information related to the form of expression of the results and the statistical treatment that the authors consider necessary. In the case of figures, photographs or tables taken from another publication, the source must be cited and the written permission granted by the intellectual owner of said material must also be sent so that it can be published in ByPC.

9. Reviews, letters to the editor, guide reports and consensuses
Reviews, letters to the editor, guide reports and consensuses will usually be requested by the Editorial Board of the Journal from authors considered experts in the field, discipline or specialty in question. However, those sent spontaneously will be considered for publication. They must follow the guidelines set forth for the publication of original articles, with the difference that their text will not need to have results and discussion. In the particular case of reviews, they must contain a minimum of 20 complete and updated bibliographic references for the purposes of the topic covered.

10. Spelling and forms of expression

- The use of words in other languages should be avoided and, when this is essential, they should be placed in italics (for example *in vitro*).
- The statistic "p" must be written in lowercase.
- In the expression of the results, a space must be left between the figures and the symbols or units (for example: $p < 0.05$; 32 ± 2 g/l).
- Units: the units used must be the ones most frequently used in the field for each analyte (e.g. glucose, urea, uric acid, lipids, lipoproteins, apoproteins in mg/dl).
- Abbreviations must be clarified the first time they appear in the text, placing them in parentheses, even if they are widely known abbreviations (e.g. hemoglobin [Hb]). In turn, they should always be followed by a full stop.
- In the expression of the results, both the mean and the median must contain the same number of decimals as their respective standard deviations, errors, percentiles, or ranges (e.g. 9.25 ± 0.78).
- In the expression of the results, the integer and the decimals must be separated by commas and not by a decimal point, which is typical of the English language (3.25), except for the English abstract, where decimal points should be used (3.25).
- In the text, when a number appears at the beginning of the sentence, it must be written in letters (Ex. Twenty patients ...).



Please, answer the following questions YES or NO and make all the comments that justify your answer.

If you consider it necessary, you can add other items not included in the form. Your comments will be forwarded to the author without identifying the source and your suggestions will be of great help to him / her and to the editors of the Journal.

Guidance form for manuscript evaluation

SECTION	YES/NO	COMMENTS
Title		
Does it contain the object of study and mention the main variables studied?		
Do you use little-known abbreviations, acronyms, symbols, or formulas?		
Is it a brief and accurate representation of the content of the article?		
Introduction		
Are the background of the study topic well summarized and relevant to it?		
Is the main objective clearly defined?		
Materials and methods		
Is the population and / or sample studied clearly defined?		
Is the methodological design clearly mentioned?		
Are the applied methods developed clearly and in sufficient detail?		
Is the statistical treatment appropriate?		
Results		
Is the data well presented?		
Are the tables, figures and charts understandable?		
Are there tables, charts, or figures that need to be changed, removed, or added?		
Is there duplication of information between text, tables, figures and / or graphics?		
Discussion		
Are the results adequately discussed?		
Are they confronted with updated references from other relevant authors?		
Are there errors in calculation, interpretation or omission?		
Conclusions		
Are the conclusions supported by the data obtained?		
Are they correct and consistent with the objective set for this study?		
Bibliographic references		
Are all bibliographic references cited in the work fully mentioned?		
Are they reported in the format established for the magazine?		

Autoinmunidad y COVID-19

Se puede considerar la *autoinmunidad* como la condición en la cual el organismo monta una respuesta inmune contra lo propio. Sin embargo, esta definición puede llevar a confusión, si se toma como sinónimo de enfermedad autoinmune. Si incluimos dentro de la definición de autoinmunidad cualquier respuesta inmune contra lo propio, tendríamos que hacer lo mismo con la antiidiotípica normal, que se monta con el objeto de modular la respuesta mediada por anticuerpos, por ejemplo, luego de una infección viral como así también, la de anticuerpos naturales, cuya función es la de eliminar detritus del organismo. Podríamos agregar la respuesta autoinmune contra células transformadas, también de beneficio para el huésped.¹ Por lo tanto, no siempre la autoinmunidad es sinónimo de un estado patológico, sino que es un proceso normal del organismo, necesario para la regulación del sistema inmune y el equilibrio macromolecular, mientras que la enfermedad autoinmune sería la manifestación clínica de un proceso autoinmune con el consiguiente daño tisular patológico. Aunque aún se desconoce la etiología exacta de las enfermedades autoinmunes, existen varios factores que se cree contribuyen a su aparición: la predisposición genética; los desencadenantes ambientales (microambiente) como las infecciones bacterianas, incluida la microbiota intestinal; hongos; virus e infecciones parasitarias, así como también agentes físicos y químicos; factores hormonales y desregulación del sistema inmunológico del huésped.

Los mecanismos sugeridos de inducción de la autoinmunidad incluyen, entre otros, el mimetismo molecular, donde la infección puede conducir a la activación de las células presentadoras de antígenos que, a su vez, pueden activar las células T autorreactivas precebadas y, por lo tanto, conducir a la producción de mediadores proinflamatorios, que, por su parte, pueden provocar daño tisular.² Otros mecanismos alternativos sugeridos incluyen tanto la propagación de epítopos como la presentación de antígenos crípticos.³ También habría que considerar la respuesta inmune inicial a un péptido que es complementario a un autoantígeno. Este péptido inmunógeno complementario podría surgir de la transcripción antisentido de la hebra antisentido del gen que codifica para el autoantígeno, o podría ser similar a un péptido antisentido, que es producido por un microbio simbiótico o patógeno. Los idiotopos de anticuerpos de pépti-

dos anticomplementarios generarían una respuesta de anticuerpos antiidiotípicos, que reaccionan de forma cruzada con los epítopos de autoantígenos que son complementarios al péptido inmunogénico inicial.⁴

Desde los comienzos del siglo XXI los seres humanos vienen padeciendo la transmisión zoonótica de virus pertenecientes a la subfamilia de virus ARN monocatenarios positivos de la familia *Coronaviridae*. La infección por el SARS-CoV-2 es el tercer caso de aparición de un coronavirus, después del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS-CoV) en 2012.^{5,6} En diciembre de 2019, surgió un nuevo brote de una nueva cepa de infección por coronavirus en Wuhan, China, el SARS-CoV-2. La enfermedad, que fue declarada como pandemia a principios de marzo de 2020, y sus características clínicas, evolución y epidemiología son bien conocidas hoy.

Los mecanismos patogénicos y los aspectos clínico - radiológicos compartidos entre las enfermedades hiperinflamatorias y el COVID-19 sugieren que el SARS-CoV-2 podría actuar como un factor desencadenante para el desarrollo de una rápida desregulación autoinmune y / o autoinflamatoria, que conduce a la neumonía intersticial grave en individuos con predisposición genética.⁷

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado a COVID-19 es similar a la exacerbación aguda en la enfermedad intersticial pulmonar en la enfermedad del tejido conectivo.⁸ La respuesta inmune exuberante observada en el COVID-19 plantea una pregunta sobre la fisiopatología de la enfermedad: ¿es el virus SARS-CoV-2 patogénico por sí mismo o su letalidad está relacionada con una respuesta autoinmune incontrolada?

Los virus pueden tener un efecto citopático o inducir reacciones de hipersensibilidad de tipo II y de tipo IV. La hipersensibilidad de tipo II ocurre cuando los autoanticuerpos secundarios a la infección viral causan daño tisular. Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV ocurren cuando las células T preparadas para combatir la infección viral inducen inflamación o matan directamente las células diana del huésped. Estas reacciones pueden ocurrir aun si el virus tiene poco o ningún efecto citopático *per se*.

Los virus que han sido propuestos como gatillo de la enfermedad autoinmune son: Parvovirus B19, Epstein Barr-

virus (EBV) Citomegalovirus (CMV), Herpes virus 6, HTLV-1, Hepatitis A y C y virus de la Rubeola. Todos ellos llevarían a una inflamación crónica y a enfermedades autoinmunes, tales como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, Sjögren, colangitis biliar primaria, esclerosis múltiple, púrpura de Schönlein - Henoch, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, etc., con la consiguiente formación de autoanticuerpos, tales como: anti-SSA/Ro [52], anti-SSA/Ro[60], anticuerpos anti-nucleares, anti-dsDNA, anti-histonas, anti-Sm y otros.^{9,10}

Otro mecanismo que interviene en las infecciones virales y que puede tener implicancias en el desencadenamiento de una enfermedad autoinmune sería la NETosis. La activación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) es un mecanismo antimicrobiano que interviene atrapando y matando a los patógenos invasores, minimizando el daño en las células del hospedador. Los NET son redes de fibras compuestas de ADN y cromatina que se expulsan de los neutrófilos haciendo impacto en los patógenos. La formación excesiva de NET ha sido involucrada en la respuesta autoinflamatoria en diversas enfermedades autoinmunes. Proteasas derivadas de los NET como la elastasa pueden causar la liberación de peptidilarginina deaminasa (PAD), que provoca la citrulinización de proteínas propias, que pueden llevar al desarrollo de enfermedades autoinflamatorias, volviéndolas autorreactivas y causando una cascada inflamatoria patogénica.¹¹⁻¹³

La importancia del reconocimiento y comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes en las infecciones virales, incluido el COVID-19, que son capaces de desbalancear la homeostasis interna del sistema inmune desencadenando una enfermedad autoinmune puede ser crucial para el manejo de las afecciones a largo plazo (o inmediato), sobre todo en estos momentos de pandemia.

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Bioquímico, Especialista en Inmunología.

Jefe del Laboratorio de Inmunología, Hospital Carlos G. Durand, CABA.

Prof. Asociado, Cátedra de Inmunología y Microbiología, Inst. Universitario,

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias bibliográficas

1. Shoenfeld Y. Common infections, idiotypic dysregulation, autoantibody spread and induction of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1996; 9: 235-239.
2. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton LJ. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:80-94.
3. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol* 2019;45:394-412.
4. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-73.
5. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China in February 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
6. Ramadan N, Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a review. *Germs* 2019;9:35042.
7. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and / or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* 2020;19(5):102524.
8. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Hannemann M, Umatham V, Gebauer N et al. COVID-19-induced acute respiratory failure-an exacerbation of organ-specific autoimmunity?. [Internet]. medRxiv [Preprint]. 2020 [Consultado 30 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20077180v1.full.pdf>
9. Selmi C, Leung PS, Sherr DH et al; mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. *J Autoimmun* 2012;39:272-84.
10. Floreani A, Leung PSC, Gershwin ME. Environmental basis of autoimmunity. *Clin Rev Allerg Immunol* 2016;50:287-300.
11. Muller S, Radic M. Oxidation and mitochondrial origin of NET DNA in the pathogenesis of lupus. *Nat Med* 2016;22(2):126-7.
12. Apel F, Zychlinsky A, Kenny E. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2018;14(8):467-75.
13. Wigerblad G, Kaplan M. NETs spread ever wider in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020;16(2):73-4.

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones lipídicas en pacientes pediátricos infectados con VIH bajo tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa

Lipid alterations in HIV-infected pediatric patients receiving antiretroviral treatment.

Sanchez, María Florencia¹; Balbaryski, Jeanette¹; Candi, Marcela¹; Gaddi, Eduardo¹; Barboni, Graciela¹.

¹División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Sanchez, María Florencia; División Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Av. Montes Oca 40, Buenos Aires; florencia.sanchez87@gmail.com.

Resumen Introducción: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el tratamiento antirretroviral están asociados a cambios bioquímicos y metabólicos e incluyen modificaciones en los perfiles lipídicos. Objetivo: Describir la modificación en los valores de los triglicéridos asociada con la incorporación al tratamiento antirretroviral de un inhibidor de proteasa y los efectos a largo plazo sobre dichos niveles. Materiales y métodos: Se estudiaron retrospectivamente pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, seguidos en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, que presentaron en algún momento de la evolución de la enfermedad niveles de triglicéridos superiores al valor de referencia (150 mg/dl). Los valores de triglicéridos, linfocitos T CD4+ y carga viral fueron registrados antes y después de la incorporación del fármaco. Resultados: Los 26 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión presentaron niveles de linfocitos T CD4+ y carga viral con un rango amplio de variabilidad, sin diferencias significativas entre los momentos evaluados. Los triglicéridos presentaron un aumento significativo en el 88 % de los pacientes. Se observó un incremento significativo en el grupo con mayor compromiso inmune (mediana: 150 mg/dl, rango: 54 - 266 mg/dl y 332 mg/dl, 76 - 938 mg/dl). De los 8 pacientes estudiados a largo plazo, 7 presentaron valores medios superiores a 150 mg/dl (rango 185 - 348 mg/dl). Conclusión: El efecto del inhibidor de proteasa relacionado con el incremento de los triglicéridos se registró de manera casi constante. Esto se correspondería con una mayor susceptibilidad sobre la síntesis lipídica hepática observada previamente a una respuesta inmunoviológica adecuada.

Palabras clave: VIH, triglicéridos, inhibidor de proteasa, pediatría.

Abstract Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and antiretroviral treatment are associated with biochemical and metabolic changes, including modifications in the lipid profiles. Objective: To describe the changes in triglyceride levels caused by the antiretroviral treatment plus a protease inhibitor, and its long-term effects on these levels. Materials and methods: HIV-positive patients followed at Pedro de Elizalde Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina, who presented triglyceride levels higher than the reference value (150 mg/dl) at some moment of the infection, were retrospectively studied. Triglycerides, CD4+ T cells and viral load levels, before and after protease inhibitor incorporation, were recorded. Results: Twenty-six of the patients who met the inclusion criteria presented CD4+ T cells and viral load levels in a wide range of variability, without significant differences between the moments evaluated. Triglyceride values presented a significant increase in 88% of the patients. A significant increase was also observed in the groups with moderate or severe immunosuppression (median: 150 mg/dl, range: 54-266 mg/dl and 332 mg/dl, 76-938 mg/dl). Seven out of eight patients studied in long-term follow-up presented triglyceride mean values greater than 150 mg/dl (range 185-348 mg/dl). Conclusion: An increase in triglyceride levels associated with protease inhibitor activity was almost constantly recorded. This feature, previous to an adequate immuno-virological response, would be related to a prompt and effective protease inhibitor hepatic susceptibility to triglyceride synthesis.

Keywords: Human immunodeficiency virus, triglycerides, protease inhibitor, pediatric.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento antirretroviral (TARV) están asociados con una variedad de cambios en los parámetros bioquímicos y metabólicos, que incluyen alteraciones en los perfiles lipídicos¹. Las dislipemias pueden observarse en pacientes sin TARV e indican que el propio desarrollo de la infección por VIH puede afectar el metabolismo de los ácidos grasos². Además, a pesar de los beneficios clínicos y virológicos del TARV, distintos tipos de drogas antirretrovirales están asociadas a diferentes alteraciones metabólicas, incluidas las dislipemias³. Estas alteraciones se caracterizan por el aumento en los niveles séricos de colesterol total, LDL-CL y triglicéridos, con disminución del HDL-CL.

Los regímenes terapéuticos, fundamentalmente los que incluyen inhibidores de proteasa (IP) y en menor cuantía algunos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos (NRTIs) y no análogos de nucleósidos (NNRTIs), están implicados de modo directo en el incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos⁴. Los IP presentan afinidad con el sitio catalítico de la enzima proteasa del VIH. Este sitio consiste en una secuencia de 12 aminoácidos, que presentan homología del 60% aproximadamente con dos proteínas relacionadas con el LDL-CL. Esta acción cruzada del fármaco sobre el metabolismo lipídico produce hiperlipemia y pérdida de los adipocitos subcutáneos^{4,5}.

Si bien las dislipemias han sido descritas en el 50 - 70% de niños con infección por VIH bajo TARV, hay que recordar que otros factores como la edad, la dieta, el estado hormonal, la evolución de la enfermedad y la adherencia al TARV también influyen, en mayor o menor grado, en el desarrollo de la dislipemia⁶. Asimismo, se comprobó que los cambios en los perfiles lipídicos también pueden estar relacionados con una cierta predisposición genética. Distintos estudios en pacientes con VIH-1 e hipertrigliceridemia muestran la asociación con diferentes polimorfismos del gen APOCIII⁵.

Debido a lo limitado de los estudios sobre las alteraciones lipídicas en niños y adolescentes infectados con VIH, los objetivos de este estudio fueron: a) describir la modificación en los valores de los triglicéridos asociada a la incorporación de un IP al TARV y, adicionalmente, evaluar si existe relación entre la utilización a largo plazo del IP en el TARV y el aumento en los niveles de triglicéridos. b) relacionar las modificaciones en los triglicéridos con los cambios observados en los recuentos de linfocitos T cooperadores (LTCD4+) y en los valores de carga viral (CV).

Materiales y métodos

Diseño y población

Se estudiaron en forma retrospectiva pacientes infectados con VIH, en seguimiento en la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, que presentaron en algún momento de la evolución de la enfermedad niveles de triglicéridos superiores al valor de referencia.

Con el objetivo de evaluar el efecto de los IP en la modifica-

ción de los niveles de triglicéridos, estos fueron registrados en el momento previo al agregado de un IP al TARV, en una de las evaluaciones clínicas e inmunológicas habituales, luego de la incorporación de dicho fármaco.

Para la segunda determinación de triglicéridos y para asegurar que el IP incorporado ejerciera su acción biológica, se controló tanto la adherencia al TARV con IP como el cumplimiento con las visitas médicas pautadas para el control clínico e inmunológico, usualmente, cuatro en el lapso de un año. Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y se les determinó la CV para el VIH.

Los pacientes fueron agrupados con base en las características clínicas e inmunológicas descritas en las guías publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo de la infección por VIH y la clasificación pediátrica y para adolescentes del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC).⁷⁻¹¹ Estas guías también se utilizaron como referencia para estimar la adherencia al TARV, que fue monitoreada a través de encuestas y el conteo de la medicación administrada. Un cumplimiento fue considerado adecuado cuando la adherencia al tratamiento fue mayor o igual que 95%.

Asimismo, y con la finalidad de verificar el efecto a largo plazo de la administración de IP sobre los triglicéridos, fueron evaluados en forma retrospectiva aquellos pacientes que estuvieron durante 10 años, de manera ininterrumpida, con un IP incluido en el TARV.

Métodos

Los niveles de LTCD4+ fueron evaluados en sangre entera obtenida con anticoagulante EDTA.K₃ mediante citometría de flujo (citómetro FACScalibur Becton Dickinson). Se utilizaron anticuerpos monoclonales específicos CD45 y CD3 conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y CD14 y CD4 conjugados con ficoeritrina (PE). Para el análisis de los datos, se utilizó el programa *CellQuest Pro*, seleccionando la población de linfocitos de acuerdo con el tamaño (FSC) y complejidad (SSC). Los niveles de LTCD4+ se expresaron en porcentaje y en valor absoluto. Las determinaciones de triglicéridos se realizaron en un equipo Cobas® 6000 *Analyzer Series*, con un rango de referencia hasta 150 mg/dl. Los niveles de CV fueron determinados mediante la técnica de PCR en tiempo real, utilizando el kit Nuclisens EasyQ HIV versión 1.2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Los resultados se expresaron como log₁₀ del valor en UI/ml, con un umbral de detección de 50 UI/ml (log < 1,70).

Consideraciones éticas

El estudio fue realizado en concordancia con las normativas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (código de registro: 1079).

Consideraciones estadísticas

La normalidad en la distribución de las variables fue ensayada mediante el método de Kolmogorov - Smirnov. La prueba

de Ji-cuadrado fue utilizada en la comparación de los niveles porcentuales de pacientes con triglicéridos superiores o inferiores al valor de referencia. El test no paramétrico de Wilcoxon fue aplicado para determinar la diferencia de niveles de CV y triglicéridos antes y después de la incorporación del IP. Todos los estudios estadísticos fueron realizados con el software *Graph Pad Prism 5.0*.

Resultados

Características inmunoviroológicas y de tratamiento de la población estudiada.

Fueron incorporados al presente trabajo 26 niños que cumplieron con los criterios de inclusión. Todos los pacientes adquirieron la infección por VIH a través de transmisión vertical y la mediana de edad al momento de la selección para el estudio fue de 12 años (rango: 3 - 16 años). Los pacientes estaban bajo TARV, que consistía en la combinación de diferentes NRTIs y NNRTIs (Tabla I). A todos ellos, en función de la evaluación del recuento de LTCD4+ y de la CV, la adherencia al tratamiento y la valoración clínica, se les adicionó un IP al esquema terapéutico inicial. Ninguno de los niños presentaba al momento de la incorporación al estudio intercorrientes infecciosas, cambios en la redistribución de la grasa corporal ni estaban con medicación que regulara los niveles de los lípidos plasmáticos. El 69 % de los pacientes presentó una adherencia inadecuada al tratamiento al momento del registro de datos post-IP. Tanto las medianas de los valores porcentuales y absolutos de LTCD4+ como la de los niveles de CV en la población estudiada, presentaron un rango amplio de variabilidad, sin diferencias significativas entre ambos momentos de evaluación de dichas variables. No obstante, es de destacar que 15 de los 26 pacientes (58 %) mostraron una tendencia descendente en su CV luego de la incorporación del IP al TARV.

Variación en los niveles de triglicéridos frente a la incorporación del IP

En los 26 pacientes estudiados, antes de la incorporación del IP, no se observaron diferencias en el número que presentó niveles de triglicéridos inferiores ($n=14$) o superiores ($n=12$) al nivel de referencia (hasta 150 mg/dl) (Tabla II). Luego de la introducción del IP, veinticinco pacientes (96 %) presentaron valores superiores a 150 mg/dl y solo en uno (4 %) se registraron triglicéridos inferiores a 150 mg/dl. La hipertrigliceridemia post-IP evidenciada en estos pacientes fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto al paciente que no la presentó.

Después de la incorporación del IP, 23 pacientes (88 %) incrementaron los niveles de triglicéridos. En 3 pacientes, se observó un descenso de los mismos, con mantenimiento en dos de ellos de valores superiores al rango de referencia (hasta 150 mg/dl). El porcentaje medio de incremento en el valor de triglicéridos fue de 206 % (Figura 1).

El efecto a largo plazo de los IP sobre los niveles de triglicéridos fue estudiado en 8 pacientes (Figura 2). Siete de los niños presentaron valores medios superiores a 150

mg/dl, que variaban entre 185 y 348 mg/dl (Figura 2a). En cinco de ellos, se registraron datos que excedían en más de cinco veces el valor de referencia. Las CV, en este mismo período, mostraron un comportamiento oscilante desde valores francamente aumentados, mayormente cercanos al momento del diagnóstico de la enfermedad o al presentar fallas en el tratamiento, hasta alcanzar valores de no detección asociados a la buena respuesta terapéutica producto de una correcta adherencia (Figura 2b). Dichos niveles de CV no detectables están graficados en el punto correspondiente al límite de detección del método ($\log_{10} = 1,70$): todos estos valores están superpuestos en la línea marcadora del umbral de detección.

Modificación en los niveles de triglicéridos en función del compromiso inmunoviológico

Con la finalidad de evaluar la asociación entre los cambios en los niveles de triglicéridos y el compromiso inmunoviológico, los 26 pacientes fueron divididos, según el nivel de inmunosupresión establecido por el CDC, en dos grupos. Catorce niños presentaron inmunosupresión moderada o grave (LTCD4+ <25 %), mientras que, en 12 niños, no se encontró evidencia de inmunosupresión (LTCD4+ \geq 25 %). Los niveles porcentuales de LTCD4+ pre y post-IP mostraron cambios mínimos, sin modificarse el número de pacientes en cada grupo de la clasificación del CDC (Tabla III). No se observaron diferencias significativas en los niveles de CV pre-IP y post-IP entre los grupos LTCD4+ <25 % y LTCD4+ \geq 25 %. Los valores de triglicéridos pre-IP y post-IP mostraron un incremento significativo ($p < 0.05$) en el grupo con compromiso inmune. El incremento en el grupo con LTCD4+ \geq 25 % no alcanzó niveles de significancia estadística (Tabla III).

Discusión

La infección por VIH es considerada actualmente una enfermedad crónica, de evolución lenta gracias al tratamiento antirretroviral de alta efectividad¹². El tratamiento consiste en la administración simultánea de drogas de diferentes grupos farmacológicos con blancos de acción específicos en el virus. La administración de estas drogas no está exenta de efectos adversos, entre los cuales está descrito, en adultos un aumento en los niveles de triglicéridos¹³. Este evento se atribuye principalmente a la acción de NRTIs como zidovudina, lamivudina, didanosina o stavudina, NNRTIs como nevirapina y efavirenz o a los diversos tipos de IP.^{3,14} Generalmente, el uso del IP se recomienda en situaciones en donde otros esquemas terapéuticos no han logrado el efecto deseado tanto por mala adherencia al tratamiento como por resistencia viral o falta de respuesta inmune¹⁵. Una vez que la terapia con IP es iniciada, el cambio hacia una terapia más conservadora no es recomendada en la práctica clínica.¹⁰

La evolución de la infección viral y la adherencia al tratamiento, con esquemas que incluyen varias drogas, son factores que favorecen la aparición de alteraciones en el metabolismo lipídico.

Tabla I. Características inmunoviroológicas y terapéuticas de los pacientes infectados con VIH, antes y después de la incorporación del IP al TARV.

Paciente	Edad (años)	Medición previa al IP		Esquema de TARV iniciado	Adherencia	Medición posterior al IP	
		LTCD4+ (%)	CV (log ₁₀)			LTCD4+ (%)	CV (log ₁₀)
1	11	26	3,70	AZT, 3TC, RTV	Inadecuada	20	4,11
2	5	14	3,59	EFV, ABC, SQV, RTV	Inadecuada	22	3,87
3	11	13	1,98	d4T, 3TC, NFV	Adecuada	15	1,90
4	9	36	3,71	NVP, RTV, IND	Inadecuada	35	4,08
5	3	27	3,08	AZT, 3TC, NFV	Inadecuada	27	2,08
6	16	25	2,91	d4T, 3TC, RTV	Adecuada	27	2,30
7	11	18	2,11	IND, 3TC, d4T, AMP, RTV	Adecuada	18	1,70
8	7	33	1,70	AMP, EFV, LPV/r	Adecuada	36	1,70
9	14	16	4,45	RTV, DDI, SQV, d4T	Inadecuada	15	3,94
10	14	14	3,99	ABC, d4T, NFV	Adecuada	27	1,70
11	12	34	1,70	d4T, ABC, LPV/r, FPV	Adecuada	29	1,70
12	15	20	3,95	d4T, NVP, NFV	Inadecuada	24	4,11
13	3	31	4,51	AZT, 3TC, NFV	Adecuada	32	2,92
14	14	2	5,23	AZT, 3TC, NFV	Inadecuada	5	2,52
15	15	2	5,57	3TC, LPV/r, AMP	Inadecuada	6	3,99
16	13	39	4,26	d4T, NVP, NFV	Inadecuada	42	4,32
17	13	28	3,54	ABC, d4T, RTV, IND	Inadecuada	43	4,49
18	16	3	5,48	DDI, TFV, FPV, RTV	Inadecuada	2	5,40
19	11	17	3,78	SQV, ABC, RTV	Inadecuada	9	5,86
20	12	11	3,79	d4T, EFV, RTV	Inadecuada	9	3,41
21	15	25	1,79	3TC, d4T, NFV	Inadecuada	28	2,83
22	10	32	2,81	AZT, DDI, RTV	Inadecuada	33	2,75
23	11	31	2,89	NVP, 3TC, RTV	Inadecuada	23	1,92
24	5	29	1,90	AZT, 3TC, RTV	Adecuada	28	1,90
25	12	18	5,11	d4T, ABC, LPV/r	Inadecuada	21	3,36
26	14	5	4,83	d4T, DDI, LPV/r	Inadecuada	14	1,88
Mediana	12	23	3,70			24	2,88
Rango	{3-16}	{2-39}	{1,70-5,57}			{2-43}	{1,70-5,86}

► CV, carga viral; LT, linfocito T; TARV, tratamiento antirretroviral; IP, inhibidor de proteasa; AZT, zidovudina; 3TC, lamivudina; RTV, ritonavir; EFV, efavirenz; ABC, abacavir; SQV, saquinavir; d4T, stavudina; NFV, nelfinavir; NVP, nevirapina; IND, indinavir; AMP, amprenavir; LPV/r, lopinavir+ritonavir; DDI, didanosina; FPV, fosamprenavir; TFV, tenofovir.

La población de niños infectados con VIH en TARV fue seleccionada con base en el hecho de haber presentado niveles de triglicéridos ya incrementados en algún momento del seguimiento clínico, inmunológico y virológico habitual. En su esquema terapéutico inicial, no contaban con IP. Durante el amplio rango de tiempo entre ambas determinaciones (antes y después de la incorporación del IP), no se observaron cambios sustanciales en los niveles de LTCD4+ ni en los valores de la CV para VIH, sin embargo, los niveles de triglicéridos presentaron un incremento importante.

Los motivos relacionados con esta aparente falla en el mecanismo antiviral y la falta de respuesta inmunológica y virológica, después de la incorporación del IP, podrían estar relacionados de forma principal con la falta de adherencia al TARV comprobada en el 69 % de los niños. Sin embargo, el efecto secundario de los diferentes IPs relacionado con el incremento de los triglicéridos se observó de manera casi constante e independientemente del tiempo de evaluación transcurrido entre ambos registros.

La adherencia al TARV es una preocupación de primera línea en el tratamiento de niños infectados con VIH¹⁶, ya que dependen, en gran medida, de la presencia de un adulto responsable que controle la correcta administración de la terapéutica. A esta realidad se deben sumar múltiples variables de tipo social, cultural, económico y familiar que muchas veces condicionan un resultado adecuado de un tratamiento con probada eficacia.

No se pueden precisar con exactitud los motivos por los cuales un alto porcentaje de pacientes incrementó los niveles de triglicéridos, independientemente de la mejoría inmunológi-

Tabla II. Distribución de los pacientes infectados con VIH, según los niveles de triglicéridos antes y después de la incorporación del IP al TARV.

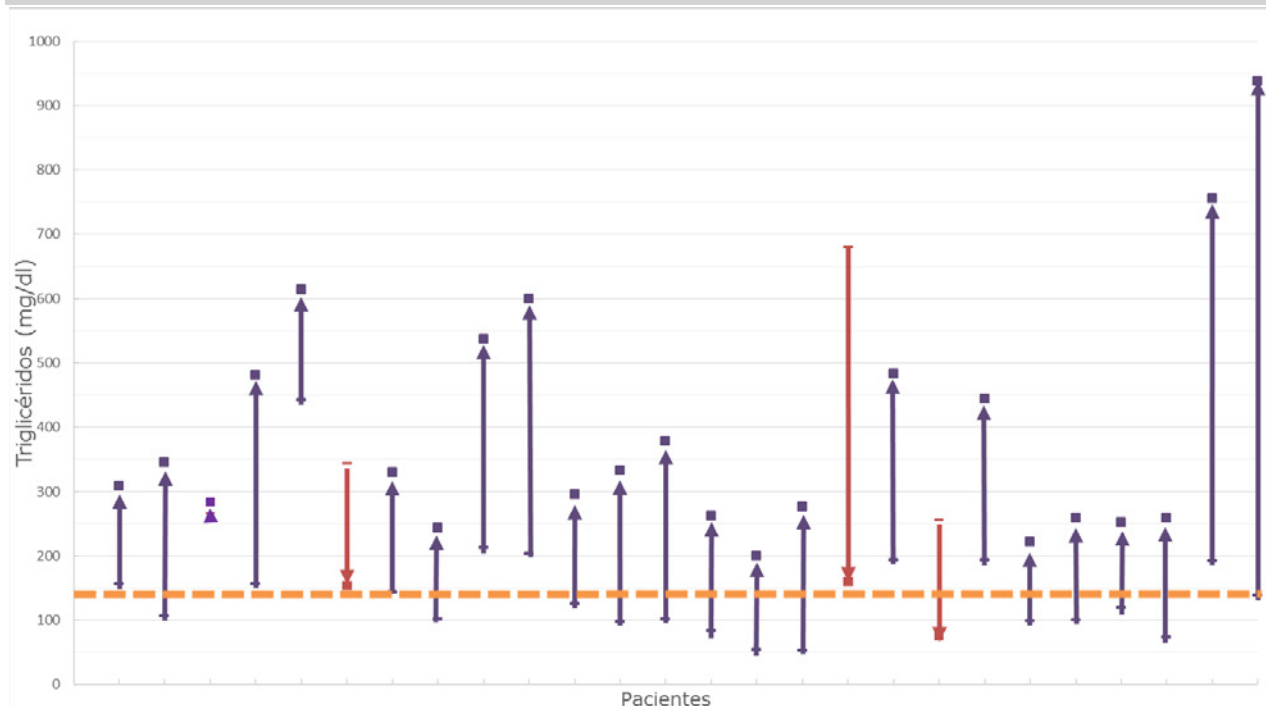
IP	Triglicéridos	
	< 150 mg/dl	> 150 mg/dl
Pre	54 % (n=14)	46 % (n=12)
Post	4 % (n=1)*	96 % (n=25)*

► *Diferencias significativas, p<0,05.

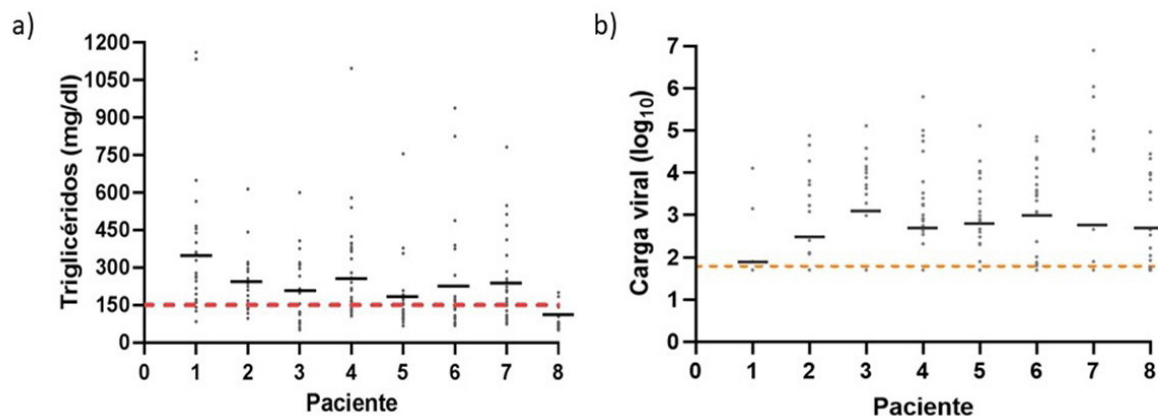
ca y virológica. Consideramos que los pacientes evaluados, todos con varios años de infección y tratamiento y con alteraciones previas en el metabolismo lipídico, podrían presentar una particular susceptibilidad al efecto de los IPs sobre la síntesis hepática de triglicéridos. Esto conduciría al rápido incremento de los mismos, aun cuando todavía no se observasen aumentos importantes en los niveles de LTCD4 ni descensos en la CV.

Desde un punto de vista teórico, la incorporación del IP al TARV, con una adecuada adherencia, se asociaría con la disminución de la carga viral como efecto deseado de la terapia con IP y con el aumento en los niveles de triglicéridos como efecto secundario no deseado.^{3,6,13} En este estudio, la característica del descenso de la CV se observó en la mitad de los pacientes, si bien en forma no significativa estadísticamente. No obstante, casi el 90 % presentó dicho efecto sobre los niveles de triglicéridos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las distintas características individuales, nutricionales y las

Figura 1. Variación de los niveles de triglicéridos en los pacientes infectados con VIH antes y después al tratamiento con IP.



► La línea punteada representa el nivel superior del rango de referencia (150 mg/dl).

Figura 2. Valores medios y distribución de niveles de triglicéridos y carga viral de pacientes VIH positivos, con IP en su esquema de TARV.

► Las líneas de puntos representan: a) el nivel superior del rango de referencia [150 mg/dl], b) el umbral de detección del método [$\log_{10} < 1,70$].

asociadas al correcto uso y respuesta al tratamiento podrían explicar el comportamiento no esperado en un alto porcentaje de pacientes.

Durante el seguimiento a largo plazo de pacientes con IPs, los niveles de triglicéridos presentaron incrementos constantes, con valores medios superiores al nivel de referencia. En el mismo intervalo de tiempo, la CV experimentó un comportamiento diverso, con valores altos, o bien, debajo del límite de detección del método y en consonancia con las variaciones en la adherencia. Desde el punto de vista clínico, a diferencia de lo descrito en adultos¹⁷, en el grupo de pacientes pediátricos (varios de ellos adolescentes) seguidos durante casi 10 años, no se observaron cambios corporales relacionados con procesos de lipodistrofia.

El tamaño muestral y las características del perfil lipídico de la población seleccionada solo permiten estimar en forma parcial la acción de los IPs sobre el metabolismo de los triglicéridos. El número relativamente pequeño de pacientes incluidos podría introducir un sesgo en los resultados, limitando la validez de algunas de las conclusiones presentadas. Sería de interés obtener datos de niños infectados con VIH en TARV, sin modificaciones lipídicas previas e incorporados a regímenes

terapéuticos que incluyan IPs. Tal alternativa, no incluida en el presente trabajo, permitiría establecer diferencias en la población pediátrica en cuanto al riesgo futuro de desarrollo de enfermedad cardiovascular asociada a modificaciones en los niveles de los lípidos plasmáticos.

Estos hallazgos son de principal importancia en la población de niños y adolescentes infectados con VIH, puesto que los mismos están expuestos a la acción de estos fármacos en períodos críticos del desarrollo, probablemente tengan un largo tiempo de exposición acumulativa a los mismos y un mayor riesgo de desarrollo a largo plazo de patología aterosclerótica. Esto lleva a que en niños y adolescentes infectados con VIH y que presenten modificaciones en los perfiles lipídicos, sea imprescindible la acción conjunta de médicos clínicos, médicos y licenciados en nutrición, endocrinólogos, bioquímicos y familiares a cargo. Esta premisa aseguraría no solo el estricto cumplimiento de la TARV, sino también la limitación de algunos de los efectos secundarios de la misma. La sobrevida de los niños y adolescentes infectados con VIH en TARV y la correcta adherencia al tratamiento se han incrementado notoriamente. El monitoreo constante del perfil lipídico es una necesidad conducente a disminuir los riesgos futuros de enfermedad cardiovascular.

Tabla III. Comportamiento de los LTCD4, CV y triglicéridos en pacientes infectados con VIH divididos según su grado de inmunosupresión y respuesta al IP.

Grupo	N	Antes de ser implementado el IP			Intervalo de medición (meses) †	Después de ser implementado el IP		
		LT CD4+ % †	Carga viral (\log_{10}) †	Triglicéridos (mg/dl) †		LT CD4+ % †	Carga viral (\log_{10}) †	Triglicéridos (mg/dl) †
LT CD4+ < 25%	14	15 (2-20)	3,87 (1,90-5,57)	150* (54-266)	7,5 (3-56)	15 (2-24)	3,64 (1,70-5,86)	332* (76-938)
LT CD4+ ≥ 25%	12	30 (25-39)	2,99 (1,70-4,51)	114 (53-680)	9 (3-50)	31 (27-43)	2,52 (1,70-4,49)	268 (154-614)

† Mediana (rango) * Diferencia significativa, $p < 0,05$

Referencias bibliográficas

1. Zhou DT, Nehumba D, Oktedalen O, Marange P, Kodogo V, Gomo ZA, et al. Changes in Lipid Profiles of HIV + Adults over Nine Months at a Harare HIV Clinic : A Longitudinal Study. *Biochem Res Int* [Internet]. 2016;7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3204818>
2. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49 Suppl 2:79-85.
3. Leth F Van, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Wood R, et al. Nevirapine and Efavirenz Elicit Different Changes in Lipid Profiles in Antiretroviral-Therapy-Naive Patients Infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004;1(1):64-74.
4. Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Ribeiro JP. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Brazilian J Infect Dis*. 2010;14(6):575-88.
5. Cunha J da, Morganti Ferreira Maselli L, Bassi Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol*. 2015;4(2):56-77.
6. Tadesse BT, Foster BA, Chala A, Chaka TE, Bizuayehu T, Ayalew F, et al. HIV and cART-Associated Dyslipidemia Among HIV-Infected Children. *J Clin Med*. 2019;8(4):430-442.
7. OPS/OMS OP de la S. Definición de caso de la OMS de la infección por el VIH a efectos de vigilancia [Internet]. Organización Panamericana de salud [OPS]. 2009. 15-20 p. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/DEFINICION_ESTADIFICACION2.pdf
8. Schneider E, Whitmore S, Glynn K, Dominguez K, Mitsch A, McKenna M. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years. *MMWR*. 2008;57(RR10):1-8.
9. Dybul M, Fauci A, Bartlett J, Kaplan J, Pau A. Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR*. 2002;51(RR07):1.
10. Children M of the WG on AT and MM of H-I. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *MMWR*. 1998;47(RR4):1-31.
11. Classification R. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *Arch Dermatol*. 1994;130(12):1485-6.
12. Lafeuillade A, Wainberg M, Gougeon M, Loes SK, Halfon P. Highlights from the 2014 International Symposium on HIV & Emerging Infectious Diseases [ISHEID]: from cART management to the end of the HIV pandemic. *AIDS Res Ther*. 2014;11(28):1-8.
13. Andrade Ruiz MA, Andrade Ruiz HA. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes seropositivos para VIH con tratamiento retroviral altamente efectivo. *Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc*. 2010;16(1):64-73.
14. Riddler SA, Cole SR, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Kingsley LA. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA*. 2003;289(22):2978-82.
15. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21-30.
16. Paintsil E. Monitoring antiretroviral therapy in HIV-infected children in resource-limited countries: A tale of two epidemics. *AIDS Res Treat*. Volumen 2011, ID del artículo: 280901, 9 páginas.
17. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: Epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(2):89-99.

ARTÍCULO ORIGINAL

Brote de triquinosis en el Partido de Balcarce, Buenos Aires. Semanas epidemiológicas 18 a 33 del año 2019

Trichinosis outbreak. Balcarce district, Buenos Aires. Epidemiological weeks 18 to 33 of 2019.

Gonzales, Francisco Javier¹; Mancini, Andrea Liliana²; Romero, Juliana³; Verona, Julián^{4*}

¹Centros de Atención Primaria de la Salud, Hospital de Balcarce "Felipe A. Fossati". Balcarce, Buenos Aires, Argentina.

²Área de Epidemiología, Servicio de Laboratorio, Hospital de Balcarce "Dr. Felipe A. Fossati". Balcarce, Buenos Aires, Argentina.

³Área de Sistema de Información Geográfica, Municipalidad de Balcarce. Balcarce, Buenos Aires Argentina.

⁴Servicio de Laboratorio, Hospital de Balcarce "Dr. Felipe A. Fossati". Balcarce, Buenos Aires Argentina.

*Contacto: Verona, Julián. Hospital de Balcarce "Dr. Felipe A. Fossati", Calle 19 N° 926, Balcarce (C.P. 7620), Buenos Aires, Argentina; julianverona@hotmail.com.

Resumen Introducción: la triquinosis es una enfermedad parasitaria provocada por el género *Trichinella*. Se contagia entre animales carnívoros y omnívoros, y afecta también al hombre (zoonosis). Objetivos: describir el brote de triquinosis que tuvo como epicentro la localidad rural de San Agustín, Partido de Balcarce, Buenos Aires, Argentina, entre las semanas epidemiológicas 18 y 33 del año 2019, utilizando las variables: tiempo, lugar y persona; plantear una propuesta de intervención para evitar futuros eventos de esta naturaleza. Materiales y métodos: para el abordaje del presente informe, se siguieron los lineamientos propuestos por la Organización Panamericana de la Salud a través de los "Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE)", 2011. Se llevó a cabo una caracterización del brote: el caso índice fue diagnosticado en un consultorio privado el día 3 de mayo de 2019. El paciente se presentó con intenso edema bpalpebral, mialgia y fiebre, a lo que se sumó el antecedente de consumo de chorizos secos de procedencia definida. Con el correr de los días, apareció un creciente número de casos sospechosos en el hospital de Balcarce "Dr. Felipe A. Fossati" con el mismo antecedente de haber ingerido chorizos secos de la misma procedencia y con sintomatología variable. Se caracterizó el brote según las variables: tiempo, lugar y persona. Conclusiones: el desenvolvimiento del sistema de salud ante un brote o una epidemia debe ser rápido y se deben realizar todas las acciones preestablecidas. De no hacerse de esta manera, la capacidad del sistema para responder al evento se verá comprometida. Por tal motivo, es necesario contar con los protocolos de trabajo correspondientes para cada situación y, en la medida de lo posible, anticipar el evento.

Palabras clave: brote, triquinosis, *Trichinella spiralis*, Balcarce, Argentina.

Abstract Introduction: Trichinosis is a parasitic disease caused by the genus *Trichinella*. It spreads between carnivorous and omnivorous animals, and also affects humans (zoonosis). Objectives: i) To describe the trichinosis outbreak occurred in the rural town of San Agustín, Balcarce district, Buenos Aires, Argentina, between epidemiological weeks 18 and 33 of 2019, using the variables: time, place and person; and ii) to propose an intervention tending to avoid future events of this nature. Materials and methods: The guidelines proposed by the Pan American Health Organization were followed through the "Modules of Principles of Epidemiology for Disease Control (MOPECE)", 2011. The index case was diagnosed in a private office on May 3, 2019. The patient presented with intense bpalpebral edema, myalgia and fever, plus a history of having consumed dried sausages of defined origin. After that, the number of suspected cases increased and some went directly to the hospital, with the antecedent of having ingested dried sausages of the same origin and variable symptoms. In this report, the outbreak is characterized by the variables: time, place and person. Conclusions: The capacity of the health system to respond to an outbreak or epidemic must be rapid and all the predetermined actions must be carried out carefully. Failure to do so will compromise the system's ability to respond to the event. Thus, it is necessary to be prepared for the occurrence of an outbreak or epidemic, to have the corresponding work protocols for each situation and, as far as possible, to anticipate the event.

Key words: outbreak, trichinosis, *Trichinella spiralis*, Balcarce, Argentina.

Introducción

La triquinosis es una enfermedad parasitaria provocada por *Trichinella spp.* Se contagia entre animales carnívoros y omnívoros, y afecta también al hombre (zoonosis). El parásito se suele alojar en los músculos del cerdo o animales silvestres como el jabalí o el puma.

El parásito vino de Europa y el primer hallazgo en América del Sur se hizo en el año 1897, en el puerto de Valparaíso, Chile. El primer reporte en Argentina data del año 1898, en Buenos Aires.¹

En Argentina, la infección es endémica y se han identificado distintas especies: *T. spiralis*, *T. patagoniensis*, *T. pseudospiralis* y *T. britovi*. Otras especies incluyen *T. papuae*, *T. zimbabwensis*, *T. nativa*, *T. murrelli* y *T. nelsoni*. Las especies de género *Trichinella* cumplen un ciclo doméstico que involucra a cerdos y roedores², un ciclo silvestre que hace de reservorio de la enfermedad³ y un ciclo sinantrópico representado por los animales que atraviesan los ciclos. El ciclo de vida del parásito consta de una fase gastroentérica que comprende el pasaje de las larvas del estómago al intestino. Las larvas maduras pasan por los estadios L2, L3, L4, L5 y, en 40 horas, llegan a ser parásitos adultos capaces de copular. Las hembras comienzan a poner huevos entre el quinto y séptimo día. *Trichinella spp.* es uno de los pocos parásitos que realiza el ciclo completo en el intestino, es decir que la hembra es fecundada por el macho en el intestino y la larva es parida también allí. En esta fase, los síntomas son gastrointestinales. Seguidamente, viene la fase muscular, en donde la larva invasiva penetra y atraviesa todos los tejidos blandos. Esto ocurre hasta el día 25, aproximadamente. La invasión muscular provoca la separación de las miofibrillas acompañada de edema y dolor. Luego, el parásito se encapsula para protegerse de la reacción inflamatoria del organismo y pasa a un metabolismo anaerobio. En esta etapa, los síntomas son cefalea, hipertermia, mialgias, edema bupalpebral, microhemorragias debajo de las uñas, entre otros posibles. Finalmente, la fase de convalecencia se da a partir de los 30 días y consiste en el depósito de sales de calcio que provocan la calcificación de las cápsulas. Durante esta fase, puede haber mialgias moderadas y recidivantes, cefaleas, hipertermia, rupturas en transiciones musculotendinosas, entre otras. Tal vez, estos síntomas podrían deberse a algún tipo de reactivación de las larvas y podrían generar alguna descarga antigénica.

Entre los años 2009 y 2017, se registraron en Argentina 6263 casos de triquinosis: 286, en 2009; 482, en 2010; 569, en 2011; 479, en 2012; 1050, en 2013; 1027, en 2014; 1173, en 2015; 608, en 2016 y 589, en 2017.⁴ En los años 2016 y 2017, se notificaron en la provincia de Buenos Aires 336 y 71 casos, respectivamente, de los cuales fueron confirmados 131 y 8, correspondientemente.⁵

La triquinosis es una enfermedad que se relaciona con los hábitos de consumo y de producción de carne porcina. Con respecto a los hábitos de consumo, se destaca que mientras que la cocción a 60 °C durante 1 minuto produce la inactivación del parásito, las salazones y el ahumado no afectan a las larvas de *Trichinella spp.*

En Argentina, se consumen de 16 a 17 kg / habitante / año de carne de cerdo de la cual el 25 % es cruda.⁶⁻⁸ Casi la mitad del consumo proviene de establecimientos de producción de subsistencia caracterizados por instalaciones precarias (chiqueros), alimentación con restos y desperdicios, convivencia de cerdos y roedores, falta de programas higiénico-sanitarios, ubicación en sectores suburbanos, faena y venta clandestina. Estos establecimientos deberían ser censados y erradicados para pasar a un sistema de producción artesanal con mejoras considerables de las instalaciones. Por último, los sistemas de producción industrial permiten minimizar el riesgo.

El objetivo de este estudio fue describir el brote de triquinosis acontecido entre las semanas epidemiológicas 18 y 33 del año 2019, con epicentro en la localidad rural de San Agustín, Partido de Balcarce. También, plantear una propuesta de intervención para evitar futuros eventos de esta naturaleza.

Materiales y métodos

Metodología empleada

Para el abordaje del presente informe se siguieron los lineamientos propuestos por la Organización Panamericana de la Salud a través de los “Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE)” del año 2011.⁹

1. Fuentes de información empleadas

Para realizar la descripción detallada del brote se recurrió a las siguientes fuentes de datos:

a. Fuentes primarias:

- Búsqueda activa de casos: Se realizaron encuestas telefónicas a casi todos los individuos involucrados en el brote. Al contactarlos, se les preguntó acerca de familiares o amigos que también hubiesen estado presentes en la reunión en donde se ingirieron chorizos secos que contenían larvas. Se recabaron los siguientes datos: nombre completo, domicilio, producto ingerido y procedencia, presentación clínica y tratamiento recibido. Estos llamados permitieron contar con información de primera mano y, además, incorporar a nuevos pacientes. Así, se pudieron identificar 18 grupos sociales y 6 casos aislados.
- Trabajo de campo: Permitió realizar la descripción de los establecimientos de producción locales. Se concurrió a los lugares y se realizó la observación directa de los establecimientos de producción. Se utilizaron drones, que permitieron obtener fotografías aéreas.
- Comunicación con referentes jurisdiccionales.
- Comunicación con expertos en la materia.

b. Fuentes secundarias:

- Planilla médica de guardia.
- Planilla administrativa de guardia.
- Solicitud médica de análisis.
- Resultados de laboratorio.

- Resultados serológicos suministrados por el Departamento de Zoonosis Rurales de Azul del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.
- Ficha de denuncia obligatoria para caso sospechoso de triquinosis.
- Historias clínicas.
- Información proveniente del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), que permitió disponer de datos sobre la producción porcina en la provincia de Buenos Aires: número de establecimientos, cantidad de animales, tipo de producción, etc.
- Confederación Intercooperativa Agropecuaria. Informe técnico N° 6: Economías Regionales: Porcinos.¹⁰

2. Evaluación semiológica

Para arribar al diagnóstico de triquinosis se realizaron los siguientes pasos:

- Escuchar el relato del paciente sobre su problema.
- Recabar los antecedentes del paciente (procedencia, hábitos de consumo reciente de alimentos específicos [chacinados], momento cronológico del inicio de los síntomas).
- Describir la enfermedad actual.
- Realizar el examen físico.
- Diagnóstico presuntivo.
- Estudios complementarios, puntualmente, de laboratorio.
- Interconsultas.
- Diagnóstico definitivo.

3. Ficha epidemiológica de denuncia obligatoria

Se completó la ficha epidemiológica de denuncia obligatoria para caso sospechoso de triquinosis (Triquinosis CIE10 B75). Cada caso fue cargado en el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA) del Ministerio de Salud de la Nación.

4. Estudios básicos de laboratorio

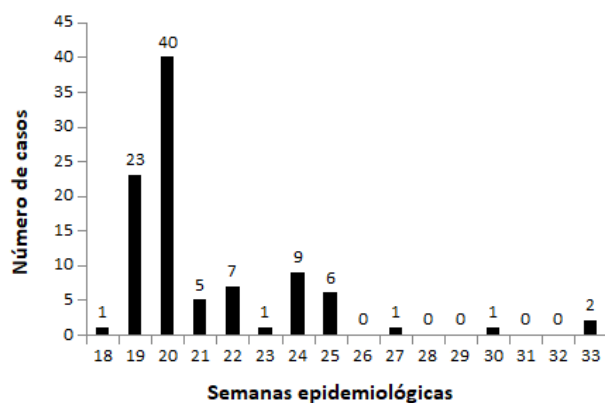
La solicitud médica más frecuente fue la siguiente:

- Hemograma: fue realizado empleando un contador hematológico Sysmex KX-21N (*Sysmex Corporation, Kobe, Japón*), que permitió discriminar tres poblaciones leucocitarias (neutrófilos, linfocitos y otros).
- Eosinofilia: para determinar específicamente la presencia de eosinófilos se realizaron extendidos (frotis) de sangre periférica, que fueron teñidos con la coloración de May Grünwald-Giemsa y observados al microscopio con objetivo de 40 X. Se consideró eosinofilia la presencia de más de 5 eosinófilos por cada 100 leucocitos observados.
- Hepatograma: incluyó la medida de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), bilirrubina total y fraccionada y fosfatasa alcalina (FAL). Se emplearon métodos estandarizados marca *Biosystems* (*Biosystems SA, Barcelona, España*).
- Creatinquinasa (CK): se midió empleando métodos estandarizados marca *Biosystems* (*Biosystems SA, Barcelona, España*). Se consideró elevada cuando estuvo por encima de 174 y 140 U/l en hombres y mujeres, respectivamente.

5. Detección serológica de *Trichinella spiralis*

Se empleó una técnica artesanal de inmunofluorescencia indirecta (IFI) desarrollada en el Instituto de Zoonosis Rurales de la Provincia de Buenos Aires, en la ciudad de Azul, y validada contra un ELISA en el Instituto Malbrán. Brevemente: se inocularon ratones con larvas de *T. spiralis* que, posteriormente, fueron sacrificados y sometidos a la técnica histológica. Se obtuvo un taco que fue cortado en láminas, desparafinado y lavado, que quedó así listo para ser utilizado. En esta metodología, las lar-

Figura 1. Casos sospechosos según la semana epidemiológica (Curva epidemiológica).

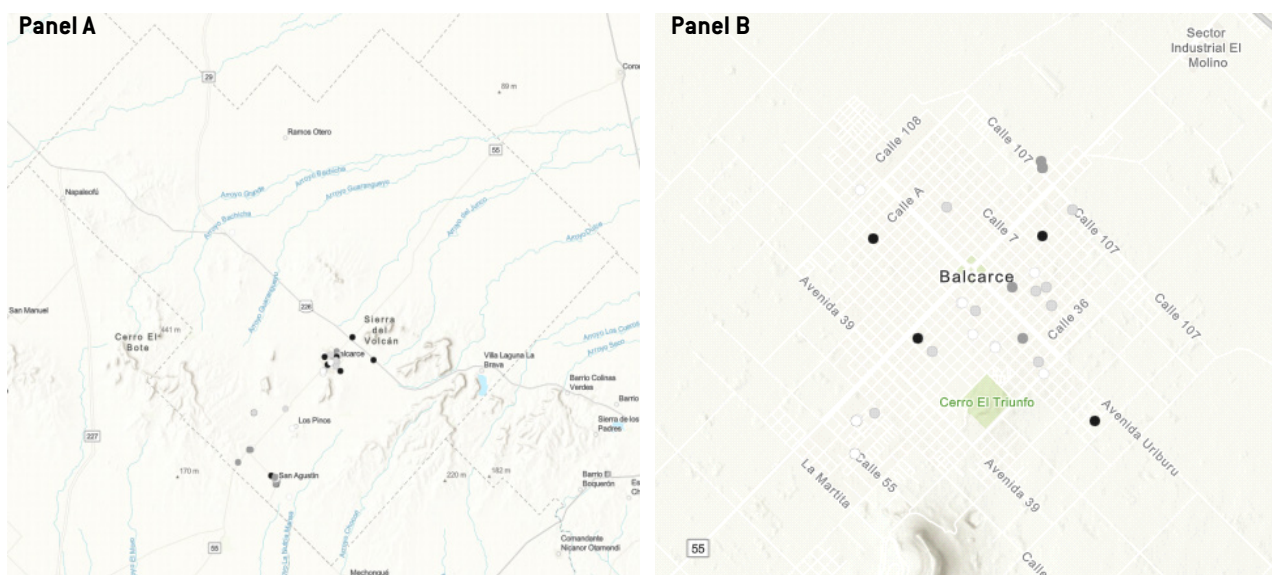


- Parámetros estadísticos que describen la curva epidemiológica: moda, semana epidemiológica 20; mediana, semana epidemiológica 20; rango, 16 semanas.

Figura 2. Mapa del partido de Balcarce y sus principales localidades.



Figura 3. Mapa de distribución de casos.



► Panel a, partido de Balcarce; Panel b, localidad de Balcarce; círculo blanco, caso descartado; círculo gris claro, caso probable; círculo gris oscuro, confirmado por nexa epidemiológico; círculo negro, caso confirmado.

vas estaban enteras y los anticuerpos IgG anti *T. spiralis* presentes en el suero de los pacientes se unieron a la cubierta de quitina y quedaron retenidos en la impronta luego de los lavados. Posteriormente, fueron revelados con anticuerpos anti IgG humana marcados con fluoresceína. Se efectuaron diluciones al medio de los sueros, lo que permitió obtener resultados semicuantitativos. Para poder ver seroconversión, el protocolo indica que los pacientes deben ser evaluados con dos muestras, una extraída en el momento de la admisión y otra, a los quince días. La ausencia de título o de seroconversión no descarta la patología, ya que la respuesta inmunológica depende del paciente y del número de larvas ingeridas.

6. Georreferenciación

Para graficar la distribución de los casos y de los establecimientos de producción en el mapa se empleó el *software* Arcgis.¹¹

7. Definición operacional de caso

Para clasificar los casos del presente brote se emplearon las siguientes definiciones desarrolladas *ad hoc*:

- Caso sospechoso: aquel individuo que refirió haber ingerido chorizos secos de una fuente común.
- Caso probable: todo caso sospechoso que, además, presentó algún signo, síntoma o prueba de laboratorio alterada, propios de la enfermedad en cuestión (eosinofilia > 5 %, mialgia, edema bupalpebral, CK elevada [> 174 y > 140 U/l en hombres y mujeres, respectivamente], náuseas y vómitos, fiebre, diarrea y cefalea).
- Caso confirmado: todo caso sospechoso o probable

con serología (IFI) positiva.

- Caso confirmado por nexa epidemiológico: todo caso probable con serología (IFI) negativa que se asoció a otro confirmado serológicamente [grupo asociado].
- Caso descartado: todo caso sospechoso asintomático y sin alteraciones de laboratorio, con serología (IFI) negativa o no disponible.

Resultados

Caracterización del brote: tiempo, lugar y persona

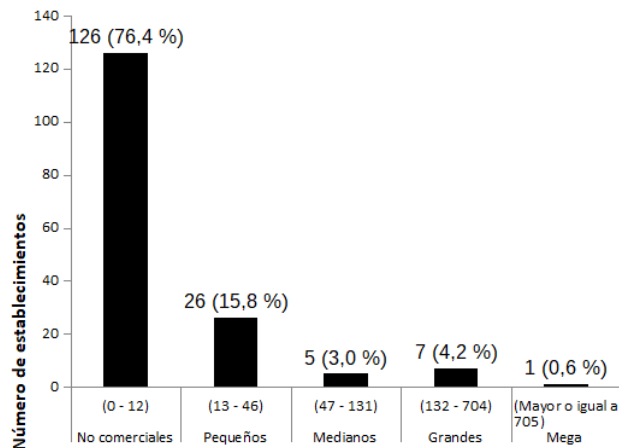
El caso índice fue diagnosticado en consultorio privado el día 3 de mayo de 2019. El paciente se presentó con intenso edema bupalpebral, mialgia y fiebre, más el antecedente de haber consumido chorizos secos de procedencia definida. Se extrajeron muestras de sangre y se realizaron los estudios confirmatorios. A partir de ese caso, surgieron otros asociados, con signos y síntomas semejantes. Con el correr de los días, fue apareciendo un creciente número de casos sospechosos, que concurrieron directamente al hospital, con el antecedente de haber ingerido chorizos secos de la misma procedencia y sintomatología variable. Los casos fueron notificados *online* en su totalidad a través del Sistema Integrado de Información Sanitaria argentino (SISA).

Seguidamente, se describe el brote en sus aspectos básicos: tiempo, lugar y persona:

Tiempo

La figura 1 muestra el comportamiento del brote en el transcurso del tiempo desde su inicio, en la semana epidemiológica 18 [última semana de abril], hasta su finalización en la semana 33 [segunda semana de agosto] del año 2019.

Figura 4. Tipos de establecimientos según la cantidad de cerdos.



Tipo de establecimiento según número de animales

► Clasificado según criterio de la Confederación Intercooperativa Agropecuaria. Informe técnico N° 6: Economías Regionales: Porcinos¹⁰.

Lugar

Descripción del ambiente geográfico

Desde el punto de vista geográfico, el Partido de Balcarce se caracteriza por tener extensas áreas rurales y un paisaje serrano. El clima es templado, característico de la pampa

húmeda, con fuerte influencia oceánica. Esto incide en la formación de suelos negros, oscuros, con excelente producción de materia orgánica, muy fértiles y de gran valor económico para la explotación agrícologanadera.

San Agustín es una de las localidades rurales de Balcarce junto con Los Pinos, Napaleofú, Ramos Otero y Villa Laguna Brava (Figura 2).

Ubicación geográfica de los casos

El brote tuvo su epicentro en la localidad rural de San Agustín, Partido de Balcarce, ubicado al sudeste de la provincia de Buenos Aires. Como muestra la figura 3, en el panel a, los casos predominaron en la zona de San Agustín. También, se ubicaron en el resto del partido debido al consumo de chorizos secos provenientes de la misma fuente. La figura 3, en el panel b, muestra la distribución de los casos dentro de la localidad de Balcarce (urbana), que también se vio afectada.

Establecimientos de producción

La figura 4 muestra la frecuencia de distribución de los establecimientos de producción del Partido de Balcarce basada en la clasificación de la Confederación Intercooperativa Agropecuaria¹⁰. El 76,4 % correspondió a sistemas de producción no comerciales (hasta 12 animales). En la figura 5, se aprecia la distribución geográfica de los mismos en el Partido de Balcarce.

En la localidad de San Agustín, mediante la observación

Figura 5. Mapa de distribución de los establecimientos de producción en el partido de Balcarce, provincia de Buenos Aires.

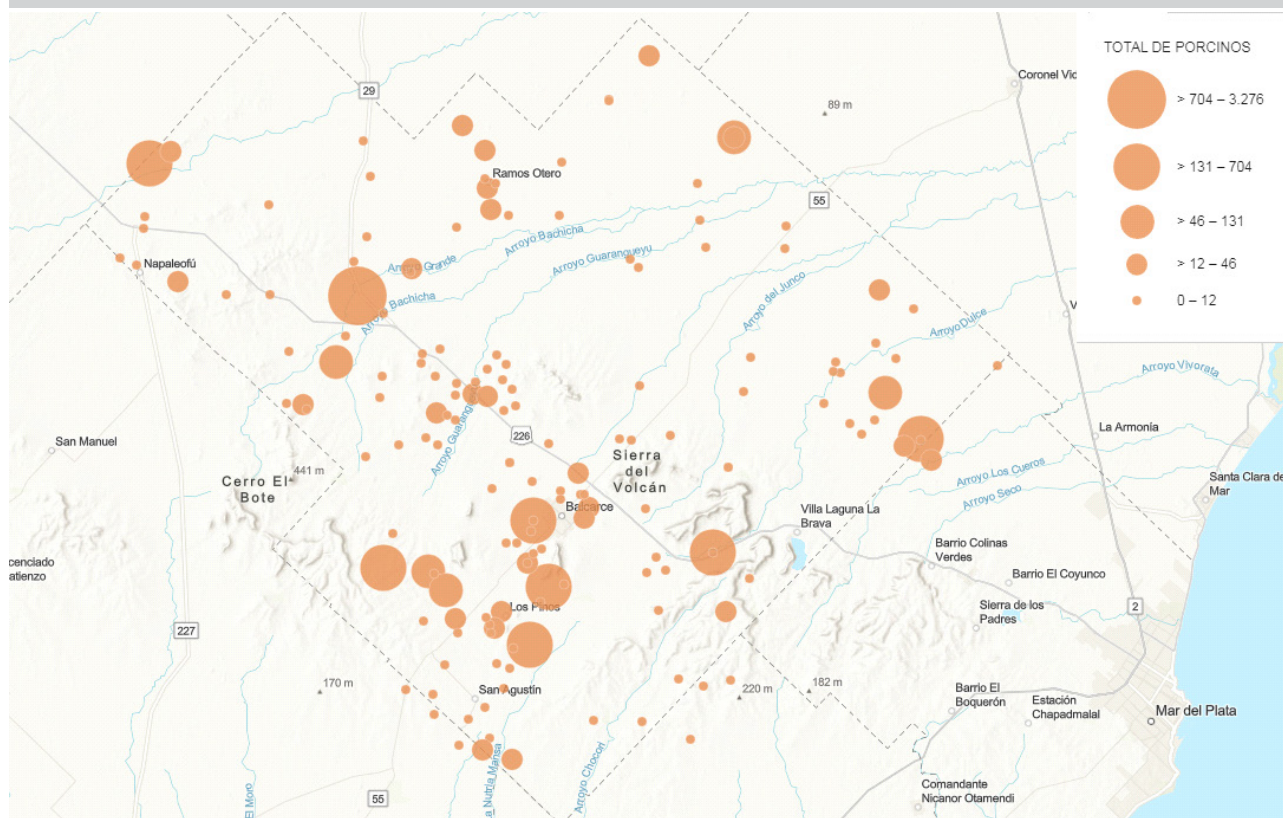


Figura 6. Vistas panorámicas de los establecimientos de producción.



► Vistas panorámicas de establecimientos de producción característicos de la localidad de San Agustín. A la izquierda, se observa un basural (superior) y animales muertos (inferior). Se encuentra ubicado en una zona adyacente a varios establecimientos de producción. A la derecha, se muestran las condiciones precarias de diferentes establecimientos de producción. Se destaca la presencia de tajamares con agua estancada.

con drones, se pudieron caracterizar los establecimientos de producción porcina (Figura 6). Pudo observarse que los mismos están a cielo abierto y traspatio (cerca de la vivienda). Se caracterizaron por ser instalaciones precarias como chiqueros, con alimentación con restos y desperdicios, convivencia de cerdos y roedores, falta de programas higiénico-sanitarios, ubicación en sectores suburbanos, faena y venta clandestina.

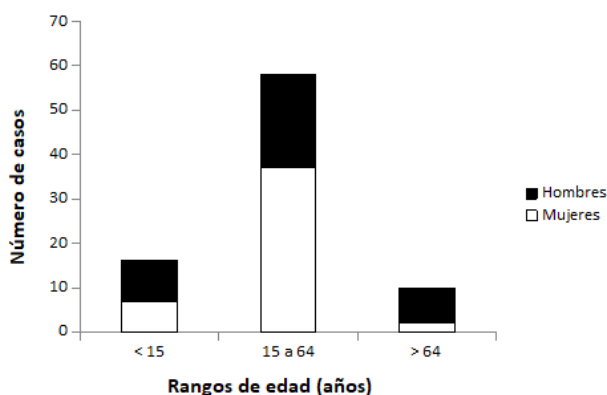
Llamó particularmente la atención la proximidad de los establecimientos de producción con el casco urbano y el basural.

Persona Población

De acuerdo con el último censo poblacional (año 2010), la población del Partido de Balcarce tuvo la composición que se muestra en la tabla I. La población rural del Partido de Balcarce representa el 14,9 %. El 24 % de la población rural del partido se encuentra aglomerada en 5 localidades.

A su vez, la población de San Agustín es de 498 habitantes. El total de varones es de 245, el de mujeres es de 253, y presentan la siguiente distribución etaria: 105, de menos de 15 años;

Figura 7. Distribución de sexo y edad de la población afectada.



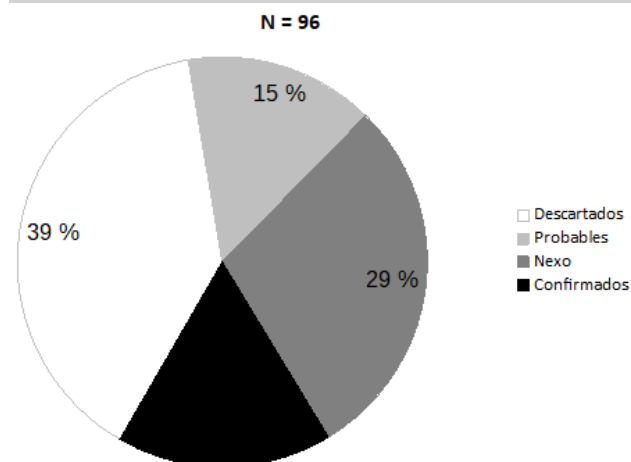
334, entre 15 y 64 años y 92, de más de 64 años. En cuanto a la calidad de vida, el porcentaje de hogares con necesidades básicas insatisfechas (NBI) es del 15 %, de un total de 199 hogares. Los casos involucrados en este brote fueron 96, de los cuales 43 eran oriundos de San Agustín, lo que representa un 8,6 % de la población de esa localidad. La población afectada en el presente brote mostró la composición de sexo y edad que se ilustra en la figura 7.

Hábitos de consumo: las características culturales de la población incluyeron hábitos de consumo de alimentos chacinados crudos que, en su mayoría, provinieron de establecimientos de producción de subsistencia.

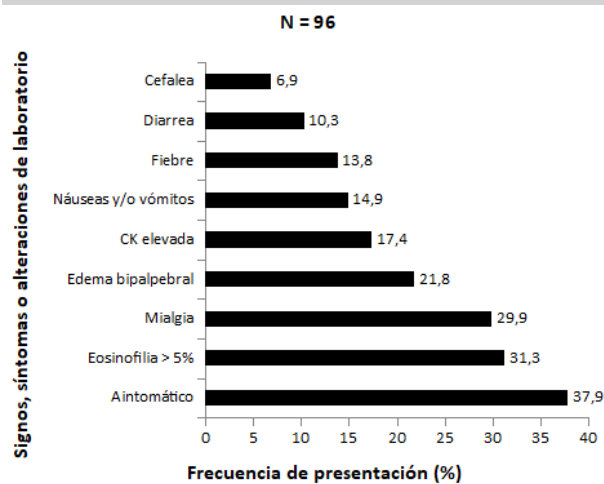
Factor social: el presente brote se caracterizó por afectar a 18 grupos que compartieron el producto contaminado en eventos sociales y, también, a 6 casos aislados con los cuales no se pudieron establecer vínculos.

Utilizando la definición operacional de caso, los casos clasificados fueron los que se consignan en la figura 8, y su tasa

Figura 8. Casos clasificados de acuerdo con su definición.



► N, número de casos.

Figura 9. Signos, síntomas y alteraciones de laboratorio.

► N, número de casos.

de ataque, del 61 % [sumatoria de los casos probables, confirmados por nexó epidemiológico y confirmados / casos totales X 100].

Presentación clínica y alteraciones de laboratorio

En la figura 9, se muestran signos, síntomas y alteraciones de laboratorio observados en la población afectada, en orden de frecuencia. Al clasificar a la población según el tipo de caso, se obtuvo la distribución de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio que se muestra en la figura 10.

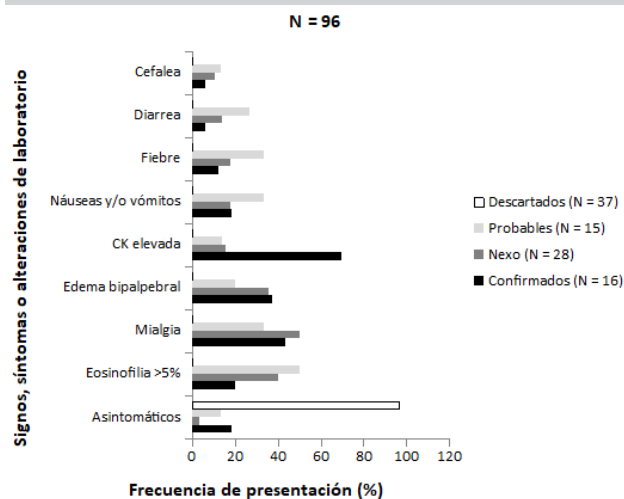
Tratamiento

Según el protocolo de atención del paciente con sospecha de triquinosis de la Región Sanitaria VIII, el tratamiento recomendado es el albendazol. En adultos, la dosis puede ser de hasta 800 mg / día y se administra en dos tomas diarias, durante 3 días. En niños mayores de 2 años se utilizan dosis de 10 mg / kg / día. En combinación con el antihelmíntico, se puede emplear prednisona en dosis de 30 – 60 mg / día, durante 10 a 14 días.

Trabajo de campo y acciones realizadas por el grupo de trabajo ante la ocurrencia del brote

El brote motivó las siguientes acciones llevadas a cabo en campo:

- Visitas a personas afectadas con la presencia de personal de Bromatología del municipio.
- Recitado de las personas afectadas para obtención de segundas muestras con fines serológicos.
- Observación y fotografía del terreno con el empleo de drones.
- Charlas de información para la población.
- Visitas a establecimientos de producción porcina con la finalidad de describirlos y formular hipótesis relacionadas con la posibilidad de constituir focos epidémicos.
- Concurrencia de los miembros del grupo de trabajo a las ca-

Figura 10. Signos, síntomas y alteraciones de laboratorio clasificados según el tipo de caso.

► N, número de casos.

pacitaciones brindadas por Zona Sanitaria VIII sobre temas de epidemiología.

Discusión

Como era esperable, los primeros casos resultaron difíciles de diagnosticar y fueron necesarios varios días para adquirir la experticia necesaria para identificar el problema. Consecuentemente, quedó en evidencia la falta de entrenamiento que tiene el sistema de salud para desenvolverse ante una emergencia epidemiológica. Paralelamente, se fueron agilizando las actividades de la red epidemiológica: la notificación de casos, el envío de muestras a centros de referencia, la recepción de los resultados, las consultas realizadas a los referentes jurisdiccionales, entre otras tantas.

Más allá del presente brote, el funcionamiento de la red epidemiológica es el mismo (o similar) para brotes y epidemias de cualquier naturaleza. Por eso, todas aquellas acciones que tiendan a mejorar el funcionamiento de la red servirán para dar las alertas necesarias y anticipar situaciones que requieran intervención inmediata, garantizando así la seguridad de la población.

El acontecimiento representó un verdadero desafío para el sistema de salud porque significó la aparición de casos cuyas presentaciones clínicas fueron poco habituales y que hacía mucho tiempo no se veían. El último registro de un brote de triquinosis en el partido databa del año 1992 y hasta la fecha, no existía en Balcarce un grupo que abordara este tipo de eventos de manera integral y coordinada.

El estudio del presente brote pretende ser el comienzo de un trabajo sistemático de vigilancia epidemiológica, que se haga cargo de los problemas epidemiológicos más prevalentes y significativos.

Para abordar la discusión se adoptó la estructura: tiempo, lugar y persona, en correspondencia con la exposición desarrollada:

Tiempo

En la introducción se refirió que el último brote registrado de triquinosis databa del año 1992, es decir, hace 27 años. Sin embargo, es posible que haya habido otros brotes que no fueron detectados.

La observación de la curva epidemiológica unimodal se correspondió con el hecho de tratarse de una fuente de infección común, en este caso, una enfermedad transmitida por alimentos (ETA). Además, la curva epidemiológica de este brote coincidió casi perfectamente con una curva de distribución anual de casos de triquinosis, según la semana epidemiológica, a nivel nacional.⁴ Esta observación resulta relevante debido a que demuestra la estacionalidad de la enfermedad, lo cual posibilitaría anticipar el brote año tras año, tomando las medidas preventivas pertinentes.

Lugar

En el Partido de Balcarce, la fauna silvestre incluye variedad de animales carnívoros como jabalíes, pumas, zorros y roedores, que serían los responsables del mantenimiento del ciclo salvaje de la triquinosis.³ Las características sanitarias y abiertas de los establecimientos de producción seguramente facilitan el desarrollo del ciclo sinantrópico, en donde *T. spiralis* pasa del ambiente salvaje al de producción y viceversa.

En el mapa de distribución de los establecimientos de producción (Figura 5), se puede observar que, en el Partido de Balcarce, existen zonas de gran concentración de establecimientos de producción porcina. Una de ellas es la localidad de San Agustín.

Los establecimientos deberían ser censados y erradicados y pasar a un sistema de producción artesanal con mejoras considerables de las instalaciones y controles periódicos.

Las hipótesis que se intenta responder acerca de por qué se da en ese lugar y en ese contexto parecen obedecer a há-

bitos de consumo (alimentos crudos), a desconocimiento de los riesgos que implica ingerir productos no controlados, a una cuestión cultural de no respetar las normativas y a cuestiones de índole económico.

La presente situación socioeconómica que enfrenta Argentina hace suponer que, lejos de disminuir, los establecimientos de producción de subsistencia irán en aumento. De esta manera, es esperable que las autoridades sanitarias se vean desafiadas de manera creciente por este tipo de brotes. En tal sentido, sería pertinente desarrollar estrategias de abordaje multisectorial para hacer frente a esta problemática.

De la observación de los mapas de distribución de establecimientos de producción porcina y de los casos en el partido de Balcarce, surgió una hipótesis vinculante, que es la relación comercial de los productores de chacinados con los consumidores. Es evidente que la producción de la zona de San Agustín se vincula comercialmente con la ciudad de Balcarce. En cambio, las otras zonas de gran concentración de producción porcina, a pesar de su cercanía con la localidad de Balcarce, estarían aisladas desde el punto de vista comercial, cuestión que nos propusimos averiguar en un futuro. En esa próxima investigación, habría que indagar sobre las habilitaciones correspondientes, las condiciones sanitarias de los establecimientos de producción y el destino comercial de los chacinados producidos.

La producción porcina en nuestro país ha variado considerablemente en los últimos años y es más elevado el número de explotaciones de tipo familiar que el de las de mayor tamaño y tecnificación. Es importante tener en cuenta esto, ya que casi el 80 % de los brotes se originan en explotaciones pequeñas, familiares y con una crianza traspatio. En el Partido de Balcarce, se observó que el 76,4 % de los establecimientos productores poseía entre 1 y 12 animales (Figura 4). Quedaría por establecer una relación entre el ta-

Tabla I. Población urbana y rural de los principales conglomerados del partido de Balcarce.

Nombre	Localidad	Población Censo 1991 (habitantes)	Población Censo 2001 (habitantes)	Población Censo 2010 (habitantes)
Balcarce	urbana	31.807	35.150	38.376
Los Pinos	rural	455	464	337
Napaleofú	rural	260	377	374
Ramos Otero	rural	113	92	95
San Agustín	rural	524	539	498
Villa Laguna La Brava	rural	49	174	115

► Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina.

maño del establecimiento y la ocurrencia de brotes.

En San Agustín, se detectó un escenario social, económico y ambiental favorable para la ocurrencia de enfermedades zoonóticas. Entre los principales factores de riesgo, se destacó la coexistencia de especies de cría en estrecha relación con los habitantes, el consumo de alimentos poco seguros y la falta de conocimiento de los pobladores en cuanto a la prevención de estas enfermedades. La crianza de porcinos se realiza en un traspatio, donde los animales se alimentan con residuos y suelen convivir con roedores. Esto genera un estado de indefensión sanitaria caracterizado por una mayor predisposición para la presentación de enfermedades zoonóticas. En el presente brote, no dispusimos de información referida a cerdos interdictos.

Con respecto a la distribución de los casos de la localidad de Balcarce, es llamativo que la mayoría se encontraran de un lado de la ciudad. Si se toman como referencia las avenidas Kelly y su continuación, Chaves, que dividen la ciudad en dos, los casos se ubican hacia el NE. Es posible que esto se deba a que la población allí ubicada sea de mayor poder adquisitivo que la del otro sector y tenga la costumbre de ir hasta los establecimientos de producción a comprar este tipo de embutidos.

Por otro lado, existen antecedentes muy bien documentados de brotes de triquinosis ocurridos en partidos aledaños hace pocos años.¹²

Persona

La ficha de denuncia obligatoria define como caso sospechoso de triquinosis a “toda persona de cualquier edad y sexo que consulte a su médico o establecimiento de salud presentando síntomas gastrointestinales previos, mialgias intensas, fiebre y edema facial y/o bupalpebral, con antecedentes de haber consumido productos de cerdo sin cocción o insuficientemente cocidos, considerando un período de incubación para los síntomas gastrointestinales de 1 a 3 días después de la ingestión de la carne infectada. Los síntomas sistémicos, por lo común, aparecen de 8 a 15 días, aunque pueden variar de 5 a 45 días, según el número de parásitos infectantes ingeridos”.

En una comunicación de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud publicada en el año 2017¹³, el paciente con el antecedente de haber ingerido carne de cerdo o de animal silvestre hasta 45 días antes del inicio de los síntomas y que presente fiebre y uno o más de los siguientes signos o síntomas: edema facial, mialgias, conjuntivitis ocular tarsal bilateral, diarrea, eosinofilia y/o enzimas musculares con actividad elevada (lactato deshidrogenasa, creatinquinasa, etc.) es un caso sospechoso de triquinosis. Si, además, existe una prueba de tamizaje serológico (ELISA) positivo o indeterminado en una muestra tomada entre los 5 y 45 días posteriores al inicio de los síntomas, el caso es probable. Finalmente, se tratará de un caso confirmado cuando se disponga de resultados de IFI o *western blot* positivos en una muestra tomada entre los 5 y 45 días posteriores al ini-

cio de los síntomas. Existe también el caso confirmado por nexo epidemiológico, que es el caso sospechoso en donde se haya podido establecer una fuente de ingesta común con un caso confirmado. Por otro lado, los casos sospechosos o probables para los que se disponga de resultados negativos de IFI o *western blot* en una muestra obtenida al menos 45 días después del inicio de los síntomas son considerados casos descartados.

A pesar de la precisión de esta definición, no fue posible utilizarla porque no se dispuso de pruebas serológicas de tamizaje (ELISA). Todas las muestras fueron procesadas por IFI y a casi todos los individuos involucrados se les tomaron 2 muestras pareadas separadas al menos por 15 días en las que se evaluó no solo el resultado de cada una, sino también, el cambio de título. Además, la respuesta serológica depende del inóculo ingerido. En este brote, a juzgar por los bajos títulos detectados por IFI, se presumió que el inóculo ingerido fue bajo en la gran mayoría de los pacientes (Dr. Jorge Bolpe, comunicación personal).

A partir de esta definición, el grupo elaboró una definición de caso que fue apropiada para las características del brote descrito (ver Materiales y Métodos, punto 7 “Definición operacional de caso”). Mediante su empleo, pudieron confirmarse 46 de los 96 casos sospechosos (47,9%). Este número hace que este brote deba considerarse como de magnitud significativa.

La dificultad en la definición de caso ocasionó problemas en la interpretación del cuadro clínico, el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Según la información contenida en las planillas epidemiológicas, el tratamiento no se instauró de acuerdo con el protocolo y resultó variable la administración de las drogas, las dosis y los tiempos. Por ejemplo, se indicó mebendazol tardíamente (posterior a la fase intestinal), cuando ya no resultaba efectivo.

Sería importante en los años venideros, para el período de tiempo previo al brote, dada su estacionalidad, alertar al sistema de salud sobre la posibilidad de aparición de nuevos casos de triquinosis. A partir de la definición de caso desarrollada, se podrían hacer intervenciones con miras a mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico. En este brote las alteraciones más frecuentes fueron la eosinofilia, la mialgia, el edema bupalpebral y la CK elevada. Entonces, el diagnóstico más certero debería realizarse empleando esos parámetros.

Además, en el presente brote, se observó una mala confección de la planilla epidemiológica, la cual, en la mayoría de los casos, fue elaborada con posterioridad, con la única finalidad de ingresar los datos al SISA. En otros casos, la planilla fue confeccionada en la atención de guardia, pero se recopilaron y volcaron datos insuficientes. Es claro que hubiera resultado importante y contribuido a un mejor manejo del brote contar con toda la información necesaria en tiempo y forma. Esta situación fue sobrellevada mediante la encuesta telefónica, pero la misma se desarrolló de manera retrospectiva. Por otro lado, se notó una falta de correlación

entre los datos recopilados mediante la encuesta y los que figuraban en la ficha epidemiológica. Hay que resaltar que la ficha epidemiológica debe ser el elemento fundamental para el análisis epidemiológico.

Existe consenso en cuanto a que la información oficial subestima la verdadera casuística de brotes de triquinosis en el hombre debido a que una cantidad de casos no se denuncian. Además, es frecuente la presentación subclínica de la enfermedad no diagnosticada como tal.

Los principales signos, síntomas y alteraciones de laboratorio resultaron ser los esperados. Es importante que el laboratorio informe la fórmula leucocitaria, puntualmente, el porcentaje de eosinófilos en este tipo de pacientes, ya que es un dato muy relevante para el diagnóstico inicial. De la misma manera, el dato de CK es relevante en los casos en donde el parásito haya alcanzado los músculos.

No se contó con información sobre la realización de estudios complementarios: electrocardiogramas, etc.

Otra manera de describir el brote es mediante la confección de un árbol de problema en donde se especifican las causas (en la base), el problema (en el centro) y las consecuencias (en la parte superior) asociadas al brote.

Árbol de problema

Consecuencias

- Mayor riesgo de ocurrencia de brotes y afectación de la salud. Problemas agudos y crónicos.
- Afectación de las economías locales por temor a infección.

Problema

- Producción de chacinados en establecimientos de subsistencia no controlados (Triquinosis).

Causas directas

- Problemas ambientales (ciclo sinantrópico).
- Problemas sanitarios.
- Falta de programas higiénico - sanitarios eficaces para el control de los establecimientos.
- Características clínicas inespecíficas que no permiten un diagnóstico temprano.
- Falta de censado de los establecimientos de producción de subsistencia.
- Hábitos de consumo: en Argentina se producen entre 16 y 17 kg de carne porcina por habitante por año. El 25 % de la misma es cruda.
- Falta de programas regulares de educación a la población.

Causas indirectas

- Abordaje complejo (interdisciplinario, interinstitucional, intersectorial).
- Dificultad para el diagnóstico.
- Dificultades para la implementación de una notificación de casos oportuna y eficiente.
- Dificultades para la coordinación de la red.
- Falta de vigilancia epidemiológica.

Como conclusión, el desenvolvimiento del sistema de salud ante el brote de triquinosis descrito debió haber sido rápido y se debieron haber realizado todas las acciones pre-establecidas al pie de la letra. Al no hacerse de esta manera, la capacidad del sistema de responder al evento se vio comprometida. Por tal motivo, es necesario estar preparado para la ocurrencia de un brote de este tipo o de una epidemia de cualquier naturaleza, contar con los protocolos de trabajo correspondientes para cada situación y, en la medida de lo posible, anticipar el evento.

Concretamente, se debe disponer de las planillas epidemiológicas, que constituyen el elemento primario y fundamental para notificar el caso, y derivar las muestras a los centros de referencia. Además, el equipo de salud debe conocer la importancia de completar estas fichas de la manera más exhaustiva posible y también, los pasos a seguir. Toda la información debe ser recopilada adecuadamente, siguiendo un análisis basado en tiempo, lugar y persona. Por ejemplo, no solamente deben consignarse los signos y síntomas, sino que los mismos deben ir acompañados de las fechas de presentación. Asimismo, se debe registrar el lugar de procedencia de la persona o el de posible adquisición de la enfermedad. Esta información debe ser recopilada de manera de poder georreferenciarse. Es especialmente importante la toma adecuada de las muestras y las determinaciones de laboratorio. Los análisis de laboratorio realizados *in situ* deben estar completos. Si fuesen necesarias nuevas muestras, luego de un determinado tiempo, con fines de evaluar seroconversión o evolución, esto debe ser informado al paciente en la primera visita. Se deben firmar los consentimientos informados para poder elaborar los informes a fin de documentar el brote y realizar las investigaciones correspondientes. Cada acción no realizada y cada dato faltante comprometen las posibilidades de dar respuestas ágiles, rápidas y efectivas.

Propuesta de intervención

Con respecto a las propuestas de intervención, hay varias medidas específicas de control que podrían adoptarse:

- Saneamiento ambiental enfocado en los basurales.
- Desarrollo de actividades educativas de prevención y promoción de la salud.
- Desarrollo de actividades formativas destinadas a productores de establecimientos de subsistencia con la finalidad de lograr mejoras significativas en la producción.
- Acompañamiento para la adecuación de los establecimientos de producción a la normativa vigente.
- Promoción y exigencia de la realización de análisis a todos y cada uno de los animales y otorgamiento de la certificación correspondiente que garantice la trazabilidad del producto. Facilitación de la realización de los análisis a los establecimientos de menor escala.
- Investigación epidemiológica: creación de un área encargada de la coordinación de las acciones llevadas a cabo por los diferentes sectores involucrados.

- Realizar las acciones correspondientes para anticipar el brote con base en el comportamiento estacional de la enfermedad.

Agradecimientos

Agradecemos a los médicos veterinarios Jorge Bolpe del Departamento de Zoonosis Rurales de Azul y Pedro Eduardo Steffan, Profesor Titular Retirado del Área de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Ciencias Veterinarias, Tandil, UNCPBA, por su inestimable apoyo técnico e intelectual.

Referencias bibliográficas

1. Ribicich M, Gamble HR, Rosa A, Bolpe J, Franco A. Trichinellosis in Argentina: an historical review. *Vet Parasitol.* 2005;132(1-2):137-42.
2. Ribicich M, Gamble HR, Bolpe J, Sommerfelt I, Cardillo N, Scialfa E, et al. Evaluation of the risk of transmission of *Trichinella* in pork production systems in Argentina. *Vet Parasitol.* 2009;159(3-4):350-3.
3. Ribicich M, Gamble HR, Bolpe J, Scialfa E, Krivokapich S, Cardillo N, et al. *Trichinella* infection in wild animals from endemic regions of Argentina. *Parasitol Res.* 2010;107(2):377-80.
4. Comunicación de la Dirección de epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación del día 27 de julio de 2018 – SE 30 “Brote de triquinosis en tres provincias de Argentina”.
5. Boletín Integrado de Vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. N° 379 SE 39 Septiembre de 2017. [Citado el 17 de marzo de 2021]. Disponible en: http://msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_Vigilancia_379.pdf
6. Anuario 2019. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, Área Porcinos.
7. Informe Técnico 2018. Asociación Argentina de Productores Porcinos.
8. Paollili MC, Cabrini SM, Pagliaricci L, Fillat FA. Cadena de valor porcina: situación y perspectivas. INTA, EEA-Pergamino, Indicadores e Informes Técnicos 2020.
9. Organización Panamericana de la Salud, “Módulos de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE), 2011, 2ª edición revisada.
10. Confederación Interooperativa Agropecuaria (CONINAGRO). Informe técnico N° 6: Economías Regionales: Porcinos. Enero 2018.
11. Arcgis. <https://www.arcgis.com/index.html> [citado el 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/index.html>
12. Zotta CM, Silva A, Pili N, Colino C, Bienaimé S, Alí Peñalver P, et al. Brote de Trichinellosis. Mar del Plata – 2014. *RAZyEIE* 2016;11(2):1-26.
13. Comunicación de la Dirección de epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación del día 14 de septiembre de 2017 - SE 37 “Brote de triquinosis / trichinellosis en distintas jurisdicciones del país”.

ARTÍCULO ORIGINAL

Proporción de pacientes positivos para COVID-19 en individuos asintomáticos

Proportion of COVID19-positive patients among the asymptomatic population

Pujana Pentreath, Matías^{1*}; Arratia, Micaela Cristal¹; Chalub, Ariel Antonio¹; Simunovich, Tania Cristina¹; Main, Sabina Marcela¹; Toledo, Rocío¹; Ceballos, Gabriel Alberto¹; Rodríguez, Alejandra¹; Ligo, Claudia¹; Domínguez, Celia¹; Dahinten, Ernesto Roberto¹

¹Laboratorio Diagnos. Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

*Contacto: Matías Pujana Pentreath, Laboratorio Diagnos, España 578, Comodoro Rivadavia, Chubut; matias.pujana@diagnoslab.com.ar

Resumen

Introducción: Los casos asintomáticos de COVID - 19 han sido el principal problema para controlar el avance de la pandemia en todas partes del mundo. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es conocer la proporción de pacientes positivos para COVID - 19 en población asintomática. **Materiales y métodos:** Fueron estudiados 1097 individuos sin síntomas de infección por SARS-CoV2, de los cuales 140 refirieron haber sido contacto estrecho de un caso confirmado de COVID -19. Para su estudio se realizó RT-Real Time PCR sobre muestras de hisopado nasofaríngeo. **Resultados:** El índice de positividad en personas asintomáticas fue de 3,10%. El grupo de pacientes que no refirieron haber sido contacto estrecho presentó un índice de positividad de 2,13%, mientras que, dentro del grupo de contactos estrechos, la positividad fue de 10,23%. **Conclusiones:** Los índices de positividad obtenidos refuerzan el hecho de que en nuestra población existe un gran número de personas portadoras de SARS-CoV2 con absoluto desconocimiento de su situación, por eso este estudio arroja evidencia concreta de que las medidas sanitarias que se han aplicado desde la llegada del SARS-CoV2 a nuestro país son de gran utilidad y estrictamente necesarias para frenar el avance de la pandemia y evitar el colapso del sistema sanitario.

Palabras clave: asintomáticos, positivo, portadores, contacto estrecho, SARS-CoV-2, COVID-19.

Abstract

Introduction: Asymptomatic cases of COVID19 have been the main problem in controlling the pandemic in the whole world. **Objectives:** To determine the proportion of COVID19-positive patients in the asymptomatic population. **Materials and methods:** We studied 1,097 individuals without symptoms of SARS-CoV2 infection, 140 of whom reported having been in close contact with a confirmed case of COVID19. For this study, RT-Real Time PCR was performed on nasopharyngeal swab samples. **Results:** The positivity rate in asymptomatic people was 3.10%: that in patients who did not report having been in close contact with a confirmed case of COVID19 was 2.13%, whereas that in the group of close contacts was 10.23%. **Conclusions:** The positivity rates obtained reinforce the fact that, in our population, a large number of people are carriers of SARS-CoV2 without knowing their situation. This study provides concrete evidence that the health measures that have been applied since the arrival of SARS-CoV-2 in our country are very useful and strictly necessary to stop the increase in COVID-19 cases and prevent the collapse of the health system.

Key words: asymptomatic, positive, carriers, close contacts, SARS-CoV-2, COVID-19

Introducción

En el mes de diciembre de 2019, se dio a conocer al mundo la aparición de un nuevo virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*. Taxonómicamente, se lo ubicó dentro del género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus* y fue denominado "SARS-CoV2". El mismo fue identificado como agente etiológico de un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, China. Se observó que, al igual que otros virus de la familia, puede generar cuadros clínicos diversos, que van desde un curso asintomático de la enfermedad a cuadros respiratorios graves, con un período de incubación de entre 2 y 14 días^{1,2}.

La enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19) fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. Según datos de esta misma organización, al mes de junio de 2021 el número de casos confirmados en todo el mundo superaba los 170 millones, con más de 3,5 millones de muertes confirmadas^{2,3}.

Uno de los mayores problemas con los que se han encontrado las autoridades sanitarias en todo el mundo para controlar esta enfermedad son las transmisiones por parte de personas asintomáticas. Diversos estudios han demostrado que estos pacientes cuentan con cargas virales muy similares a las de las personas sintomáticas, por lo cual son igualmente contagiosos, pero el hecho de no presentar sintomatología clínica vuelve muy difícil su identificación para tomar medidas de contención epidemiológica^{4,5}. En estudios previos se han descrito proporciones variables de casos positivos asintomáticos en diversas poblaciones⁴. Chen Y et al. trabajaron con una población de contactos estrechos (CE) y describieron un índice de positividad de 6,15%. En el mismo estudio, dentro de los CE positivos, el 15,7% fueron asintomáticos⁶.

En la ciudad de Comodoro Rivadavia, provincia de Chubut, la circulación comunitaria del virus fue declarada en el mes de agosto del 2020 y para el mes de junio del 2021, la cantidad de casos confirmados ascendía a 29.142, entre los cuales se encontraban 562 fallecidos.

El objetivo de este trabajo es conocer el índice de positividad para SARS-CoV-2 en la población asintomática en la ciudad de Comodoro Rivadavia, lo cual resulta de gran importancia para obtener un mejor entendimiento epidemiológico de la pandemia. Asimismo, los resultados de este estudio permitirán obtener una mejor comprensión de la dinámica de contagios que ocurre entre la población asintomática, ya que es uno de los mayores problemas para controlar los brotes de COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, llevado a cabo en un laboratorio al cual acuden pacientes ambulatorios, en la ciudad de Comodoro Rivadavia, Chubut. Para el estudio se trabajó con población asintomática que concurrió al laboratorio de forma espontánea entre los meses de enero y junio del 2021. El único criterio de exclusión para la selección de pacientes fue la presencia de cualquier síntoma relacionado con COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, rinitis/congestión nasal, dolor muscular, cefalea, diarrea y/o vómitos y pérdida brusca del olfato y/o gusto). Se estudiaron 1097 personas que se encontraban asintomáticas al momento de la toma de muestra, de las cuales 140 refirieron haber sido CE de un caso positivo de SARS-CoV-2. En estos últimos, se consideró como día de CE el primer día de contacto dentro de los 14 días previos al análisis.

En este estudio, no fue posible distinguir pacientes asintomáticos de presintomáticos, ya que no se realizó un seguimiento de los mismos en el tiempo para evaluar la aparición de síntomas posteriores a la realización del estudio.

Para llevar a cabo el estudio de detección de SARS-CoV2, se tomaron muestras combinadas de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en todos los pacientes. Ambos hisopados se colocaron en un tubo estéril con 2 ml de solución fisiológica y fueron almacenados a 4 - 8°C hasta el momento del procesamiento. Todas las muestras fueron procesadas antes de las 48 h.

La extracción de ácidos nucleicos de las muestras clínicas fue realizada de manera manual con el kit *Quick RNA-Viral Kit*, *Zymo Research*. La detección de SARS-CoV2 se realizó mediante RT-PCR *Real Time*, siguiendo las recomendaciones establecidas por el Instituto Charité/Berlin⁷. En todas las muestras analizadas se realizó un estudio de primera línea amplificando el gen E y las muestras con resultado positivo fueron confirmadas mediante la amplificación del gen RdRp. El equipo utilizado para la detección es un termociclador Bio-Rad CFX96.

Resultados

Los resultados obtenidos de los 1097 pacientes estudiados se resumen en la tabla 1. En la población que refirió haber sido CE, el índice de positividad fue de 10,23%, mientras que los pacientes que refirieron no haber sido CE presentaron una positividad del 2,13%. Si evaluamos a toda la

Tabla 1. Positividad para SARS-CoV2 en pacientes asintomáticos.

	Positivo para SARS-CoV2	Negativo para SARS-CoV2	Total	% positividad
Grupo CE	13	127	140	10,23%
Grupo NCE	20	937	957	2,13%
Total	33	1064	1097	3,10%

► CE, contacto estrecho; NCE, no contacto estrecho

Tabla II. Valor de Ct de pacientes asintomáticos positivos para SARS-CoV-2.

Paciente	Ct	CE	Días desde CE
1	31,41	NO	-
2	22,88	SI	SD
3	21,72	NO	-
4	20,51	NO	-
5	19,42	NO	-
6	34,98	SI	SD
7	18,04	NO	-
8	33,60	NO	-
9	24,02	SI	9
10	34,90	NO	-
11	29,73	NO	-
12	33,10	NO	-
13	16,05	NO	-
14	24,24	NO	-
15	25,57	SI	SD
16	24,21	SI	SD
17	29,12	SI	6
18	27,81	NO	-
19	25,80	SI	3
20	25,36	NO	-
21	33,71	SI	3
22	27,92	NO	-
23	32,91	SI	4
24	16,09	NO	-
25	16,10	SI	10
26	15,75	NO	-
27	27,89	NO	-
28	24,84	SI	5
29	25,08	NO	-
30	21,57	SI	SD
31	31,35	NO	-
32	28,02	SI	7
33	26,47	NO	-

► Ct, ciclo umbral; CE, contacto estrecho; SD, sin datos.

población asintomática, sin tener en cuenta si fueron CE o no, la positividad fue de 3,1%.

Los valores de ciclo umbral (Ct) de los pacientes en los cuales se detectó SARS-CoV2 varían entre 15,75 y 34,98 con un promedio de 25,76, como puede observarse en la tabla 2. El Ct promedio entre las personas asintomáticas que refirieron haber sido CE fue de 26,44, mientras que en el grupo de individuos asintomáticos que no fueron CE, el Ct promedio fue de 25,32. A su vez, en el grupo de pacientes que refieren haber sido CE, parecería no haber relación entre el Ct y la cantidad de días que pasaron desde el contacto.

Discusión

Los estudios previos en población asintomática presentan gran variabilidad en cuanto a resultados, con índices de positividad discordantes en distintas partes del mundo.

Day M. reportó un *screening* poblacional de 3000 individuos realizado en una ciudad italiana en aislamiento que llevó a la identificación de 88 portadores e incluía 50 - 75% de individuos asintomáticos⁸. Nishiura et al. reportaron 13 individuos positivos para SARS-CoV2, incluyendo 4 (30,8%) asintomáticos, con una prevalencia de 0,7% en 564 ciudadanos evacuados de Wuhan⁹. Cloutier et al realizaron un trabajo con población asintomática en aislamiento, es decir, personas que no fueron CE de casos confirmados, y describieron un índice de positividad del 1,82%¹⁰. Ralli et al. estudiaron una población de 298 pacientes, de los cuales 9 eran positivos asintomáticos, lo que revela un índice de positividad del 3%¹¹. Estas investigaciones demuestran que el rango posible de índices de positividad en individuos asintomáticos es sumamente amplio. Sin embargo, si nos centramos en el diseño del estudio, el trabajo realizado por Cloutier en agosto de 2020 es el que más se asemeja al nuestro debido a que se trabajó únicamente con población asintomática que se encontraba viviendo bajo restricciones sanitarias establecidas por el gobierno al momento del estudio, y sus resultados son concordantes con el 2,13% de positividad observado en nuestra población.

El 10,23% de positividad observado en CE asintomáticos demuestra la necesidad de rastreo e identificación de estas personas, así como la importancia de su aislamiento y seguimiento.

Los índices de positividad obtenidos refuerzan el hecho de que en nuestra población existía, al momento del estudio, un gran número de personas portadoras de SARS-CoV2 con absoluto desconocimiento de su situación y, como ya ha sido descrito en varias oportunidades, los portadores asintomáticos son fuentes potenciales de contagio^{4,12}. Esto representa una de las mayores dificultades a la hora de tomar medidas epidemiológicas para controlar la diseminación del virus a nivel poblacional. Creemos que este estudio arroja evidencia concreta de que las medidas que se han adoptado desde la llegada del SARS-CoV2 a nuestro país son de gran utilidad y estrictamente necesarias para frenar el avance de la pandemia y evitar el colapso del sistema sanitario.

Referencias bibliográficas

1. Balleto AA, Acosta GS, Piasterlini F, Barrios C, Carboni I, Aquino EM. Características clínicas de la enfermedad por SARS-CoV2 (COVID19) en pacientes de mediana edad. *Medicina (Buenos Aires)* 2020; 81: 401-407.
2. López AL, Torre MG, Paolini MV, Juri MC, Fernández DS. COVID-19 en adultos con inmunodeficiencias humorales. *Medicina (Buenos Aires)* 2021; 81: 478-481.
3. Lagrutta L, Sotelo CA, Estecho BR, Beorda WJ, Francos JL, Gonzalez P. La unidad febril de urgencias del Hospital Muñiz frente a COVID-19, HIV y tuberculosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2021; 81: 143-148.
4. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 15(11): e0241536.
5. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2158-60.
6. Chen Y, Wang AH, Yi B, Ding KQ, Wang HB, Wang JM, et al. The epidemiological characteristics of infection in close contacts of COVID-19 in Ningbo city. *Chinese Journal of Epidemiology.* 2020; 41: 668-72.
7. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25(3).
8. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ.* 2020; 368: m1165.
9. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 154-55.
10. Cloutier L, Merindol N, Pépin G, Marcoux-Huard C, Vasil PA, Houle C, et al. Asymptomatic carriers of COVID-19 in a confined adult community population in Quebec: A cross-sectional study. *American Journal of Infection Control.* 2021; 49: 120-22.
11. Ralli M, Morrone A, Arcangeli A, Ercoli L. Asymptomatic patients as a source of transmission of COVID-19 in homeless shelters. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 243-45.
12. Rodríguez Moncalvo JJ, Brea Folco JC, Arce SC, Baldasaria RA, López O, Marcos MG, et al. Recomendaciones para el laboratorio de función pulmonar en la era COVID-19. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2021; 81: 229-40.
13. Zhao H, Lu X, Deng Y, Tang Y, Lu J. COVID-19: asymptomatic carriers transmission is an underestimated problem. *Epidemiology and Infection* 148, e116, 1-3.
14. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93: 820-30.
15. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada T, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Network Open.* 2021; 4(1): e2035057.
16. Bender JK, Brandl M, Hohle M, Buchholz U, Zeitlmann N. Analysis of asymptomatic and presymptomatic transmission in SARS-CoV-2 outbreak, Germany, 2020; *Emerg Infect Dis.* 2021 Apr; 27(4): 1159-63.
17. Subramanian R, He Q, Pascual M. Quantifying asymptomatic infection and transmission of COVID-19 in New York City using observed cases, serology, and testing capacity. *Proc Natl Acad Sci.* 2021; 118(9): e2019716118.
18. Park SY, Kim Y, Yi S, Lee S, Na B, Kim CB, et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(8): 1666-70.
19. Chang M, Davancens A, Rourich MC, Vincenti JM, Valencia P, Guarriello MF, et al. Telemedicina en prevención secundaria y rehabilitación del accidente cerebrovascular durante la pandemia por COVID-19. *Medicina (Buenos Aires)* 2021; 81: 415-20.
20. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 672-75

ARTÍCULO ORIGINAL

Ensayo de validación de un concentrador urinario para la realización de uroproteínogama

Validation test of a urinary concentrator used for urinary protein electrophoresis

Giani Miriam, Patricia^{1*}; Villagran, Daniela¹; Bovone, Nora Silvia¹

¹Laboratorio de Proteínas y Autoinmunidad, Servicio de Bioquímica, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital Nacional, Prof. A. Posadas. El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Giani Miriam, Patricia. Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Barabino 2351, San Antonio de Padua, CP1718, Buenos Aires, Argentina; inmunidadhumoral@gmail.com.

Resumen

Introducción: El uroproteínogama se emplea en el laboratorio clínico para definir el perfil de excreción proteica como indicador de daño renal en pacientes con proteinuria y también, en la detección de componentes monoclonales, complementando el diagnóstico de patologías como mieloma múltiple y amiloidosis. Con anterioridad a la electroforesis, la orina debe ser concentrada. Para ello se usan dispositivos concentradores comercialmente disponibles cuyo desempeño debe ser validado según los requisitos de cada laboratorio. **Objetivo:** Validar un concentrador de tipo centrífugo marca Vivaspin 6 de Sartorius, con peso molecular de corte de 10 kDa. **Materiales y métodos:** En una primera etapa, se seleccionaron 11 muestras de orina con proteinurias que variaron desde fisiológicas (200 mg/24 h) hasta nefróticas. Se concentraron durante 30 minutos a 3400 rpm, con volumen inicial de 6 ml y de cada concentrado se realizó un uroproteínogama. En una segunda etapa, se prepararon tres mezclas de una orina fisiológica con concentraciones de 25, 50 y 100 mg/dl de cadena liviana kappa, obtenida de un paciente con proteinuria tipo mielomatosa conocida, y se concentraron con idéntico protocolo. El uroproteínogama se realizó con método manual, en acetato de celulosa y tinción con negro amido. **Resultados:** Los concentrados oscilaron entre 10 y 60x y en las electroforesis realizadas en ambas etapas, se visualizaron las fracciones proteicas de interés clínico. **Conclusiones:** Se alcanzó el requisito propuesto. Para estandarizar, se decide trabajar a tiempo variable, llevando a volumen final entre 100 y 200 µl y concentración entre 30 y 60x.

Palabras clave: uroproteínogama, concentrador urinario, ensayo de validación.

Abstract

Introduction: In clinical laboratory, urinary protein electrophoresis is used to define the excretion profile as an indicator of kidney damage in patients with proteinuria and to detect monoclonal components present in urine in patients with myeloma and amyloidosis. Prior to electrophoresis, urine must be concentrated by means of commercially available devices, whose performance must be validated according to the requirements of each laboratory. **Objective:** To validate a Sartorius Vivaspin6 centrifugal-type concentrator with a cut-off molecular weight of 10 kDa. **Materials and methods:** Eleven urine samples with protein content that ranged from physiological (200 mg / 24 h) to nephrotic were selected. Samples were concentrated for 30 minutes at 3500 RPM with an initial volume of 6 ml and then each concentrate was electrophoresed. In a second stage, three mixtures were prepared with concentrations of 25, 50 and 100 mg/dl of the kappa light chain obtained from a patient with known myelomatous-type proteinuria. These were concentrated with the same protocol. Electrophoresis was performed by manual method in cellulose acetate, staining with amido black. **Results:** The concentrates ranged between 10 and 60x and the protein fractions of clinical interest were visualized in the electrophoresis. **Conclusions:** The proposed requirement was met. To standardize it, it was decided to work at variable times, leading to a final volume between 100 and 200 µl and concentration between 30 and 60x.

Key words: urine protein electrophoresis, urinary concentrator, validation test.

Introducción

La electroforesis de proteínas urinarias es un test empleado en el laboratorio clínico para la evaluación cualitativa o semicuantitativa del perfil de excreción de proteínas, que se asocia a numerosas patologías que tienen compromiso renal y están acompañadas de proteinuria. La clasificación de este perfil en *glomerular*, con sus diferentes grados de selectividad, *tubular* o *mixto* es un marcador de daño renal y junto al dato cuantitativo de la proteinuria, representa una valiosa información en la valoración inicial de estos pacientes^{1,2}.

Una de las aplicaciones más importantes es la detección de la llamada *proteinuria por sobrecarga*, que acompaña las discrasias de células plasmáticas³ como mieloma múltiple y amiloidosis en las cuales la búsqueda de cadenas livianas libres monoclonales, clásicamente llamada *proteinuria de Bence Jones* (PBJ), tiene implicancias tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la respuesta a la terapia en estos pacientes. *The International Myeloma Working Group*⁴ recomienda que la electroforesis de proteínas urinarias seguida de una inmunofijación (IF) sea hecha en estos pacientes en la etapa diagnóstica. Asimismo, durante el tratamiento, la disminución o desaparición del componente monoclonal en suero y/u orina es empleada como indicador de la respuesta y tiene implicancias en la toma de decisiones médicas.

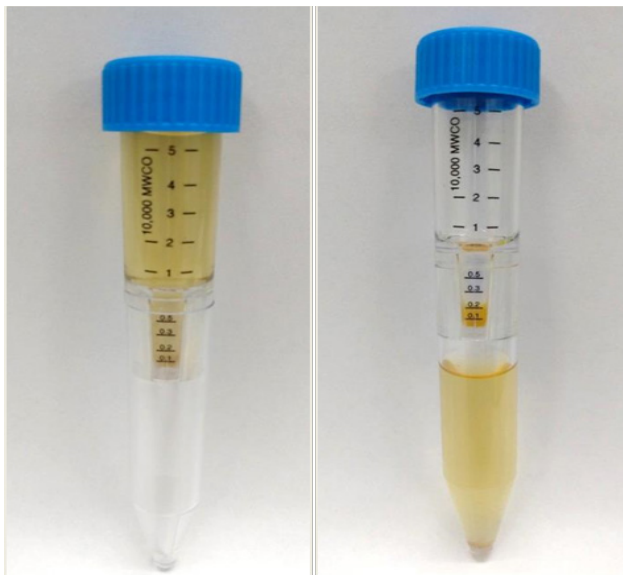
Dado que la excreción proteica es variable a lo largo del día y dependerá de factores poco controlables como la dieta, el ejercicio, la ingesta de líquido o la medicación del paciente, es necesario emplear orina de 24 h para la realización de esta prueba⁵. Con respecto a los métodos, existen varias opciones disponibles a elección de cada laboratorio: manuales o automatizados, en soporte como agarosa y acetato de celulosa o bien, por electroforesis capilar, basada en el principio de la electroforesis libre. Existen métodos que emplean medios desnaturizantes como el dodecilsulfato de sodio⁶, cuyo principio de separación es el tamaño molecular, a diferencia de los medios no desnaturizantes, que separan las proteínas en función de la carga o la relación carga/masa. Salvo en los procedimientos que emplean tinción de alta sensibilidad como la tinción argéntica, en los casos donde la tinción se efectúa por afinidad a colorantes como el negro amido, se requiere concentrar la orina a los efectos de alcanzar la sensibilidad del método electroforético seleccionado. En general, esta información la provee el propio fabricante, no obstante, un requerimiento mínimo de 2-3 g/dl son necesarios para tener la sensibilidad adecuada. Además, si la orina debe ser inmunofijada, también debe emplearse un concentrado de la misma. Así pues, el procedimiento de concentración de la orina previo a la electroforesis o a la inmunofijación requiere el uso de dispositivos que deben ser anteriormente evaluados por el laboratorio a los efectos de conocer su desempeño y estandarizar dicho procedimiento. Los dispositivos de origen comercial emplean membranas de ultrafiltración capaces de impedir el paso de moléculas en función de su peso molecular por lo que son

selectivamente retenidas en el ultrafiltrado, dependiendo del tamaño del poro de dicha membrana. Esta selectividad se conoce como *peso molecular cut off* (PMCO) y es una información que resulta indispensable a la hora de elegir el concentrador. Si se considera cuáles son las proteínas de interés en la electroforesis urinaria, además de albúmina (65 KDa) y otras alfa y beta globulinas séricas, son de relevancia clínica moléculas proteicas más pequeñas como las microproteínas de origen tubular, entre las que se encuentra la beta-2 microglobulina (marcadora de proteinuria tubular), cuyo peso molecular es de alrededor de 12 KDa, y las cadenas livianas libres kappa y lambda, cuyo peso molecular oscila entre 22 y 25 KDa. Por lo tanto, el concentrador de elección debe ser aquel cuyo PMCO sea del orden de 10 KDa o menor. Mientras las proteínas son selectivamente retenidas, agua, sales y moléculas pequeñas pasan a través de la membrana produciendo una reducción del volumen y logrando la concentración de las mismas en la muestra de orina. El pasaje de agua a través de la membrana puede lograrse aplicando fuerza centrífuga (concentradores centrífugos) o colocando material absorbente detrás del filtro (concentradores de camisa). En general, los concentradores de origen comercial se acompañan de información acerca de su desempeño, la carta de concentración, teniendo en cuenta variables como volumen inicial y final de la muestra, tiempo de concentración y principalmente, composición del contenido proteico recuperado en el ultrafiltrado, prestando particular atención a las proteínas de relevancia clínica como las ya mencionadas. Es función del bioquímico verificar dicho desempeño a los efectos de poder estandarizar el

Tabla I. Rangos de proteinuria de las orinas ensayadas.

	Muestra	Diuresis (ml)	*Pt(g/l)	Pt/24h (g/l)
Menor 1g/24h	1	4000	0,06	0,24
	2	2800	0,20	0,56
	3	2300	0,12	0,28
	4	1100	0,50	0,16
Entre 1-2 g/24h	5	1400	0,70	0,98
	6	1300	1,40	1,61
	7	1050	1,55	1,63
Mayor 3 g/24h	8	200	1,82	3,64
	9	1400	4,28	5,90
Mielomatsas	10	3000	0,61	1,83
	11	3000	0,15	0,45

►*Pt, proteinuria.

Figura 1. Concentrador Urinario tipo centrífugo.

► Izquierda: concentrador cargado antes de centrifugar. Derecha: post centrifugación durante 30 minutos. Se observa un volumen final de 200 μ l.

procedimiento de concentración previo a la electroforesis.

En el presente estudio, se efectuó un ensayo de validación de un concentrador urinario del tipo centrífugo, Marca Vivaspin 6 de 10 kDa fabricado por Sartorius (Goettingen, Alemania). El objetivo fue lograr concentrados de al menos 30x, con una composición proteica que mostrara las fracciones de interés clínico y permitiera la clasificación cualitativa del perfil de excreción de acuerdo con el uso previsto para la electroforesis de orina.

Materiales y métodos

El procedimiento se llevó a cabo en 2 etapas: etapa I) Verificación cualitativa/ semicuantitativa del proceso de concentración a través de la electroforesis de orinas que abarcan amplio rango de proteinuria, posteriormente a su concentración en condiciones controladas. Se tuvo en cuenta: volumen inicial, volumen final, tiempo y velocidad de centrifugación como variables a controlar; etapa II) Ensayo de recuperación de cadenas livianas libres kappa.

A continuación, se detallan cada una de las etapas.

• Etapa I

Durante el mes de julio del 2021 se seleccionaron 11 muestras de orina de 24 h, con base en diferentes rangos de proteinuria:

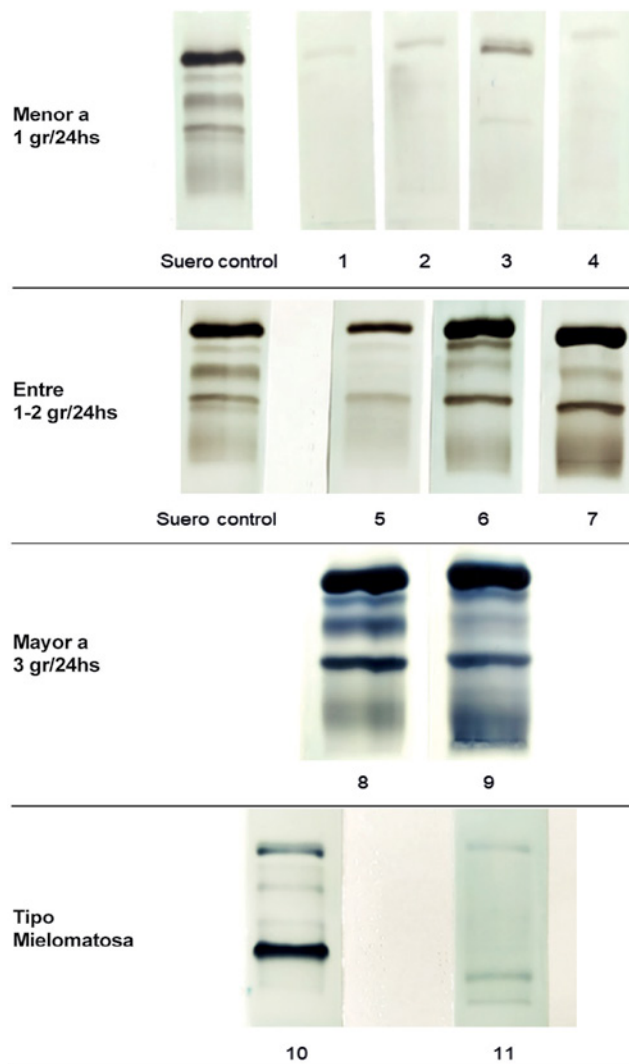
I) Proteinuria menor que 1 g/24 h

II) Proteinuria en rango intermedio: de 1 a 2 g/24 h

III) Proteinuria en rango nefrótico: mayor que 3 g/24 h

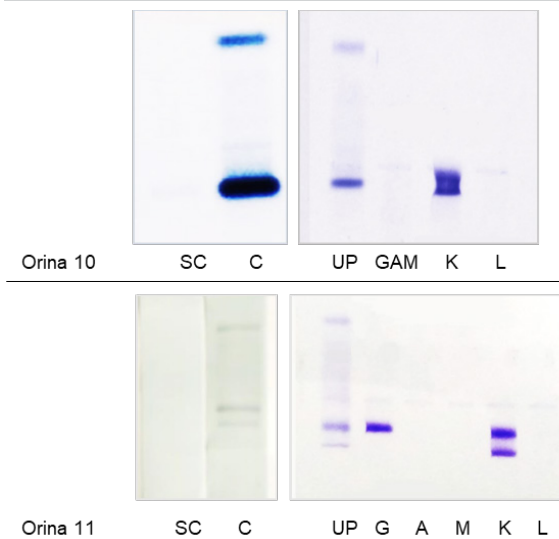
IV) Proteinuria de tipo mielomatosa: se citaron 2 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y antecedentes de proteinuria de Bence Jones positiva.

Las muestras provenían de pacientes que asistían al hospital y tenían solicitud de proteinuria. El método em-

Figura 2. Uroproteínogramas de las orinas ensayadas.

► Electroforesis en acetato de celulosa de los concentrados luego de 30 minutos de centrifugación.

pleado para medirlas fue la turbidimetría con cloruro de bencetonio automatizada en COBAS C 501 de Roche. En la tabla I, se observan los valores de las orinas seleccionadas. Cada orina fue procesada el mismo día de su recepción y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En un primer paso, se centrifugó una alícuota de 10 ml durante 15 minutos a 1500 rpm a los efectos de eliminar todo material particulado que pudiera obstruir el poro de la membrana. Se tomaron 6 ml del sobrenadante y se cargó el concentrador en toda su capacidad. Se centrifugó un tiempo total de 30 minutos a 3400 rpm, con una parada a los 15 minutos. A modo de orientación inicial, el fabricante recomienda tiempos de centrifugación del orden de 20 - 30 minutos, con paradas intermedias para ir monitoreando el progreso de la concentración producida en función de la reducción de volumen y poder obtener de esta manera la carta de concentración en las condi-

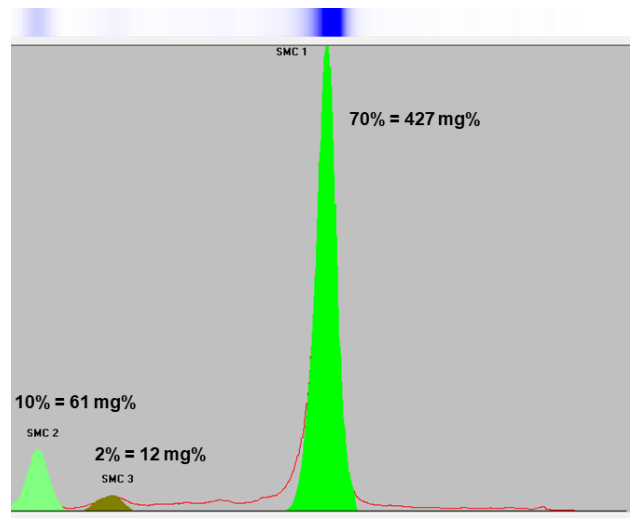
Figura 3. Uroproteinograma e inmunofijación de las orinas tipo mielomatosas.

► Arriba: uroproteinograma (UP) en agarosa de orina 10 sin concentrar (SC) y concentrada (C). A la derecha, se muestra IF de orina concentrada con anti GAM trivalente, anti kappa y anti lambda. Abajo: uroproteinograma (UP) en acetato de celulosa de orina 11 sin concentrar (SC) y concentrada (C). A la derecha, se muestra IF con antisueros monoespecíficos de orina concentrada.

ciones operativas del laboratorio. La velocidad de centrifugación, además del tiempo, es otra variable a tener en cuenta. Ambas son dependientes de las características técnicas de la centrífuga de que se disponga en el laboratorio, por lo tanto, estos primeros ensayos son del tipo de prueba y error. Se empleó una centrífuga de mesada marca Presvac, modelo DCS-16RVT Plus con rotor oscilante modelo CP-16. Se registró el volumen obtenido en cada parada. A los efectos de ilustrar el proceso, en la figura 1, se puede observar el dispositivo cargado con orina antes y al cabo de 30 minutos de centrifugación de la muestra nº 4. Al cabo de los 30 minutos, se extrajo el concentrado y se realizó una corrida electroforética con método manual sobre acetato de celulosa gelatinizado en *buffer* tris barbital, 45 minutos a 170 V y tinción con negro amido. Además, las orinas de tipo mielomatoso se inmunofijaron a partir del mismo concentrado que la electroforesis. Se empleó IF en agarosa automatizada con instrumento G26 de Interlab (Roma, Italia).

• Etapa II

Con el objetivo de verificar la recuperación de cadenas livianas libres, se ensayó el siguiente protocolo: se seleccionó una orina de un paciente conocido con mieloma múltiple y PBJ kappa (correspondiente a la orina nº 10). Se realizó una semicuantificación de la cadena liviana libre monoclonal a partir de la densitometría del uroproteinograma y la proteína total urinaria (ver Figura 4). La corrida electroforética se realizó en agarosa automatizada con instrumento G26 de Interlab. Con la

Figura 4. Densitometría de la muestra de orina nº 10.

► Estimación semicuantitativa del pico a cadena liviana kappa. Se muestran los porcentajes de área bajo la curva y su equivalente en valor absoluto a partir de una proteinuria de 610 mg/l.

concentración estimada de cadena kappa, se agregó en volumen creciente a una orina fisiológica (diuresis: 1350 ml/24 h, proteinuria: 0,13 g/l y albuminuria: 0,66 mg/dl) hasta obtener concentraciones finales de 25, 50 y 100 mg/l de PBJ kappa. En la tabla III, se muestra el protocolo de preparación de estas mezclas. Cada mezcla fue concentrada durante 30 minutos a 3400 rpm. Al cabo de ese tiempo, se realizó una electroforesis en acetato de celulosa.

Resultados

La carta de concentración obtenida en la primera etapa se muestra en la tabla II, donde se registraron los volúmenes finales luego de 15 y 30 minutos de centrifugación a 3400 rpm y se calculó el factor de concentración obtenido a partir del volumen inicial de 6 ml. Los uroproteinogramas de los concentrados obtenidos a los 30 minutos se muestran en la figura 2. En los grupos que tenían proteinurias inferiores a los 2 g/24 h, se empleó un suero como control de electroforesis, que corresponde a la calle señalada como *suero control*. Las orinas con perfiles de tipo mielomatoso (nº 10 y 11) se inmunofijaron y los resultados se muestran en la figura 3, en tanto que los de la etapa II se muestran en la figura 5.

Discusión

De acuerdo con lo observado en la tabla II, los niveles de concentración oscilaron dentro de un rango de 15 - 60x, con volúmenes finales desde 0,4 a 0,1 ml, con excepción de la orina nº5, que concentró más lentamente. La amplitud del rango de concentración obtenido trabajando con un volumen inicial constante de 6 ml para todas las orinas y tiempo total de 30 minutos responde a la elevada variabilidad bioló-

Tabla II. Carta de concentración.

Muestra	Pt (g/l)	15 min		30 min	
		*Vf (ml)	**Factor	Vf (ml)	Factor
1	0,06	0,8	7,5x	0,3	20x
2	0,20	1	6x	0,4	15x
3	0,12	0,2	30x	-----	-----
4	0,15	2	3x	0,2	30x
5	0,70	2,5	2x	0,8	7.5x
6	1,24	0,8	8x	0,1	60x
7	1,55	1,8	3x	0,2	30x
8	1,82	2	3x	0,2	30x
9	4,28	2	3x	0,25	23x
10	0,61	-----	-----	0,15	40x
11	0,15	-----	-----	0,30	20x

► *Vf, volumen final; **factor, factor de concentración obtenido a partir de volumen inicial de 6 ml.

gica interindividual de la orina. El volumen del concentrado es un factor importante a considerar, puesto que debe ser el suficiente para la realización de una electroforesis y una IF, en el caso de ser necesaria, y para esto se requiere un mínimo de 150 - 200 µl. Si se observa la figura 1, el diseño de este dispositivo permite una carga completa de 6 ml de orina y al mismo tiempo, llevarla a un volumen final de 100 µl concentrando 60X, en tanto que a volumen final de 200 µl, la orina concentra 30X. De acuerdo con lo expuesto en la carta de concentración de la tabla II, en 6 de los 11 ensayos, se alcanzaron o superaron los 30x en 30 minutos de centrifugación con volúmenes finales que oscilaron entre 100 y 200 µl. Es importante observar que el fabricante propone la alternativa de recuperar aquellas orinas excesivamente concentradas agregando el volumen deseado de sobrenadante o agua

destilada. También se ofrece la posibilidad de utilizar un volumen inicial menor para acortar los tiempos, sobre todo en las orinas de tipo nefrótico. De acuerdo con los requisitos del laboratorio, los resultados son satisfactorios si se alcanza la meta de concentrar al menos 30x, con volumen final de 200 µl, en un tiempo aceptable de 30 minutos. Para orinas que concentraron más lentamente se prolongó el tiempo de centrifugación hasta alcanzar la concentración deseada.

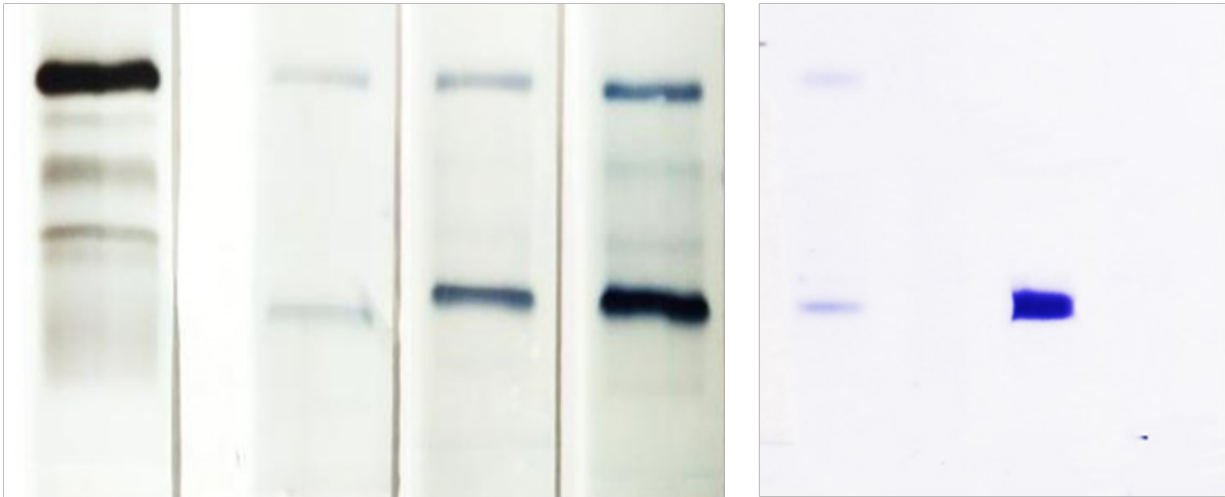
La composición de los concentrados se muestra en la figura 2. En general, se observa un incremento en la intensidad y cantidad de fracciones proteicas apreciables con el incremento de la proteinuria y factor de concentración. No se observan artefactos y es posible reconocer los diferentes perfiles y selectividades.

Una debilidad del presente estudio es la no inclusión de al menos una orina con perfil tubular, ya que las microproteínas del orden de 12 KDa de peso molecular tienen un tamaño muy próximo al PMCO de 10 KDa. No obstante, dado que la principal aplicación del uroproteinograma en este laboratorio es la detección de PBJ, resulta relevante destacar los hallazgos con las orinas tipo mielomatosas. Estos resultados se muestran en la figura 3, donde se observa el efecto del proceso de concentración cuando se contrasta la electroforesis de la orina concentrada con la de la orina sin concentrar. Además, las bandas observadas fueron identificadas por IF. Es de notar que estas orinas eran proteinúricas (mayores que 200 mg/24 h) y que la fracción principal en la electroforesis era la cadena liviana libre monoclonal, por lo tanto, se decidió realizar un ensayo de recuperación cualitativo/semicuantitativo, trabajando con orinas con cantidades conocidas de cadena liviana monoclonal e inferiores al nivel fisiológico. Las concentraciones ensayadas se muestran en la tabla III y las electroforesis, en la figura 5. Se observó la banda monoclonal aun con la concentración de 0,025 g/l y las intensidades crecientes de la banda observada en el resto de las corridas son un hallazgo consistente con el incremento de la concentración de cadena liviana agregada, habida cuenta de que las tres muestras concentraron entre 30 y 60x. De acuerdo con estos resultados, la sensibilidad para la detección de PBJ es de al menos 0,025 g/l, bajo las condiciones operativas descritas. Dada la intensidad de la banda en la corrida PBJ de 25 mg/l de la figura 5, es probable que

Tabla III. Protocolo para la preparación de mezclas con concentraciones conocidas de cadenas livianas libres kappa.

CL KAPPA (mg/l)	Volumen orina nº 10 (ml)	Volumen orina F (ml)	Vt	Vf	Factor
25	0,35	5,65	6,00	0,2	30x
50	0,70	5,30	6,00	0,1	60x
100	1,40	4,60	6,00	0,1	60x

► F, fisiológica; Vt, volumen total; Vf, volumen final luego de 30 minutos de centrifugación.

Figura 5. Electroforesis e inmunofijación del ensayo de recuperación de cadenas livianas libres kappa.

► Izquierda: uroproteinograma. Debajo de cada tira se indica la concentración de cadena liviana en mg/l. Derecha: inmunofijación de la orina con 25 mg/l de cadena kappa.

resulten detectables niveles inferiores, pero esto no ha sido ensayado. En la misma figura, se observa la IF de la mezcla PBJ de 25 mg/l que identifica la cadena liviana kappa con el componente monoclonal observado en la electroforesis, como era de esperar.

Otra debilidad de este estudio es que no se ha ensayado la cadena liviana lambda, aunque considerando que tiene similar peso molecular, se puede inferir una recuperación comparable con la obtenida para cadena kappa, pero esto no ha sido probado.

Estos resultados fueron satisfactorios, ya que se logró alcanzar el requerimiento propuesto. Así pues, se decide trabajar con volumen inicial a capacidad completa de 6 ml, centrifugando a 3400 rpm, llevando a volumen final de 150 - 200 μ l y tiempo variable, según cada muestra. Con este procedimiento se logra un rango de concentración de 40 - 60X en un tiempo que oscila entre 30 y 40 minutos. Finalmente, es de remarcar la importancia que tienen las especificaciones técnicas de la centrifuga, ya que la fuerza g aplicada dependerá del tipo de rotor (fijo o basculante), de su diámetro, de la velocidad. Ello significa que cada laboratorio deberá evaluar las condiciones del ensayo y definir sus propios requisitos a los efectos de lograr la estandarización del procedimiento.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la valiosa colaboración de la bioquímica Fabiana Vommaro, Jefa del laboratorio de Química Clínica y Orinas y a la Sra. Patricia Minguillon, técnica del laboratorio de Química Clínica y Orinas, quienes con su trabajo han contribuido a recolectar todo el material empleado en el presente estudio.

Asimismo, se agradece a la empresa Sartorius Argentina S.A. por el aporte de los concentradores urinarios.

Referencias bibliográficas

1. Ehrlich JH, Wurster U. Differentiation of proteinurias with electrophoresis. *Pediatr Nephrol.* 1991; 5(4):376-8.
2. Winter, W.E. Urine Protein Electrophoresis. In: Harris, N.S. & Winter, W.E. editors. *Multiple Myeloma and Related Serum Protein Disorders: An Electrophoretic Guide.* 1st ed. New York: Demos Medical Publishing; 2012.p. 83 – 115.
3. Crispiani, I. Proteinuria en discrasias de células plasmáticas. *ByPC* 2015; 79(1):37-40.
4. International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus Recommendations for Standard Investigative Workup: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, 2011; 117(18), 4701-5.
5. Bovone, NS. Desde las Guías de Práctica Clínica al Laboratorio: resumen de los tópicos de laboratorio más relevantes en los documentos de consenso sobre diagnóstico y seguimiento del paciente renal crónico. *ByPC* 2015; 79(1):21-25.
6. Salihu S, Tosheska K, Aluloska N, Gucev Z, Cekovska S, Tasic V. The Spectrum of Kidney Diseases in Children Associated with Low Molecular Weight Proteinuria. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2018; 6(5):814-819.

ARTÍCULO ORIGINAL

Niveles séricos de metaloproteinasa-3 de matriz extracelular en pacientes con lupus eritematoso sistémico: comparación con marcadores tradicionales

Serum levels of extracellular matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic lupus erythematosus: comparison with traditional markers.

Ramos, Silvia Graciela^{1*}; Ingenito, Fernanda Beatriz¹; Lessa, Carmen Flora¹; Carballo, Orlando Gabriel¹.

¹Laboratorio de inmunología. Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad. Hospital Carlos G. Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Ramos, Silvia Graciela. Laboratorio de inmunología. Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad. Hospital Carlos G. Durand. Juan B. Ambrosetti 920, C.P. 1406, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; sgramos58@hotmail.com

Resumen Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que presenta diversas manifestaciones clínicas. Existe un interés creciente en la exploración de nuevos biomarcadores para utilizarlos como indicadores de actividad de la enfermedad y/o predecir los brotes de la enfermedad. Las investigaciones sobre metaloproteinasas en LES no son consistentes y a veces se contradicen. Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el nivel sérico de metaloproteinasa-3 (MMP-3) en pacientes con LES y su relación con la actividad clínica de la enfermedad y otros biomarcadores de actividad utilizados en la práctica diaria. Materiales y Métodos: Se estudiaron 47 pacientes con LES. La actividad de la enfermedad individual se cuantificó utilizando la puntuación del índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI). Se incluyeron veinticinco voluntarios sanos como controles. Resultados: Los niveles séricos de MMP-3 en los pacientes con LES fueron significativamente más altos que los de los controles (120 ± 75 ng/ml frente a $13,5 \pm 6,5$ ng/ml p 0,001); con una correlación positiva ($R = 0,778$) entre los niveles séricos de la MMP-3 y la puntuación SLEDAI y CIC-C3b ($R = 0,486$). Conclusiones: La correlación entre los niveles séricos de MMP-3 y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES sugieren que las MMP-3 pueden estar involucrada en el proceso inflamatorio del LES.

Palabras clave: MMP-3, LES, biomarcadores, enfermedad autoinmune.

Abstract Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease, which exhibits various clinical manifestations. There is growing interest in the exploration of new biomarkers for use as surrogate markers of disease activity and/or to predict flares of the disease. Research on metalloproteinases in SLE is inconsistent and sometimes contradictory. Objectives: The aim of this study was to define the serum level of metalloproteinase-3 (MMP-3) in patients with SLE and its relationship with the clinical activity of the disease and other biomarkers of activity used in daily practice. Materials and methods: Forty-seven SLE patients were recruited. Individual disease activity was quantified using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Twenty-five healthy volunteers were included as controls. Results: The serum levels of MMP-3 in the patients with SLE were significantly higher than those of the controls (120 ± 75 ng/ml vs 13.5 ± 6.5 ng/ml p 0.001), with a positive correlation ($R = 0.778$) between serum levels of MMP-3 and the SLEDAI and CIC-C3b ($R = 0.486$). Conclusions: The correlation between serum MMP-3 levels and disease activity in SLE patients suggests that MMP-3 may be involved in the inflammatory process of SLE.

Key words: MMP-3, SLE, biomarkers, autoimmune disease.

Introducción.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a múltiples órganos. Una interacción compleja de la genética, el medio ambiente y las hormonas conduce a la desregulación inmunológica y la ruptura de la tolerancia a los autoantígenos, lo que resulta en la producción de autoanticuerpos, inflamación y destrucción de los tejidos¹. Aunque la etiología del LES no se comprende completamente, se conoce que la producción de un amplio espectro de autoanticuerpos contra antígenos nucleares, citoplasmáticos y de superficie celular, y diferentes alteraciones de las funciones de las células B y T contribuyen con su patogénesis.^{1,2} Se demostró que las citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- α e IL-1, desempeñan un papel importante en la patogenia del LES, tanto en la enfermedad humana³ como en modelos murinos.⁴⁻⁶ Estas citocinas inducen directamente la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) en varios tipos de células, incluidos los fibroblastos sinoviales reumatoides⁷ y los monocitos.⁸ En consecuencia, las MMP también podrían desempeñar un papel en la patogenia del LES.

Las MMP comprenden múltiples proteasas dependientes de zinc con una amplia gama de interacciones con componentes de la matriz extracelular (MEC), citocinas, receptores y factores de motilidad celular.⁹ Se han identificado muchas MMP humanas. Sobre la base de su función y estructura, se pueden subdividir en cinco grupos: (a) estromelinas-1 y estromelinas-2 (MMP-3 y MMP-10); (b) gelatinasas A y B (MMP-2 y MMP-9); (c) colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13); (d) MMP "clásicas" que comprenden un subgrupo heterogéneo que contiene matrilisina (MMP-7), enamelisina (MMP-20), metaloelastasa de macrófagos (MMP-12 y MMP-19); y (e) MMP de tipo membrana y estromelina-3, MMP-11.¹⁰

MMP-3 degrada varias proteínas de la MEC, incluida la fibronectina; elastina; laminina; colágenos de los tipos III, IV, IX y X; y proteoglicanos de cartílago [10]. MMP-3 también participa en la activación de otras numerosas MMP, incluidas MMP-1, MMP-7 y MMP-9. Por tanto, MMP-3 se considera un activador de MMP ascendente.¹¹

Las MMP se sintetizan como precursores latentes de tipo zimógeno y se convierten posteriormente en una forma activa.¹²⁻¹⁴ La participación de las MMP en enfermedades autoinmunes se demostró en la esclerosis múltiple¹⁵, la encefalomiелitis autoinmune experimental¹⁶, la artritis

reumatoide¹⁷, el síndrome de Guillain-Barré¹⁸, el penfigoide ampolloso experimental¹⁹ y la neuritis autoinmune experimental.²⁰ En pacientes con nefritis lúpica, se informó que los niveles plasmáticos de MMP-3^{21,22} eran significativamente más altos que los de los controles sanos.

Se ha discutido si los marcadores biológicos serológicos tradicionales, como los niveles de complemento y los anticuerpos anti-dsDNA, son buenos predictores de brotes inminentes de la enfermedad o indicadores confiables de la actividad de la enfermedad, especialmente para la enfermedad renal. La falta de biomarcadores completamente útiles para el LES impide la evaluación de la respuesta al tratamiento y dificulta la evaluación de la actividad de la enfermedad.

En consecuencia, existe un interés creciente en la exploración de nuevos biomarcadores con el objeto de evaluar la actividad y/o para predecir los brotes de la enfermedad.²³ La detección temprana del daño renal puede mejorar el resultado clínico y disminuir el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal.²⁴ Por lo tanto, un biomarcador no invasivo, reproducible y fácilmente disponible para predecir el inicio de la nefritis y evaluar la actividad y la respuesta al tratamiento sería útil para un manejo efectivo.²⁵

Las investigaciones sobre MMP en LES no son consistentes y a veces se contradicen. Hay estudios limitados sobre MMP-3 en pacientes con LES. El objetivo de este estudio fue evaluar el nivel sérico de MMP-3 en pacientes con LES y su relación con la actividad clínica de la enfermedad y otros biomarcadores de actividad utilizados en la práctica diaria.

Materiales y Métodos

Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki (2013) y fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Los detalles del estudio se explicaron a todos los pacientes y controles y cada participante firmó el consentimiento por escrito antes del comienzo del estudio.

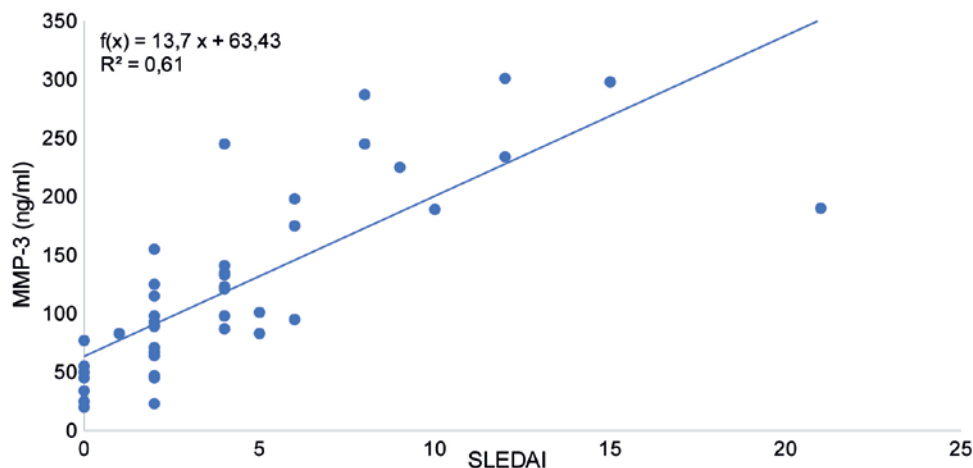
Los pacientes fueron evaluados mediante a una historia clínica completa, un examen clínico minucioso e investigaciones de laboratorio de rutina, incluido el perfil inmunológico, además de la evaluación de MMP-3 en suero.

Se obtuvieron muestras de suero a partir de 5 ml de sangre total y se almacenaron a -80 °C hasta el momento de la prueba. Las concentraciones séricas de MMP-3 [ng/ml] se determinaron mediante determinación inmunoenzimática directa de MMP-3 (metaloproteinasa de matriz-3) en suero

Tabla I. Comparación de pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles con respecto a la concentración de metaloproteinasa 3 de la matriz sérica.

	Pacientes LES (n=47) Media \pm SD (ng/ml)	Controles (n=25) Media \pm SD (ng/ml)	p
MMP-3	120 \pm 75	13,5 \pm 6,5	p<0,001

► El valor de p se considera significativo si <0,05.

Figura 1. Regresión lineal entre MMP-3 y SLEDAI en pacientes con LES (N=47).

o plasma humanos (ELISA; *DiaMetra, Italia*).

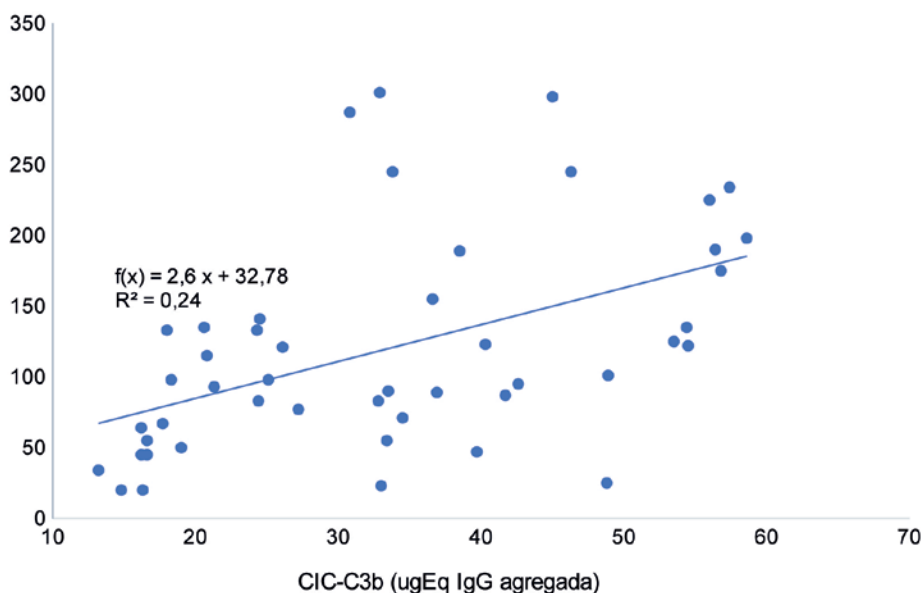
Se estudiaron los siguientes biomarcadores tradicionales para evaluar la correlación con MMP3: anticuerpos anti-DNA de doble cadena [anti-dsDNA] por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando como sustrato *Crithidia luciliae* (*Biosystems SA*), anticuerpos anti-dsDNA de alta avidéz [*INOVA Diagnostics, QUANTA Lite® HA dsDNA*], C3: componente 3 del complemento por inmunoturbidimetría [*SPAPLUS Binding Site*], C4: componente 4 del complemento por inmunoturbidimetría [*SPAPLUS The Binding Site*],

Anti-C1q: anticuerpos anti-componente 1 q del complemento por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*INOVA Diagnostics, QUANTA Lite® anti-C1q*], C1q RID: componente del complemento 1 q por inmunodifusión radial [*The Binding Site*], ELISA CIC-C1q: Inmunocomplejos circulantes-componente del complemento 1 q mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*DiaMetra, Italia*], ELISA CIC-C3b: Inmunocomplejos circulantes-componente del complemento 3 b por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*DiaMetra, Italia*].

Tabla II. Correlación entre MMP-3 en suero y diferentes biomarcadores en pacientes con LES (n = 47).

	MMP-3	P
SLEDAI	R= 0,778	p<0,001
a-dsDNA IFI	R= 0,178	p>0,05
a-dsDNA HA ELISA	R= 0,382	p>0,05
a-dsDNA ELISA	R= 0,426	p>0,05
a-Nucleosome ELISA	R= 0,436	p>0,05
C3	R= -0,195	p>0,05
C4	R= 0,268	p>0,05
Anti-C1q ELISA	R= 0,238	p>0,05
C1q RID	R= -0,1412	p>0,05
CIC-C1q ELISA	R= 0,185	p>0,05
CIC-C3b ELISA	R= 0,485	p<0,05

► El valor de p se considera significativo si <0,05. a-dsDNA IFI, anti-DNA de doble cadena por inmunofluorescencia indirecta; HA ELISA, alta avidéz ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; C3 y C4, complemento 3 y 4 por inmunoturbidimetría; Anti-C1q ELISA, anti-complemento 1 q por enzima inmunoabsorbente ensayo; C1q RID, complemento 1 q por inmunodifusión radial; CIC-C1q ELISA, complejos inmunes circulantes-complemento 1 q por enzima inmunoabsorbente ensayo; CIC-C3b por ELISA, complejos inmunes circulantes-complemento 3 b por enzima inmunoabsorbente ensayo.

Figura 2. Regresión lineal entre MMP-3 y CIC-C3b en pacientes con LES (N = 47).

Análisis estadístico

Los datos se registraron y resumieron utilizando la media y la desviación estándar. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se estudiaron un total de 47 pacientes con LES (44 mujeres, tres hombres; edad media $36,3 \pm 9,3$ años) diagnosticados según los criterios revisados para LES²⁶ de la *American College of Rheumatology* (ACR). La actividad de la enfermedad individual se cuantificó mediante la puntuación del índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI).²⁷ Se incluyeron como controles veinticinco voluntarios sanos (20 mujeres, cinco hombres; edad media $35,1 \pm 10,2$ años).

Los niveles séricos de MMP-3 en los pacientes con LES fueron significativamente más altos que los valores de los controles normales (Tabla I).

MMP-3 en suero presentó una concordancia significativa con SLEDAI ($R^2 = 0,6059$) (Figura 1), así como con CIC-C3b ($R^2 = 0,2362$) (Figura 2), pero no se detectó correlación con los otros biomarcadores tradicionales estudiados (Tabla II).

Discusión

Los resultados de sobreexpresión de MMP-3 en los pacientes con LES estudiados en nuestra institución coinciden con algunos estudios previos.^{22,23,25,28-30} Estos resultados podrían llamar la atención sobre el posible papel de MMP-3 en la patogénesis del LES y su posible uso como marcador de la actividad de la enfermedad. En otro estudio, se encontraron niveles elevados de MMP-3 en suero en pa-

cientes con LES, pero los autores no pudieron correlacionar este hallazgo con el SLEDAI.²²

En los pacientes con LES de nuestra cohorte, el nivel de MMP-3 en suero se correlacionó positivamente con la actividad de la enfermedad evaluada por la puntuación SLEDAI. Esto está en concordancia con los datos obtenidos por otros autores.^{25,27} Esta similitud, entre diferentes estudios, refuerza la validez del uso de MMP-3 sérico como marcador de actividad en pacientes con LES.

El estudio también demostró una correlación positiva entre MMP-3 y CIC-C3b. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por un grupo de investigadores^{31,32}, que demuestran que los CIC detectados por el ensayo de unión a C3b se correlacionó de manera muy significativa ($p < 0,001$) con la actividad de la enfermedad, así como con algunos parámetros bioquímicos como anticuerpos anti-dsDNA, CH50 y C3.

En nuestra cohorte no obtuvimos una correlación significativa entre la MMP-3 y los parámetros de laboratorio a-dsDNA IFI, a-dsDNA HA, a-dsDNA ELISA, a-Nucleosoma, C3, C4, Anti-C1q, C1q, CIC-C1q. Esto fue consistente con un estudio que no encontró una correlación significativa entre el nivel de MMP-3 y anti-dsDNA, C3 y C4.²⁵ Sin embargo, dos estudios realizados posteriormente^{27,28} informaron que la MMP-3 sérica se correlacionó negativamente con el nivel de C3.

Las señales extracelulares, incluidas las citocinas, los factores de crecimiento y el contacto directo entre células, pueden estimular de forma transitoria la síntesis de MMP.²⁹ MMP-3 puede degradar muchos componentes de la matriz extracelular y activar otros pro-MMP, incluidos pro-MMP-1 y pro-MMP-9. La degradación de la matriz de la pared vascular puede estar involucrada en la patogenia del LES produciendo vasculitis, nefropatía y lupus neuropsiquiátrico.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se evaluó un número reducido de pacientes, por lo que se necesitan más estudios con un tamaño de muestra mayor para confirmar estos resultados preliminares, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución. Aunque la correlación de la MMP-3 y la actividad del lupus requiere una verificación adicional, todavía es tentador especular que la MMP-3 elevada en el diagnóstico inicial de LES puede requerir un seguimiento más cercano.

Nuestro conocimiento sobre el papel que juegan las MMP en el contexto de la nefritis lúpica sigue siendo escaso y no concluyente. Se están realizando estudios en cepas murinas propensas a lupus y se espera que arrojen luz sobre esto. La evidencia de que las MMP podrían estar involucradas en la regulación de la apoptosis proporciona una razón más para examinar más de cerca cuál es la actividad de las MMP, se cree que las alteraciones en la eliminación de material apoptótico se encuentran entre los elementos centrales en el desarrollo del lupus.^{33,34} Además, al formar parte de la respuesta mediada por los receptores de tipo Toll a señales de peligro como los *detritus* necróticos de cromatina, el aumento de la actividad de las MMP podría ser un factor importante para iniciar las manifestaciones de daño en órganos terminales por una respuesta autoinmune.

La identificación de las vías de señalización que participan en la inducción de las alteraciones observadas en la expresión de MMP podría contribuir a la comprensión del inicio del daño renal en la nefritis lúpica. Con suerte, esto podría allanar el camino hacia estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir el desarrollo de glomerulonefritis e insuficiencia renal en pacientes con lupus.

En resumen, a pesar de la correlación entre los niveles séricos de MMP-3 y la actividad de la enfermedad, los niveles más altos de MMP-3 en pacientes con LES sugieren que la MMP-3 podría estar involucrada en el proceso inflamatorio del LES y por lo tanto podría ser en el futuro un biomarcador promisorio de LES.

Referencias bibliográficas

- Wallace DJ, Hahn BH. eds. Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1993:69-76.
- Winchester RJ. Systemic lupus erythematosus pathogenesis. In: Koopman WJ. eds. Arthritis and Allied Conditions. Birmingham Alabama: William and Wilkins, 1996: 1361-91.
- Dean GS, Tyrrell-Price J, Crawley E et al. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:243-51.
- Segal R, Bermas BL, Dayan M et al. Kinetics of cytokine production in experimental systemic lupus erythematosus: involvement of T helper cell 1/T helper cell 2-type cytokines in disease. *J Immunol* 1997; 158:3009-16.
- Theofilopoulos AN, Lawson BR. Tumor necrosis factor and other cytokines in murine lupus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl.):149-55.
- Eilat E, Dayan M, Zinger H et al. The mechanism by which a peptide based on the complementarity determining region-1 of a pathogenic anti-DNA autoantibody ameliorates experimental SLE. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:1148-53.
- MacNaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rheumatoid synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J Biol Chem* 1990; 265(28):P17238-45.
- Zhang Y, McCluskey K, Fujii K, Wahl LM. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF- α , granulocyte-macrophage CSF, and IL-1 β through prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 1998; 161(6): 3071-6.
- Fredrik R, Geir H, Nils E. Gilhus: serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology. *Eur Neurol* 2012; 67:121-28
- Malemud CJ. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 148:305-325.
- DeLeon-Pennell KY, Meschiarì CA, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 147:75-100
- Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenases: A key enzyme in collagen turnover. *Biochem. Cell. Biol.* 1996; 74, 759-775.
- Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol.* 1996;156, 1-4.
- Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution and diversification. *FASEB. J.* 1998;12,1075-1095.
- Ozenci V, Rinaldi L, Teleshova N, Matusевич D, Kivisak P, Kouwenhoven M et al. Metalloproteinases and their tissue inhibitors in multiple sclerosis. *J. Autoimmun.* 1999; 12(4), 297-303.
- Gijbels K, Galardy RE, Steinman L. Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis with a hydroxamate inhibitor of matrix metalloproteinases. *J. Clin. Invest.* 1994; 94(6), 2177-2189.
- Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, Keysser C, Keysser M, Gromnica-Ihle E et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 [TIMP-1], and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *J. Rheumatol.* 1999;26, 251-258.
- Creange A, Sharshar T, Planchenault T, Christov C, Poron F, Raphael JC et al. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1999; 53:1683-1691.
- Liu Z, Shipley JM, Vu TH, Zhou X, Diaz LA, Werb Z et al. Gelatinase B-deficient mice are resistant to experimental bullous Pemphigoid. *J. Exp. Med.* 1998;188, 475-482.
- Hughes PM, Wells GMA, Clements JM, Gearing AJ, Redford EJ, Davies M et al. Matrix metalloproteinase expression during experimental neuritis. *Brain* 1998;121, 481-494.
- Ichikawa, Y., Yamada, C., Horiki, T., Hoshina, Y., and Uchiyama, M., Serum matrix metalloproteinase-3 and fibrin degradation product levels correlate with clinical disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1998; 16, 533-540.
- Zucker S, Increased serum stromelysin-1 levels in systemic lupus erythematosus: Lack of correlation with disease activity. *J. Rheumatol.* 1999;26, 78-80.
- Závada J, Uher M, Svobodová R, Olejárová M, Hušáková M, Ciferská H et al. Serum tenascin-C discriminates patients with active SLE from inactive patients and healthy controls and predicts the need to escalate immunosuppressive therapy. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:341.
- Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5):435-9.
- Kim KJ, Kim JY, Baek IW, Kim WU, and Cho CS. Elevated Serum Levels of Syndecan1 Are Associated with Renal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *JRheumatol* 2015; 42 (2), 202-9.
- Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78:1151-59 y *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71:1400-12.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity Index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.

28. Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T, Nakiri Y, Amano E, Tokano Y, Morimoto S, Takasaki Y. Elevated serum level of circulating syndecan-1 [CD138] in active systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2011; 44:357-62.
29. Fajardo-Robledo NS, Díaz-Rizo V, Rocha-Muñoz A, Muñoz-Valle J, Gonzalez-Lopez L and Gamez-Nava J. Serum levels of syndecan-1 and organ involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2): 831-2.
30. Baek IW, Kim KJ, Kim JY, Park SJ, Yoon C, Kim WU, Cho CS. Serum Level of Syndecan-1 Is Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 613
31. Sekita K, Doi T, Muso Eri T, Yoshida H, Kanatsu K, Hamashima Y. Correlation of C3b fixing circulating immune complexes with disease activity and clinical parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. exp. Immunol.* 1984; 55, 487-494.
32. Mannello F, Tonti GA, Bagnara GP, Papa S. Role and function of matrix metalloproteinases in the differentiation and biological characterization of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; 24:475-81.
33. Gaipl US, Voll RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M: Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005, 4: 189-194.
34. Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, Gaipl U, Kalden JR: Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis.* 2000, 5: 443-449.

Declaración de financiación

No se recibió financiación específica de ningún organismo del sector público, comercial o sin ánimo de lucro para llevar a cabo el trabajo descrito en este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONSENSO RENAL

Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica.

Documento multidisciplinario de consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas

*Evaluation of the renal function for the detection and monitoring of chronic kidney disease.**Multidisciplinary consensus document 2021. Special attention to specific clinical situations.*

Inserra, Felipe^{1*}; Torres, María Lía^{2*}; Alles, Alberto¹; Bonelli, Carlos^{1,3}; Ceci, Romina²; Corradino, Claudio^{1,3}; Echegoyen, Cecilia²; Fraga, Adriana¹; Gilbert, Tomas¹; Girardi, Raúl²; Greloni, Gustavo¹; Lujan, Pablo²; Luxardo, Rosario¹; Pennacchiotti, Graciela⁴; Villagra, Alberto⁵

¹Comité de Salud Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología¹Fundación Bioquímica Argentina³Grupo de Trabajo de Nefrogeriatria de la Sociedad Argentina de Nefrología⁴Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina⁵Asociación Bioquímica Argentina

*Dr. Inserra, Felipe y Dra. Torres, María Lía: coordinadores del documento.

Contacto: Dr. Inserra Felipe. Universidad Maimónides. Hidalgo 775, CP1405, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; felipe.inserra@gmail.com. Aires, Argentina; rosana.a.raimondi@gmail.com.

Resumen El filtrado glomerular (FG) se considera el mejor índice para evaluar la función renal en la práctica clínica. Recientemente, la utilización de ecuaciones que estiman el FG, en distintas poblaciones, a partir de los niveles séricos de algunos biomarcadores ha ganado popularidad. Sin embargo, no todas las fórmulas han sido validadas en los diversos escenarios clínicos probables. Las sociedades participantes: Sociedad Argentina de Nefrología, Asociación Bioquímica Argentina, Fundación Bioquímica Argentina y Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina, integradas por nefrólogos y bioquímicos, realizaron un consenso actualizado sobre la utilización del FG, como herramienta de detección de la enfermedad renal crónica (ERC) en Argentina. Se analizó la bibliografía existente y, teniendo en cuenta aspectos de nuestra realidad sanitaria, se establecieron sugerencias para su utilización. Se actualizaron las indicaciones del uso del FG medido. En sucesivos capítulos se puso foco a distintos estados del FG en diversas poblaciones y situaciones. En los estados de reducción del FG, se mencionaron tanto los fisiológicos propios del envejecimiento, como los determinados por situaciones patológicas, por ejemplo, el observado en la ERC avanzada o el determinado en aquellos pacientes que recibieron un trasplante renal. Se revisaron, por otro lado, las situaciones de incremento del FG como las observadas en el embarazo o en la obesidad. Se refirieron, asimismo, las limitaciones de la estimación del FG, se reconoció su valor en situaciones de la práctica clínica habitual, o en contextos epidemiológicos definidos y se sugirieron las ecuaciones más adecuadas para su utilización en cada caso.

The glomerular filtration rate (GFR) is considered the best index to assess the renal function in clinical practice. Recently, the use of equations to estimate GFR in different populations, based on the serum levels of some biomarkers, has gained popularity. However, not all the equations have been validated in the various likely clinical scenarios. Thus, the participating societies, i.e. the Argentine Society of Nephrology, the Argentine Association of Biochemistry, the Argentine Foundation of Biochemistry, and the Unified Confederation of Biochemistry of Argentina, composed of nephrologists and biochemists, have established an updated consensus on the use of the GFR as a tool for the detection of chronic kidney disease (CKD) in Argentina. The consensus was established based on the analysis of the existing literature and taking into account aspects of the health situation in Argentina. Suggestions for the use of the GFR were made, and the indications for its use were updated. The successive chapters of the consensus consider different values of the GFR in different populations and situations. The different situations considered and reviewed include cases of a decrease in the GFR, such as the physiological one related to aging and that related to pathological situations, as observed in advanced CKD or in patients who have received a kidney transplant, as well as cases of an increase in the GRF, such as that observed in pregnancy or obesity. The consensus also mentions the advantages and limitations of the estimation of the GFR in situations of usual clinical practice or in defined epidemiological contexts, and the most appropriate equations for its use in each case.

Índice

Fundamentos para contar con un documento de consenso actualizado sobre la utilización del filtrado glomerular como herramienta de detección de la enfermedad renal crónica en Argentina.	
Listado de abreviaturas y acrónimos.....	Pg.58

Introducción

1. El laboratorio en la evaluación del filtrado glomerular.....	Pg.61
2. Actualización sobre las indicaciones del filtrado glomerular medido.....	Pg.63

Estados de reducción habitual del filtrado glomerular

3. Senescencia. Estimación del filtrado glomerular en el adulto mayor.....	Pg.66
--	-------

Enfermedad Renal

4. La evaluación del filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica avanzada. Estadios ERC 4 y 5E.....	Pg.73
5. Evaluación del filtrado glomerular en el trasplante.....	Pg.74

Estados de incremento habitual del filtrado glomerular

6. Embarazo. Evaluación del filtrado glomerular en el embarazo.....	Pg.77
7. Obesidad. Evaluación del filtrado glomerular en la obesidad.....	Pg.79
8. Consideraciones finales.....	Pg.81

Fundamentos para contar con un documento de consenso actualizado sobre la utilización del filtrado glomerular, como herramienta de detección de la enfermedad renal crónica en Argentina

¿Cuál es la razón de elaborar, en nuestro país, un documento propio para la evaluación de la función renal, considerando la abundante bibliografía existente?

Como se ha expresado reiteradamente hace varios años, la enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con mayor mortalidad en todas las poblaciones estudiadas. La evaluación de la función renal (FR) constituye un pilar fundamental para su detección, para lo cual se han incorporado distintas estrategias e instrumentos en las últimas décadas.

El filtrado glomerular (FG) se considera el mejor índice general de FR, en salud y enfermedad, y aunque el verdadero FG no se puede conocer con certeza, puede evaluarse a partir de mediciones de aclaramiento plasmático de marcadores endógenos o exógenos (empleando o no la recolección de orina), tasa de filtrado glomerular medido (TFGm), o estimarse a partir de niveles séricos de marcadores de filtración endógenos, tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe).

Por otro lado, el hecho de requerir de variables bioquímicas para medir o estimar el FG, y de la existencia de diferentes metodologías para determinar la concentración de estos biomarcadores, lleva implícita la necesidad de estandarizar estas prácticas para que esa valoración del FG, sea adecuada. Algunos autores han criticado la utilización de moléculas como la creatinina en sangre (Cr_p), o aun la Cistatina C (Cis C) para estimar el FG, sin embargo conocer su valor, ha representado para médicos generalistas y de especialidades afines a la nefrología la posibilidad de identificar a una población con muy elevado riesgo de padecer eventos cardiovasculares (ECV), que años atrás no se consideraba.

La detección de ERC por caída del FG o presencia de pro-

teinuria persistente, por tratarse de alteraciones asintomáticas, se hace difícil en todo el mundo. Por ello, la búsqueda sistemática de alteraciones en estos dos parámetros en poblaciones de riesgo, es la principal estrategia para encontrar enfermedad renal en estadios tempranos, a fin de que pueda, de esta manera, ser identificada y tratada adecuadamente para frenar o entretener su progresión.

En nuestro país, tenemos inconvenientes adicionales, con la búsqueda de la ERC temprana mediante la TFGe, por:

- la persistencia en solicitar urea en lugar de Cr_p para los exámenes pre-ocupacionales, pre-quirúrgicos o en los controles de salud periódicos,
- la falta de políticas nacionales con respecto a la obligatoriedad del informe de la TFGe cada vez que se solicita Cr_p ,
- la falta de uso de Cr_p estandarizada, en la mayoría de los laboratorios, lo que dificulta aplicar fórmulas más adecuadas para buscar estadios tempranos o iniciales de la pérdida de FR (CKD-EPI o MDRD-IDMS, ya que requieren de esta metodología para su cálculo).

En ese sentido es que nefrólogos y bioquímicos se han unido nuevamente para la elaboración de este documento dirigido a la práctica clínica habitual. En él, se discutirán las distintas herramientas propuestas para la evaluación de la FR, en los diferentes escenarios clínicos en que los pacientes adultos, con o sin enfermedad renal, pueden verse involucrados.

Luego de la introducción, donde se recorre la actividad anterior de este grupo de trabajo en la materia, se desarrollarán los aspectos que influyen en el producto final (informe) que el bioquímico entrega como resultado del proceso de elaboración de análisis clínicos vinculados a la valoración del FG. Seguidamente, se discutirá la evaluación de la FR a través del método más utilizado en la práctica clínica cuando se requiere medir el FG, el *clearance* de creatinina (CCr) con re-

colección de orina de 24 h y también se analizarán aspectos relevantes sobre TFGm con marcadores exógenos. A partir de esos considerandos, se ingresará a los capítulos en donde se analizará la estimación del FG, en diferentes situaciones clínicas, lo cual implica ventajas prácticas y, en algunas ocasiones, limitaciones, que deben reconocerse. Estos escenarios no siempre están vinculados con patologías, ya que las modificaciones del FG pueden producirse por fluctuaciones en más o en menos y, en ambas circunstancias, no constituir necesariamente un estado de enfermedad.

En los Anexos de cada tema desarrollado se hace referencia a puntos específicos de mayor interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Listado de abreviaturas y acrónimos

AA: Arteriola aferente glomerular
 BIS 1: *Berlin Initiative Study 1*.
 BIS 2: *Berlin Initiative Study 2*
 CCr: *Clearance* o depuración de creatinina
 CCre: *Clearance* de creatinina estimado
 CG: Cockcroft-Gault
 CIn: *Clearance* o *deuration* de inulina
 CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
 CKiD: *Chronic Kidney Disease in children*, Ecuación de Schwartz
 Cis C: Cistatina C
 Cr_p: Creatinina plasmática
 CV: Cardiovascular
 DM: Diabetes Mellitus
 ECV: Eventos cardiovasculares
 ER: Enfermedad renal
 ERC: Enfermedad renal crónica.
 ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
 ET: Error total
 FDA: Food and Drug Administration.
 FG: Filtrado glomerular.
 FGm: Filtrado glomerular medido
 Fórmula HUGe: Fórmula de estimación por hematocrito, urea y género.
 FPR: Flujo plasmático renal
 FR: Función renal
 IMC: Índice de masa corporal
 HFG: Hiperfiltración glomerular
 HPLC: Cromatografía Líquida de alta performance
 HTA: Hipertensión arterial
 IDMS: Espectrometría de masa con dilución isotópica
 IRC: Insuficiencia renal crónica
 KDIGO: *Kidney Disease. Improving Global Outcomes*
 MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease* de cuatro términos
 MDRD-IDMS: *Modification of Diet in Renal Disease*, con creatinina estandarizada
 MM: Masa muscular
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 ORG: Glomerulopatía relacionada con la obesidad
 PE: Pre-eclampsia
 SC: Área de superficie corporal
 TFG: Tasa de filtrado glomerular
 TFGe: Filtrado glomerular estimado
 TFGm: Filtrado glomerular medido
 [U_C] x V: Excreción urinaria de creatinina: concentración de creatinina en orina por el volumen de orina
 24 hrUCr: Excreción de creatinina en 24 horas

INTRODUCCIÓN

Un hecho importante que queremos remarcar en este documento es que estudiar la funcionalidad de los riñones implica un concepto mucho más amplio que estudiar el FG. La sola medición de la capacidad de filtrar, por más precisa que sea, es simplemente conocer una sola de las variadas funciones vitales que tienen los riñones. Así, por ejemplo, la función del túbulo e intersticio renal, principalmente reabsorptiva y secretoria, es también esencial, y en la mayoría de las situaciones clínicas, mucho mejor predictor de la progresión de la enfermedad renal y de eventos posteriores, que la propia evolución del FG.

Por supuesto, la medición del FG a partir de la Cr_p, y, en los últimos años, su estimación mediante el uso distintas fórmulas, como desarrollaremos más adelante, es la mejor manera, hasta el momento, de valorar funcionalidad renal en la práctica clínica.

Los conceptos vertidos en este documento sobre valoración de la FR, incluyendo su implicancia en la progresión y el pronóstico de la salud renal y cardiovascular, pueden cambiar sustancialmente en el futuro. Nuevos indicadores se evalúan continuamente con la expectativa de mejorar la precisión y salvar algunos de los inconvenientes que tiene el uso de una sustancia endógena como la Cr_p.¹

Hace ya 10 años que, a partir de una iniciativa conjunta entre bioquímicos y nefrólogos, dentro del marco orgánico otorgado por las Sociedades Científicas nacionales que nos albergan [Sociedad Argentina de Nefrología, Fundación Bioquímica Argentina, Asociación Bioquímica Argentina y Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina], se elaboró el documento denominado “*Detección de Enfermedad Renal Crónica. Documento Multidisciplinario*”, que fue publicado en las revistas de sendas entidades^{2,3}. Durante ese trabajo, también acordamos que ese documento se elaboraba en el contexto de la búsqueda temprana de la enfermedad renal crónica y que para completar de manera adecuada la estrategia de búsqueda, era necesario evaluar al mismo tiempo la pérdida de proteínas por el riñón, para lo cual nos comprometimos a elaborar otro documento de consenso específico sobre ello, que concretamos tres años después⁴.

El documento sobre evaluación de la FR hacía referencia a que la ERC había sido recientemente reconocida como un serio problema de salud pública y que se estimaba que alrededor de 2 millones de personas en el mundo requerían sustitución de la función renal^{5,6}. La problemática ha crecido notoriamente en esta década, y, en la actualidad, la cantidad de pacientes que requieren diálisis en el mundo supera los 3,4 millones⁷, mientras que el número de pacientes renales trasplantados está llegando a los 70000 por año. Si miramos los datos de nuestro país, se puede observar la misma tendencia, siguiendo la información del Registro Argentino que lleva adelante el INCUCAI. En el año 2010, había unos 25000 pacientes en diálisis, y los últimos datos oficiales de fines de 2018 alcanzaban a 30000, mientras que la cantidad de trasplantados supera los 1450 pacientes por año⁸. De todas

maneras, estos datos solo abarcan a pacientes en el estadio más avanzado de la enfermedad y que requieren sustitución de la función renal. Hemos hecho referencia a, que el número real de pacientes que se encuentran en distintos estadios de la ERC, usualmente asintomáticos y no diagnosticados, es mucho mayor. De esta manera usamos durante muchos años cifras de otros países o aproximaciones para estimarlos, repitiendo que ese porcentaje podría estar alrededor del 10 % de la población adulta. Finalmente, en marzo de 2020 se hicieron públicos los resultados de la *Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*, y como parte de esta conocimos la prevalencia de ERC medida en nuestro país. Los datos obtenidos con una metodología adecuada muestran que, en población adulta, la misma alcanza al 12,7%. Este porcentaje incluyó: a) un 3,3 % de pacientes con una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² y una relación albúmina/creatina urinaria (como valoración de la pérdida proteica por orina) > 30 mg/g), o sea, pacientes con ERC estadios 1-2; b) un 9,5 % de pacientes con ERC en estadios 3-5, o sea, con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m²⁹. Estos últimos pacientes son aquellos que estaremos buscando y para encontrarlos y diagnosticarlos debemos usar la mejor herramienta disponible.

Los objetivos generales que nos propusimos hace 10 años fueron esencialmente:

- a) instalar el tema de la búsqueda y diagnóstico a tiempo de la enfermedad renal, tanto en el ámbito médico (especialmente de la atención primaria) como también en el bioquímico (en los laboratorios de análisis clínicos públicos y privados);
- b) acordar que la mejor herramienta disponible en ese momento para valorar la función del riñón era la TFGe, mediante una fórmula a partir de la medición de la Cr_p;
- c) decidir que la mejor fórmula para usar en nuestro país, en aquel momento, por cuestiones esencialmente técnicas, era la fórmula MDRD-4, o MDRD-IDMS;
- d) promover y favorecer la difusión de las fórmulas de estimación en los ámbitos profesionales y eventos científicos;
- e) finalmente, lograr mejoras en la manera de medir los niveles de Cr_p en los laboratorios, tendiendo a lograr que, en un futuro, la mayoría de los análisis clínicos se hicieran con métodos estandarizados.

Parte de estos objetivos planteados entonces fueron logrados, algunos de ellos a medias, y en otros el resultado fue pobre. El cumplimiento de los objetivos propuestos, desde el punto de vista bioquímico, tanto en laboratorios públicos como privados, puede evaluarse mediante la comparación de las encuestas de los participantes del Subprograma Química Clínica del Programa de Evaluación Externa de la Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina, realizadas en los años 2012 y 2019.

A pesar de las mejoras metodológicas introducidas por la industria en la determinación de Cr_p, el método más utilizado continúa siendo el de Jaffé en su variante cinética no compensada. Poco se ha avanzado en la estandarización de

Cr_p ya que el 60% de los laboratorios desconoce el grado de estandarización del método que utiliza. Sin embargo, se observó en los laboratorios participantes de este programa, una mejora en el desempeño analítico, evidenciada por un incremento en el número de laboratorios que logró un error total (ET) en el mensurando, menor que el ET aceptable.

Si bien, el CCr continúa siendo una medida muy utilizada para evaluar la FR, se observa un aumento (50% vs 30%, comparando la última encuesta con la primera) en el uso de las fórmulas de TFGe, la más empleada es la MDRD-4, recomendada en el consenso anterior. A pesar de que la recomendación a los laboratorios de informar la TFGe cuando se solicite Cr_p tiene una fuerza C, estos continúan con su reticencia a hacerlo.

Otra manera de evaluar los resultados obtenidos respecto de la estrategia y objetivos planteados, es analizar algunos datos de la *Encuesta sobre pautas de conducta de los nefrólogos en su práctica médica habitual en etapa de ERC avanzada o pre-dialítica e ingreso a tratamiento sustitutivo renal*, realizada por el Comité de Salud Renal de la SAN y de la SLANH en los años 2011 con los nefrólogos argentinos, y repetida en 2019 a nivel latinoamericano. Los datos relevantes sobre el uso de fórmulas por parte de los nefrólogos, muestran que, antes de la elaboración de nuestro documento inicial, el uso de las fórmulas era realizado de manera muy selecta en las grandes ciudades. La encuesta de 2011 revela que el 55 % de los nefrólogos usaba MDRD-4 (la recomendada por el documento de consenso) en pacientes en estadios 3 y 4, para evaluar la FR, mientras que cerca de un 40 % seguía usando el CCr. En estadio 5, más del 65 % de los nefrólogos seguía usando Cr_p. La misma encuesta repetida en 2019, mostró que los hábitos prescriptivos de los nefrólogos habían variado positivamente, ya que el 65 % usaba para estadio 3 y 4 las fórmulas, pero ya la mayoría de ellos refería usar la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) en lugar de MDRD-4., mientras que en estadio 5, el 55%, la mayoría de ellos, seguía usando CCr¹⁰.

Durante el transcurso de diez años, han ido apareciendo en la clínica, muchas propuestas de cambios para la evaluación de la FR. Se han desarrollado varias fórmulas nuevas, que emplean Cr_p u otras moléculas endógenas (que se usan solas o asociadas, según la ecuación). También se han formulado ecuaciones específicas según edad o condición clínica, etc. Parte de todo esto, se desarrollará en este documento. Adicionalmente, se han hecho intentos de mejorar la exactitud de la medición del FG, con renovadas metodologías, que pueden ser de utilidad en la clínica, entre ellas, la depuración medida con Iohexol en muestras de sangre desecada, que ha probado su exactitud y superioridad con respecto a cualquiera de las fórmulas usadas¹¹.

Sin embargo, este consenso ha acordado que para nuestro país, continúa siendo la estimación del FG por fórmula, la herramienta más factible de ser utilizada para la mayoría de las situaciones clínicas, y es lo que vamos a actualizar, haciendo hincapié en las condiciones es-

peciales más comunes de la práctica clínica. El Anexo 1 muestra los detalles de las principales fórmulas usadas.

Anexo 1. Ecuaciones clásicas usadas para estimar la TFG.

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Ecuación Cockcroft-Gault (CG)

La ecuación Cockcroft-Gault (CG) estima *Clearance* de creatinina (CCre) $CCre = [140 - \text{edad en años}] * \text{peso en kg} / Cr_p * 72$ [*0,85 si es mujer]. Fue desarrollada a principios de la década del '70, antes del uso de ensayos estandarizados de Cr_p , y no se ha reformulado para valores de creatinina trazables con materiales de referencia actuales. Además, toma en cuenta el concepto de que, a mayor peso, mayor masa muscular, cierto en aquellos tiempos, pero no hoy en día, cuando la obesidad ya se impuso en la población general. Se ha usado tradicionalmente, en particular, para el ajuste de las dosis de drogas y en pacientes internados. En la actualidad, ha entrado en desuso por perder exactitud en poblaciones con Cr_p cercanas a la normalidad, y para algunas poblaciones como los adultos mayores, entre otras, en general se desaconseja su uso¹².

Ecuación MDRD

La ecuación MDRD estima FG:

$$MDRD-4 = 186 * \text{creatinina}^{(-1,154)} * \text{edad}^{(-0,203)} \quad [*0,742, \text{ si es mujer}]$$

$$MDRD-IDMS = 175 * \text{creatinina}^{(-1,154)} * \text{edad}^{(-0,203)} \quad [*0,742, \text{ si es mujer}]$$

La ecuación surgida del estudio *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, que incorpora datos sobre edad, sexo, etnia y Cr_p , ha sido, desde comienzos de este nuevo siglo, la más utilizada tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos. Su desarrollo original se efectuó con datos provenientes de pacientes con ERC y con determinaciones de Cr_p realizadas con el método de Jaffé cinético sin estandarización. Estos aspectos constituyen un factor a considerar, por la característica de la población utilizada en la elaboración y validación de la ecuación, y por la amplia variabilidad entre laboratorios para la medición de la Cr_p , que impacta en la TFGe por MDRD-4¹³.

Esta ecuación se modificó y se adaptó a estimaciones de Cr_p estandarizada con la espectrometría de masa con dilución isotópica (IDMS) o, la MDRD-IDMS, que es igual a MDRD-4, pero en lugar del 186, emplea 175¹⁴. No obstante la generalización en el uso, existen dudas respecto de su validez, cuando es empleada en poblaciones distintas a la que le dio origen, porque se observa una sistemática infraestimación de la TFGe, fundamentalmente para valores normales y altos de FG¹⁵.

La ecuación CKD-EPI

Para etnia blanca:

$$\text{Femenino y } Cr_p \leq 0,7 \text{ TFGe} = 144 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,329} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

$$\text{Femenino y } Cr_p > 0,7 \text{ TFGe} = 144 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-1,209} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p \leq 0,9 \text{ TFGe} = 141 \times (\text{creatinina} / 0,9)^{-0,411} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p > 0,9 \text{ TFGe} = 141 \times (\text{creatinina} / 0,9)^{-1,209} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

Para etnia negra:

$$\text{Femenino y } Cr_p \leq 0,7 \text{ mg/ml; TFGe} = 166 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-0,329} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

$$\text{Femenino y } Cr_p > 0,7 \text{ mg/ml; TFGe} = 166 \times (\text{creatinina} / 0,7)^{-1,209} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p \leq 0,9 \text{ mg/ml; TFGe} = 163 \times (\text{creatinina} / 0,9)^{-0,411} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

$$\text{Masculino y } Cr_p > 0,9 \text{ mg/ml; TFGe} = 163 \times (\text{creatinina} / 0,9)^{-1,209} \times [0,993]^{\text{edad}}$$

El grupo de trabajo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* desarrolló una nueva ecuación para estimar el TFGe con el fin de minimizar los errores de la anterior. Fue confeccionada a partir de una población de 8254 individuos, provenientes de diez estudios diferentes, incluido el MDRD, de quienes se contaba con una medición directa del FG mediante aclaramiento de iotalamato. Incluyó individuos con FG de 2 a 198 ml/min/1.73 m² y edades entre 18 y 97 años. Esta nueva ecuación logró mejorar la precisión y el sesgo, respecto de lo observado con MDRD, en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1.73 m². Por este motivo, sus autores sugieren que MDRD, podría ser sustituida por CKD-EPI en la práctica clínica. Ambas ecuaciones han sido desarrolladas y validadas fuera de nuestro país¹⁶.

En nuestro país, se han realizado estudios que compararon con gran número de pacientes, los valores de TFGe obtenidos con ambas ecuaciones. Se estratificaron los pacientes, según los estadios de ERC, y se obtuvieron resultados similares a los referidos por sus autores originales^{17,18}.

Referencias bibliográficas

1. Levey AS TH, Simon AL, Inker LA. Comparing Newer GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to the CKD-EPI Equations in Adults. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:587-589.
2. Alles A, Fraga A., García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, et al. Detección de Enfermedad Renal Crónica. Documento Multidisciplinario. *Rev Bioq Patol Clin.* 2010;74:14-20.
3. Alles A., Fraga A., García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, et al. Detección de Enfermedad Renal Crónica. Documento multidisciplinario. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2010;30:110-117.
4. Inserra F AM, Alegre JR, Alles A, Bianchi ME, Dorado E, Etchegoyen MC, et al. Documento de Consenso. Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2013;33:233-248.
5. Renal Data System. Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
6. Lysaght M. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2002;13:S34-S40.
7. Stenvinkel P FD, Wanner Ch. Life/2020 the future of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:ii1-ii3.
8. Marinovich SBL, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Rosa Diez G, et al.. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. 2018.
9. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS II (resultados renales). Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2018-2019, Marzo 2020.
10. Alles A. Encuesta sobre pautas de conducta de los nefrólogos en su

- práctica médica habitual en etapa predialítica e ingreso a TSR. XXI Congreso Argentino de Nefrología. 2019.
11. Luis-Lima S GF, Negrín-Mena N, Carrara F, Díaz-Martín L, Jiménez-Sosa A, González-Rinne F, et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1597-603.
 12. Cockcroft D., Gault MH "Prediction of creatinina clearance from serum creatinina" *Nephrol* 1976, 16(1): 31-41
 13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtrate rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70. 17
 14. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the MDRD Study equation for estimating GFR with IDMS traceable [gold standard] serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 69A. 22.
 15. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-57. 20.
 16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman H, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
 17. Rosa-Diez G, Varela F, Crucelegui S, Algranati S, Greloni G. Comparación entre las ecuaciones CDK-EPI y MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Medicina [Buenos Aires]* 2011; 71: 323-30
 18. Aymard, A; Vanden Ryn, R ; Aranda, C; grupo ERC-ALAC. Comparación de fórmulas para la estimación del filtrado glomerular: correlación e implicancia clínica. *Acta bioquím. clín. latinoam* ; 52(3): 283-291, set. 2018.

1. El laboratorio en la evaluación de la función renal

Tal como se ha mencionado anteriormente, el FG puede medirse a través de la depuración de un marcador exógeno, endógeno, o estimarse mediante el uso de fórmulas.

La recomendación actual es utilizar ecuaciones que estiman el FG a partir de marcadores endógenos, como Cr_p^{1-3} . Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen ocasiones especiales en las cuales las fórmulas no deberán usarse.

Las ecuaciones más recomendadas y utilizadas hasta el momento han resultado ser MDRD-4 (tanto en su versión clásica como la trazable con IDMS) y CKD-EPI⁴⁻⁶. Cada ecuación se aplica en determinadas poblaciones y es responsabilidad del bioquímico definir qué fórmula usar con base en el método de Cr_p utilizado.

La Cr_p es el parámetro de laboratorio que se emplea para medir CCr, o para obtener el FG mediante ecuaciones, de allí deriva la importancia de su determinación.

La medición de Cr_p está sesgada por varios factores que impactarán en la evaluación de la FR, por ello es fundamental que el laboratorio asegure la calidad de los resultados obtenidos⁷⁻¹⁰. Los métodos para la determinación de Cr_p pueden clasificarse en dos grandes grupos: los de picrato alcalino o métodos de Jaffe (punto final o cinéticos) y los enzimáticos¹¹.

El método de Jaffe de punto final es un método colorimétrico muy inespecífico, dado que, además de la Cr_p , reaccionan otros interferentes positivos (proteínas, glucosa, ácido ascórbico, cuerpos cetónicos, piruvato, guanidina, cefalosporina) y negativos (hemoglobina, bilirrubina) alterando el valor real de la Cr_p .

El método de Jaffe cinético minimiza los interferentes positivos, aunque no los elimina. Los métodos de Jaffe cinéticos, con compensación, realizan una corrección constante para descontar los interferentes positivos, atribuibles fundamentalmente a las proteínas. Este factor de corrección presupone una interferencia constante, no real en algunas patologías o poblaciones como niños, ancianos, embarazadas y pacientes oncológicos, lo que constituye, en estos casos, un error por defecto en los resultados de la Cr_p .

Los métodos enzimáticos presentan mayor especificidad analítica y exactitud que los de Jaffe cinético; por otra parte, correlacionan mejor con IDMS, considerado el método de referencia de primer orden¹².

Se ha consensado que el ET para la medida de Cr_p no debe producir una dispersión positiva o negativa mayor que el 10% en el error relativo de la estimación de la TFG^{13,14}. Una forma práctica para alcanzar este criterio considerando una concentración de Cr_p de 1,5 mg/dl (TFG cercana a 60 ml/min/1,72 m²), es obtener un desempeño analítico en términos de ET en la medición de Cr_p , menor que 8%. Este requisito es compatible con el nivel de desempeño deseable, según el criterio de variabilidad biológica, (<https://biologicalvariation.eu/search?q=creatinine>), que se corresponde con un error sistemático < 3,7%; coeficiente de variación analítica < 2,3% y ET < 7,5%^{15,16}.

Es fundamental que el laboratorio demuestre este requerimiento de desempeño analítico mediante protocolos de validación o verificación, según corresponda.

Elementos de una medida de creatinina trazable

De acuerdo con el *Vocabulario de Términos Básicos y Generales en Metrología* (VIM–3ª edición 2012), se define como “trazabilidad metrológica”, a la “propiedad de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de la medida”. La *International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC)* considera que los elementos necesarios para confirmar la trazabilidad metrológica son:

1. Una cadena ininterrumpida de comparaciones: su origen comienza en los patrones de medición nacional o internacional y los métodos de jerarquía analítica superior CG-CL/IDMS (cromatografía gaseosa o líquida-IDMS) y termina con el valor de resultado de una medición o con el valor de un patrón. La medida de Cr_p tiene perfectamente definida una cadena ininterrumpida de calibraciones y materiales de referencia de la más alta jerarquía analítica posible, que remite al Sistema Internacional de Unidades (SI). Los fabricantes de insumos para diagnóstico *in vitro* (IDV) deben poder acceder a los calibradores y métodos de jerarquía superior para garantizar la trazabilidad metrológica de los valores asignados a los materiales de referencia certificados, distribuidos como calibradores comerciales.
2. Incertidumbre de la medición: debe ser calculada o estimada de acuerdo con métodos definidos y declarada de tal manera que la incertidumbre para la cadena completa se pueda calcular o estimar. Los fabricantes de calibradores comerciales tienen que informar, junto con el valor asignado, el valor de la incertidumbre de medida expresada en cualquiera de sus formas como “incertidumbre expandida” (U), aclarando el factor de cobertura (k) utilizado, o como “incertidumbre combinada” (u_c) o como “intervalo de validez o incertidumbre de medida relativa”.
3. Documentación. Cada paso de la cadena debe ser realizado de acuerdo con procedimientos documentados y reconocidos generalmente. Los resultados deben ser registrados. Los fabricantes de calibradores comerciales deben proveer esta información en los instructivos que acompañan el material suministrado, o proveerla como documento al laboratorio, ante la demanda de este. También debe estar documentada la conmutabilidad del calibrador y, de haberlo, las correcciones al valor asignado para los diferentes sistemas analíticos donde fue probada la conmutabilidad.
4. Competencia. Los laboratorios de referencia deben proporcionar evidencia de su competencia técnica mediante la acreditación de un organismo reconocido, de acuerdo con los criterios de la *Norma Internacional ISO/IEC 17025:1999*. Los fabricantes deben asignar los valores al calibrador en laboratorios de referencia, o sus medidas deben tener trazabilidad metrológica en laboratorios de ensayo y calibración acreditados con la norma citada.

5. Re-calibraciones. Para mantener la trazabilidad de las mediciones, la calibración de los patrones se debe realizar con una frecuencia que asegure que la incertidumbre declarada del valor del calibrador no se degrada en un tiempo determinado. El fabricante de calibradores comerciales debe poder informar y documentar sobre la estabilidad o cambios en los valores asignados a los calibradores (por recalibración del material) y/o la incertidumbre de la medida. La responsabilidad de transferir la trazabilidad metrológica desde la más alta jerarquía analítica a las medidas de Cr_p en el laboratorio, es del fabricante de los calibradores comerciales y de los kits reactivos. Es responsabilidad del bioquímico, valerse de esta información y, ajustarse a una calibración trazable con una correcta utilización de los calibradores y de los protocolos reactivos¹⁷. También es responsabilidad del bioquímico, mantener un sistema de control interno de la calidad y de evaluación externa de la calidad, al igual que, de buenas prácticas de laboratorio, y aplicar protocolos de validación y/o verificación para el aseguramiento de la calidad de los resultados emitidos.

Conclusiones

Se sugiere a los profesionales bioquímicos:

- Incorporar métodos para la Cr_p , con resultados trazables, en sus plataformas de trabajo.
- Optar, en lo posible, por el método enzimático de mayor especificidad o el de Jaffe cinético compensado, que disminuya el efecto de los interferentes.
- Desestimar el uso de métodos colorimétricos de Jaffe con o sin desproteización.
- Mantener un contacto fluido con el fabricante o proveedor de reactivos para conocer los fundamentos del método, naturaleza y características de los calibradores.
- Incorporar en el informe el método de creatinina usado para la medida.
- Incorporar en los informes la TFGe [Código NBU: 666711], cada vez que se solicite una medición de Cr_p , excepto que el paciente se encuentre dentro de las situaciones en donde se desaconseja el uso de TFGe.
- Para los informes de la TFGe, utilizar calculadores de páginas web avaladas por sociedades científicas. Utilizar la fórmula CKD-EPI o MDRD-IDMS (si se usan métodos estandarizados de Cr_p) o MDRD-4 (si se usan métodos no estandarizados)¹⁸.
- Se sugiere a los profesionales médicos de atención primaria o especialistas:
- Desestimar el uso o la prescripción de urea como marcador de FR.
- Solicitar en la orden médica la TFGe junto con la Cr_p , como marcador de FR.
- Cuando se use una app para calcular TFGe, verificar que diga el método de medición de la Cr_p . Usar la fórmula MDRD-4, cuando no esté informado si la Cr_p con la que se cuenta es estandarizada.

Referencias bibliográficas

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: Suppl 1: S1-S266
2. Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, et al. Detección de Enfermedad Renal Crónica. Documento multidisciplinario. *Rev Nefrol Dial Traspl.* [Internet]. 1 de septiembre de 2010
3. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline *Annals of Internal Medicine* Volume 158 • Number 11
4. Levey AS, Bosch J, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, and Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group* A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
5. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.* *Clin Chem.* 2007;53:766-72.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI et al. for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612.
7. Clase C, Garg A, Kiberd B. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine calibration assay. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1338-49.
8. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2811-2.
9. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate the glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.
10. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:77-83
11. Bargnoux AS, Kuster N, Cavalier E, Piéroni L, Souweine JS, Delanaye P, et al. Serum creatinine: advantages and pitfalls. Review Article *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2018.
12. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(4):567–572 2008 by Walter de • Berlin • New York. DOI 10.1515/CCLM.2008.113 [kdigo]
13. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
14. National Kidney Disease Education Program. Laboratory professionals: Creatinine Standardization Program. [Accessed May 15, 2006, at <http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/index.htm>.]
15. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement [Conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24–26, 1999]. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:585
16. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al (2015). Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(6). doi:10.1515/cclm-2015-0067
17. Panteghini M, Myers G, Miller GW, Greenberg N. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(10):1287-92
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

2. Actualización sobre las indicaciones del filtrado glomerular medido

La identificación y estadificación de pacientes en riesgo de enfermedad renal, es parte integral de la nefrología clínica. Se logra, en gran parte, a través de la evaluación del FG, considerado el mejor marcador de FR en situación de salud y enfermedad¹.

Desde 1957, alrededor de 70 ecuaciones basadas en Cr_p y/o $Cis C$, han sido desarrolladas para estimar la TFG. No obstante, se sigue debatiendo si estas fórmulas pueden reflejar con exactitud el verdadero FG. En una exhaustiva revisión de Porrini y col., sobre las fórmulas que calculan la TFG, se analizaron más de 70 estudios que comparaban la TFGe con la TFGm, e incluían más de 40000 pacientes con ERC en todos los estadios. Los resultados mostraron que la TFGe difiere de la TFGm en un 30% o más, estadificando incorrectamente a los pacientes, en un 30-60% de los casos. Los errores de estimación fueron impredecibles y comparables para las ecuaciones basadas tanto en Cr_p como en $Cis C^2$.

La TFGm que emplea un marcador exógeno, es considerada el método óptimo para medir FR. Sin embargo, para su uso en la práctica habitual, su complejidad y costos limitan la disponibilidad de esta técnica³, por lo que su uso se circunscribe a circunstancias en las cuales se necesita una determinación precisa del FG. Estas incluyen las evaluaciones de: un donante vivo de riñón; la progresión de la ERC de pacientes que recibirán medios de contraste; el ajuste de dosis de drogas nefrotóxicas; pacientes en protocolos clínicos, o se usa como guía para decisiones terapéuticas basadas en la FR como el inicio de diálisis en situaciones de duda^{3,4}. En la selección de candidatos a donantes renales vivos, la aplicación de la TFGe puede subestimar el FG hasta en 21,3% para FG de 90 ml/min/1,73 m²³. El seguimiento de los pacientes trasplantados o de donantes post-nefrectomía a través de TFGe puede también subestimar el FG^{4,5}. Cuando se deben utilizar drogas nefrotóxicas o ajustar sus dosis y en situaciones en donde la determinación del CCr es afectada por factores que tienen relación con el tamaño de la masa muscular (MM) y la dieta, debería emplearse una TFGm y hacer lo mismo con drogas que interfieren en la secreción tubular de creatinina y el CCr extrarrenal en la insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada^{6,7}.

Podrían agregarse situaciones con presencia de hiperfiltración glomerular (HFG), ya que es sabido que en estas circunstancias las fórmulas no estiman debidamente el FG. Los riñones tienen una reserva funcional, que puede presentarse en ciertas circunstancias, y que se manifestará como HFG. Esto sucede en tres condiciones clínicas principales: a) aumento de la MM u obesidad; b) vasodilatación de la arteriola aferente (AA) glomerular, como en los estadios iniciales de la diabetes mellitus (DM); y c) cuando una parte de la masa de nefronas ha sido dañada. En este último caso, la HFG es un mecanismo compensatorio que se genera en las nefronas sanas denominadas “remanentes”, en un intento de suplir a las faltantes y de mantener el FG en valores normales o al menos más altos. Los valores de FG alcanzados por dicho mecanismo, represen-

tan la reserva funcional renal remanente. La perpetuación del mismo, acelerará el deterioro progresivo de la FR, de ahí la importancia de considerarlo y frenarlo con medidas terapéuticas. Son causa de HFG factores que modifiquen el medio interno normal y/o la hemodinamia intrarrenal, por ejemplo, la hiperglucemia en la DM o la hipertensión arterial (HTA), cuando la AA está dilatada, o bien, cuando se induce un mayor trabajo de filtración, por ejemplo, ante una ingesta alta de proteínas. En estos casos, se producen cambios en la hemodinamia intraglomerular, con aumento de la presión de filtración y pérdida de proteínas por lesión de la barrera de filtración glomerular, que, a su vez, dañarán los túbulos, perpetuando la caída de la FR en el tiempo. Paradójicamente, la reducción de la HFG, que es un mecanismo de protección renal, producirá un “aparente efecto nocivo” representado por una caída, predominantemente transitoria, del FG con elevación de la Cr_p , llamado “freno de la HFG”. Estos factores hemodinámicos, junto con el resto de los datos provenientes de la clínica de cada paciente, deben ser considerados a la hora de interpretar adecuadamente los resultados de laboratorio. Existe HFG en situaciones fisiológicas como el embarazo (cuando la madre inicia el mismo con una función renal normal, pero también, cuando lo inicia con una función disminuida, o cuando ha sido trasplantada). Se presenta, además, en los monorrenos (pacientes nefrectomizados o trasplantados), debido a la reserva funcional en los glomérulos remanentes. En estas situaciones, la FR debería ser la mitad de lo que corresponde a dos riñones, pero en la práctica, presentan valores más altos a expensas del mecanismo de HFG por los glomérulos remanentes del riñón único.

TFGm por marcadores endógenos, creatinina plasmática y depuración o clearance de creatinina

Considerando el uso frecuente de estos métodos en la práctica clínica corriente, es necesario conocer sus fundamentos para hacer una interpretación crítica de los datos, tanto de la Cr_p como del CCr medido. La Cr_p es el producto de degradación de sus precursores intracelulares, creatina y creatinofosfato. La mayor parte de la creatinina es derivada de un proceso no enzimático que ocurre en el músculo esquelético a un ritmo bastante constante, dependiendo de la MM de las personas⁸.

La medición de la Cr_p es el método más usado de evaluación indirecta de la TFG, por su simplicidad y bajo costo, sin embargo, su sola determinación no alcanza, ya que quedarían sin diagnóstico entre el 25 y el 30% de los individuos que, aun teniendo una TFG alterada, no pueden ser identificados como tales, ya que su Cr_p muestra valores dentro del rango de normalidad. Su producción es bastante constante, aunque las variaciones en la MM impactan en ella (lo que se reflejará en los valores plasmáticos y urinarios). Son situaciones de MM disminuida: amputaciones, atrofiás musculares, desnutrición y, edad avanzada, donde la producción cae proporcionalmente al cambio de la MM. La MM aumenta en atletas o por ingesta de creatina como tal o como carne muscular, factores responsables de hasta un 30% de aumento de la Cr_p . En conclusión, la Cr_p es afectada no solamente por el nivel del FG, sino, además, por factores independientes

de él que tienen el denominador común del tamaño de la MM, también puede variar por efecto de ciertas drogas. Estas son limitaciones importantes para el uso de la Cr_p como única medida en la valoración del FG.

El CCr endógeno sigue siendo, en la práctica clínica un método muy difundido y usado para la evaluación del FG. Sin embargo, no deja de tener limitaciones. Si bien la creatinina es totalmente filtrada a nivel del glomérulo, tiene el inconveniente de que también es parcialmente secretada al túbulo renal. Este componente de secreción tubular de la creatinina produce que el CCr sobreestime el FG real en alrededor del 20%, en condiciones de normalidad funcional. El componente secretor se incrementa a medida que cae la función renal, por lo que el porcentaje de sobreestimación aumenta a medida que esto ocurre. Sin embargo, el principal inconveniente para su uso en la práctica clínica es la dificultad que representa la recolección de la totalidad de la orina emitida durante un tiempo determinado, en general, 24 horas, necesaria para su medición. Para corroborar la correcta recolección de orina, se pueden emplear algunas fórmulas de estimación de excreción de creatinina en 24 h, basadas en que dicha excreción es constante en el individuo (en relación con su MM)⁹⁻¹³.

TFGm mediante marcadores exógenos

Los marcadores exógenos, al ser filtrados libremente por los glomérulos y no tener ni secreción ni reabsorción a nivel de los túbulos, reflejan exclusivamente el componente de FG, permitiendo una evaluación muy precisa del mismo. Basados en este hecho, se desarrollaron distintos métodos: radioisotópicos como el cromo-EDTA (⁵¹Cr-EDTA) y el tecnecio-DTPA (⁹⁹Tc-DTPA), y no radio-isotópicos (Iotalamato, ioxitalamato e lohexol). El estándar de oro sigue siendo la inulina, cuyo uso resulta muy costoso comparado con el resto, y mucho más en relación con la determinación de Cr_p ¹⁴. El uso de marcadores no radioisotópicos medidos por técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ha aumentado en la clínica en la última década, pero, tiene el inconveniente de no poder ser utilizado en los pacientes alérgicos al yodo. El Anexo 2, muestra detalles específicos de este tema.

Conclusiones

Se sugiere la medición directa de la TFGm específicamente para: protocolos de investigación clínica, uso de algunas drogas y en situaciones particulares en las que se requiera un control cuidadoso de la FR o de sus cambios a lo largo del tiempo.

Anexo 2. Mediciones y consideraciones especializadas de la evaluación de la función renal.

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

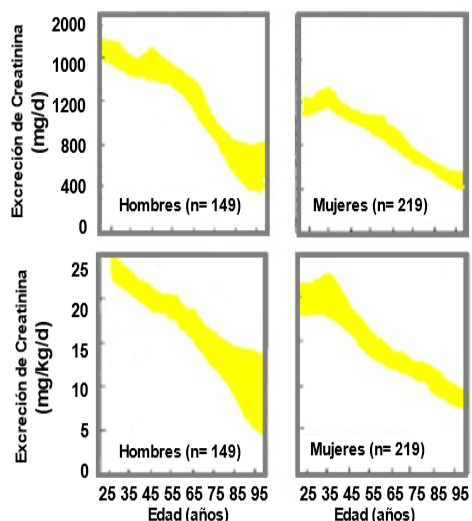
Interpretación de la excreción de creatinina, el componente secretor tubular, y su influencia en el CCr.

Excreción de creatinina (Cr_U) x V

La creatinina es filtrada libremente por los glomérulos y no es reabsorbida ni metabolizada por las células tubulares. Su eliminación por orina, tiene, además, un componente secretor tubular que representa entre el 10% y el 20% de la creatinina total excretada por la orina en situaciones de FR normal. Comparándola con el estándar de oro, a un *clearance* de inulina (C_{In}) de 100ml/min, le corresponde un CCr de \cong 120 ml/min). El porcentaje secretado aumenta a medida que el FG cae¹⁵ y, estas diferencias entre el C_{In} y el CCr pueden superar el 50% cuando la pérdida de la FR es importante, como se ve en la Tabla 1. La eliminación urinaria de creatinina por el volumen de orina (Cr_U) x V, ocurre a un ritmo bastante constante durante las 24 h y, por lo tanto, se utiliza como un patrón de referencia para los análisis realizados en muestras puntuales de orina y de orina cronometrada. La medición de la (Cr_U) x V tiene múltiples propósitos en el campo clínico y de investigación: 1) Medir el CCr como subrogante del filtrado glomerular¹⁶; 2) Estimar tasas de excreción promedio de 24 horas de varios solutos, incluidos electrolitos y proteínas de muestras de orina en *spot*, en relación con creatinina¹⁷⁻²⁰; 3) estimar la MM^{10, 15-20}; y 4) corroborar que la recolección de orina de 24 horas sea completa^{21,22} debido a la constancia de la MM, y a que, en situación de equilibrio, la (Cr_U) x V es equivalente a la producción diaria de creatinina. Por lo tanto, en un mismo paciente seguido longitudinalmente, aunque haya variaciones diarias lógicas de diuresis, dependientes, en general, del volumen de agua ingerido o de cambios en su estado hemodinámico, la (Cr_U) x V será constante, ya que es el método más exacto para verificar una recolección de orina completa. Debe tenerse en cuenta que la (Cr_U) x V tiene “*per se*” valor informativo. Existen variaciones en la excreción: independientes del FG y dependientes del mismo. Las variaciones independientes del FG son: 1) de recolección: si la producción es constante, la excreción lo será, [al igual que la Cr_p] en situación de FG normal. Por eso, se emplea la (Cr_U) x V como control de recolección completa de diuresis. Si la (Cr_U) x V de un mismo paciente cae a la mitad de un día para otro, significa que se perdió la mitad de la recolección; 2) de MM: las mismas diferencias de MM que afectan a la Cr_p, afectan en igual sentido la excreción de creatinina. Las diferencias halladas en la excreción “normal” de creatinina, relativas a edad y sexo, son atribuibles a las diferencias en la MM.

Las variaciones dependientes del FG son las que suceden a

Figura 1. Excreción de creatinina.



► Adaptado a Kasiske BL, Keane WF. Brenner & Rector. 6ta Edición

niveles muy bajos de FG (~10 ml/min/1,73 m²); en esos casos la excreción de creatinina cae por disminución de la secreción tubular de la misma.

Clearance de Creatinina

Cuando se usa esta valoración de la FR se debe tener en cuenta: a) el aumento progresivo del componente secretor tubular a medida que el FG cae, y b) la influencia de la secreción tubular en la Cr_p. Si la creatinina fuera excretada solo por filtración, el aumento de la Cr_p sería anterior a lo que ocurre en la realidad. La secreción, entonces, retarda la elevación de los valores plasmáticos. Ese es su fundamento fisiológico.

Ejemplos:

- 1) A un CCr de 94 ml/min/1.73 m² le puede corresponder un FG real de 60 ml/min/1,73 m², con un componente secretor de creatinina de alrededor de 60%. Esto permite tener una Cr_p normal.
- 2) A un CCr de 40 ml/min/1,73 m², puede corresponderle un FG real de 20 ml/min/1,73 m² con un componente secretor del 90%.

Es importante conocer el componente secretor, particularmente para cuando necesitamos alta precisión en los datos. En

Tabla 1. Efecto de la reducción de la TFG sobre la secreción tubular de creatinina.

FG real Rango de C _{In}	C _{In}	CCr	CCr – C _{In} Secreción absoluta	(CCr-C _{In})/C _{In} x 100 % de CCr secretado	CCr / C _{In} C. fraccional
> de 80	113	134	21	16	1,18
40-80	60	94	34	57	1,56
40	22	42	20	92	1,90

► C_{In} y CCr se expresan en ml/m/1,73m². Adaptado de Shemesh et al. *Kidney Int* 28:830-838, 1985.

condiciones clínicas su relevancia es menor.

Para que un CCr medido sea fidedigno, la condición esencial es realizar una correcta recolección de orina. Como suele ser difícil, en varias situaciones, se han propuesto algunas estrategias para corroborar si lo medido coincide con lo descrito en la literatura, en particular, en los casos en los que no se disponga de datos previos de un mismo paciente. Dado que la excreción depende del tamaño de la MM, un método para control de una buena recolección es prorratarla por kg de peso, recurriendo a los datos estándar de eliminación de creatinina que ofrece la literatura, o bien, estimar la excreción según las fórmulas sugeridas⁹⁻¹³.

En una reciente revisión²³, se comparan varias ecuaciones de estimación de la excreción de creatinina en 24 h (24 hrUCr) con los datos medidos e, indirectamente, entre sí, y se concluye: 1) En la población general del estudio, la media de 24 hrUCr fue de $1,25 \pm 0,5$ g/día (rango 0,29-2,83 g/día) o $15,3 \pm 5,0$ mg/kg de peso/día (rango 3-32 mg/kg de peso/día), lo cual muestra la variabilidad dependiente de la MM con, valores no diferentes de los consignados en la Figura 1 de Kasiske BL y Keane WF. 2) Se confirma la utilidad general de las fórmulas de estimación de 24 hrUCr, pero también se encuentran diferencias significativas entre ellas: las mejores, pero no ideales, son las fórmulas CKD-EPI y Rule.

CKD-EPI:

$$879,89 + 12,51 \times \text{peso (kg)}^{-6,19} \times \text{edad} + (34,51 \text{ raza negra}) - (379,42, \text{ si es mujer})^{13}$$

Rule:

$$\{ \exp[7,26 - 0,26 (\text{si es mujer})] - (0,011 \times [\text{edad} - 55], \text{ si la edad es } > 55 \text{ años}) \} \times \text{SC}/1,73 \text{ m}^2)^{24}$$

Todas estas fórmulas fueron desarrolladas con el único objetivo de corroborar si lo medido acuerda con lo esperado y de lograr certeza acerca de una buena recolección de la orina.

Diferentes técnicas para medir el FG por marcadores exógenos

La medición del FG "se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min)". La mejor estimación del FG requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente eliminación extrarrenal.

Entre las características generales de las técnicas de medición con marcadores exógenos, se pueden establecer pautas comunes como la necesidad de una buena hidratación para el paciente. El marcador exógeno puede ser suministrado por vía endovenosa (bolo), goteo o por inyección intradérmica. Todos los trabajos definen un periodo de tiempo de equilibrio, posterior a la administración del marcador exógeno, que varía entre 15 y 25 minutos, según protocolos y marcadores empleados.

Las muestras de sangre se extraen en diferentes tiempos: una inicial, al alcanzar el equilibrio, con tiempos intermedios hasta el final del protocolo que se efectúa, que pueden ser 60, 120, 180, 240 y 300 minutos.

Técnicas con marcadores exógenos no radiomarcados

La técnica que usa medición con inulina sigue siendo el estándar de oro, sin embargo, ha entrado en desuso por su alto costo y complejidad. En la actualidad, se ha adoptado el *clearance* de iohexol y de iotalamato como estándares de referencia para medir FG por sus menores costos y mayor practicidad. A pesar de ello, el costo directo de estas técnicas sigue siendo mucho mayor, como así también, su complejidad, cuando se lo compara con la determinación de C_{r_p} , aunque debemos tener en cuenta que nos referimos a los métodos de referencia. Ambas depuraciones han sido comparadas con inulina y se obtuvieron excelentes correlaciones, a la vez que, mostraron muy buena exactitud. El iohexol e iotalamato son estables a temperatura ambiente en comparación con las sustancias empleadas en métodos radioisotópicos. Varios trabajos mostraron una variabilidad interlaboratorio, cercana al 5%. Los marcadores no radiomarcados pueden ser utilizados en depuraciones plasmáticas o urinarias, aunque sus tiempos de evaluación son más prolongados.²⁵⁻²⁸ También son factibles de ser implementados en laboratorios clínicos que se encuentran en instituciones de mediana complejidad. Una limitación de estas técnicas es que no pueden aplicarse a individuos alérgicos al yodo.

Técnicas con marcadores exógenos radiomarcados

Con la utilización de isótopos radiactivos o de contrastes radiológicos se consiguen resultados similares, de forma más sencilla, y los métodos con ⁵¹Cr y ^{99m}Tc, son los utilizados en la mayoría de los estudios y ensayos clínicos como patrón de medida de la FR. Sin embargo, estos métodos son más complicados y caros, comparados con la medición del CCr.

Estas técnicas han entrado en desuso por haber sido superadas por la practicidad y la menor complejidad de las no radiomarcadas. Entre los puntos importantes a considerar, está la radioactividad residual en la jeringa utilizada, cuya lectura debería ser inferior a 0,1 %. En la recolección de la muestra de orina, es importante el vaciamiento completo de la vejiga con la recolección completa del volumen de orina.

Referencias bibliográficas

- Smith HW. Structure and Function in Health and Disease: New York: Oxford Univ. Press; 1951. 1049 p.
- Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries A, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):177-90.
- Lujan PR, Chirchich C, Douthat W, de Arteaga J, de la Fuente J, Capra R et al. CKD-EPI instead of MDRD for candidates to kidney donation. *Transplantation*. 2012;94(6):637-41.
- Steiner RW. "You can't get there from here": Critical obstacles to current estimates of the ESRD risks of young living kidney donors. *Am J Transplant*. 2019;19(1):32-6.
- van Londen M, Wijnnga AB, de Vries J, Sanders J, de Jong M, Pol R et al. Estimated glomerular filtration rate for longitudinal follow-up of living kidney donors.

- Nephrol Dial Transplant. 2018;33(6):1054-64.
6. Huidobro E, JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chile.* 2018; 146:344-50.
 7. Pérez Loredo J, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. Numerosos métodos de medición [Parte I]. *Nephrol Dial Transp.* 2017;35(3):12.
 8. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
 9. Cockcroft DW, Gault MH.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31–41.
 10. Walsler M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11: 73S–78S.
 11. Goldwasser P, Aboul-Magd A, Maru M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30: 16–22.
 12. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 929–937.
 13. Ix J, Wassel C, Stevens L., Beck G., Froissart M, Rodby G., et al. Equations to Estimate Creatinine Excretion Rate: The CKD Epidemiology collaboration *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):184-191.
 14. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411-24.
 15. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international.* 1985;28(5):830-8.
 16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
 17. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):1-266.
 18. Group KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl.* 2013;3(1-150).
 19. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2003;80(3):279-83.
 20. Duran M, Dorland L, Meuleman EE, Allers P, Berger R et al. Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: laboratory methods for diagnosis. *J Inher Metab Dis.* 1997;20(2):227-36.
 21. Knuiman JT, Hautvast JG, van der Heyden L, Geboers J, Joossens J, Tornqvist H et al. A multi-centre study on completeness of urine collection in 11 European centres. I. Some problems with the use of creatinine and 4-aminobenzoic acid as markers of the completeness of collection. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1986;40(3):229-37.
 22. Edwards OM, Bayliss RI, Millen S. Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet.* 1969;2(7631):1165-6.
 23. Jędrusik, P., Symonides, B. & Gaciong, Z. Performance of 24-hour urinary creatinine excretion-estimating equations in relation to measured 24-hour urinary creatinine excretion in hospitalized hypertensive patients. *Sci Rep.* 2019; 9, 3593.
 24. Rule A, Bailey K, Schwartz G, Khosla S, Lieske J, Melton L. For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int.* 2009; 75, 1071–1078.
 25. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: A review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *CKJ.* 2016;9(5):682-99.
 26. Schwartz G, Wang H, Erway B, Nordin G, Seegmiller J, Lieske J et al. Multicenter Laboratory Comparison of Iohexol Measurement. *JALM.* 2018;2(5):711-24.
 27. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(11):2305-13.
 28. Luján P, Chiurciu C, Capra R, de Artega J, de la Fuente J, Douthat W et al. Medición y estimación del filtrado glomerular postdonación renal. *Nefrología.* 2020.

ESTADOS DE REDUCCIÓN HABITUAL DEL FILTRADO GLOMERULAR

3. Senescencia. Estimación del filtrado glomerular en el adulto mayor

En forma convencional, en todo el mundo, se denomina “adulto mayor” a los mayores de 65 años. Sin embargo, debido a la extensión de la expectativa de vida observada en las últimas décadas, sin precedentes en la historia de la humanidad, este grupo etario, por su amplitud y por nítidas y diversas diferencias entre los subgrupos, sobre todo en mortalidad y riesgo cardiovascular, debió ser dividido en *adultos mayores jóvenes (young olds)* de 65 a 74 años, *adultos mayores (older olds)* de 75 a 84 años, y *adultos muy mayores (oldest olds)* a partir de los ≥ 85 años.

El envejecimiento es un proceso de declinación, progresivo y universal de todos los seres vivos que conduce a la reducción de funciones en órganos y sistemas, y que está condicionado por múltiples factores genéticos y ambientales. Por esta razón, se presenta en forma diferente y asincrónica en cada individuo, de modo tal que la disminución de la capacidad funcional de órganos y tejidos es distinta para cada órgano, para cada tejido y para cada función. La variabilidad y la velocidad con la que ocurre dependen de la carga genética, de algunos factores de riesgo específicos (como el tabaquismo) y de las comorbilidades asociadas.

El envejecimiento renal, entonces, es parte del ciclo vital normal y llevará inexorablemente a una serie de cambios estructurales y funcionales, de los cuales la caída del FG es uno de los puntos destacados, e implicará, entre otras cosas, la pérdida progresiva de la reserva funcional renal, aun en ausencia de enfermedad evidente. En el Anexo 3, se muestran los cambios estructurales asociados al envejecimiento.

La hipofiltración renal senil

Los cambios funcionales en el riñón senil se asocian a cambios morfológicos que, si bien son característicos del envejecimiento renal, no son patognomónicos o específicos.

Aunque la evidencia respalda la existencia de una relación lineal y directa entre envejecimiento y disminución del FG, la misma varía con el sexo, la etnia, ciertas características físicas, la carga genética y los hábitos del individuo. Se estima como habitual que, a partir de los 40 años, ocurra una disminución promedio de 0,75 ml/min/año, en ausencia de comorbilidades como DM e HTA¹.

La disminución del FG es una característica común que comparten el envejecimiento normal y la ERC. No obstante, cuando coexisten, es difícil medir lo que cada una aporta al grado de depreciación. Una de las mejores aproximaciones para estimar cuál sería el CCr mínimo esperable en personas entre 25 y 100 años, a partir de un valor normal de Cr_{pr}, atribuible al envejecimiento, fue propuesta en 1987 por Keller y col., para quienes es el CCr estimado = 130 – edad (en años)². Actualmente, es considerada una de las fórmulas más útiles para determinar la reducción esperada del FG, secundaria al envejecimiento en personas adultas mayores sanas.

La reducción en el FG del adulto mayor, con independencia de su causa, necesita ser investigada y evaluada de manera

sistemática, y con la mayor precisión posible¹⁻³. Sin embargo, los adultos mayores son individuos muy expuestos a fluctuaciones del FG, lo que complica este propósito, dado que todas las ecuaciones para su estimación, han sido elaboradas para aplicarlas únicamente en pacientes estables, incluso la primera, publicada en 1957 por Poul Effersøe⁴.

Es particularmente difícil valorar el FG en el anciano frágil, pluripatológico, con MM muy reducida, y polimedcado, muchas veces con fármacos que lo afectan y modifican.

Tal como se desprende de la propia definición de ERC en las guías KDIGO 2012: "Enfermedad Renal Crónica se define como anomalía de la estructura o función renal, presentes por más de 3 meses, con implicancias para la salud". La hipofiltración renal senil también puede tener implicancias en la salud debido al mayor riesgo de toxicidad por drogas, complicaciones endocrinas y metabólicas y mayor riesgo cardiovascular y de muerte, por lo que es muy importante detectarla.

Si bien el FG disminuye gradualmente con la edad, incluso en personas sin enfermedad renal, esa disminución varía entre los individuos. La razón no se conoce aún, pero podría atribuirse a una compensación por HFG de las nefronas remanentes, aunque puede ser un efecto transitorio^{5,6}. Y a pesar de que la disminución del FG forma parte del envejecimiento normal, es considerada un sólido predictor independiente de resultados adversos, como la muerte y las enfermedades cardiovasculares. Algunos trabajos han mostrado que comienza un significativo aumento de la mortalidad cardiovascular en los adultos mayores sin proteinuria recién cuando la TFGe es inferior a 45 ml/min/1,73 m² 7-11.

Modos de determinar el FG en el adulto mayor

Las guías KDOQI en el 2002 refieren que "El CCR, comparado con las ecuaciones de predicción, no mejora la estimación de la TFGe". Este planteo, hecho ya hace 20 años, visto en el contexto de los adultos mayores es particularmente interesante y trae alivio, por lo dificultosa que es para esta población una buena recolección de orina de 24 horas (por el envejecimiento normal en diferentes órganos y sistemas, como en el área urológica, cognitiva y de movilidad).

El apoyo explícito al uso de ecuaciones de estimación nos obliga a prestar particular cuidado, si se tienen en cuenta las características de este grupo etario y la escasa evidencia científica y de validación de las diferentes ecuaciones de estimación del FG en el adulto mayor. Definir cuál es la adecuada no es una tarea fácil, debido especialmente a la pérdida en la MM que ellos sufren y al consecuente efecto en la producción de creatinina.

Todas las fórmulas más comúnmente recomendadas y utilizadas, no incluyeron para su desarrollo y validación un número significativo de pacientes ancianos y no contemplaron la altísima heterogeneidad poblacional típica de los individuos longevos. Además, como se mencionó anteriormente, se ha sumado en los últimos años, un nuevo y diferente grupo etario, los "muy mayores" (≥ 85 años), de los

cuales, la información es muy escasa¹².

En los adultos mayores, sugerimos utilizar fórmulas para estimación del FG, pero: ¿cuál es la mejor?

En este punto, existen 2 aspectos que conviene considerar:

- 1- Los biomarcadores para FR con los que contamos a la fecha, y, en especial, la Cr_p, son, en general, buenas herramientas estadísticas, pero sensibles y confundidoras (poco específicas, porque se afectan por muchos interferentes e inconvenientes metodológicos). La existencia de innumerables ecuaciones de estimación del FG y la incasante aparición de nuevas, son una prueba inequívoca de esto, y, además, la sarcopenia fisiológica senil, suma otro factor de variabilidad.
- 2- Las fórmulas son útiles y constituyen un buen instrumento estadístico en estudios epidemiológicos, multicéntricos, o programas de detección y estadificación de la ERC. Así, resultan importantes para cuantificar la carga de discapacidad atribuible a la ERC (mayor en sociedades vulnerables y de bajos recursos socioeconómicos), dado que reflejan con una precisión aceptable el FG en cada población en estudio. Sin embargo, cuando se trata de estimar el FG en los pacientes de manera individual, es mejor poner el foco en un "seguimiento longitudinal", que nos muestre los cambios temporales y evolutivos del parámetro, que ocurren en nuestro paciente.

Es muy importante detectar en el FG las fluctuaciones frecuentes, silentes y subdiagnosticadas. Siguiendo esta estrategia, se podrá establecer cuál es la "trayectoria" y la velocidad de variación del FG a través del tiempo de un paciente, dato vital para establecer su pronóstico y decidir conductas.

Desde este punto de vista, la pregunta sobre cuál fórmula debemos utilizar, pierde relevancia, ya que no encontraremos grandes diferencias entre las TFGe con ecuaciones distintas. Priorizando a través del tiempo el uso de una misma ecuación, y del mismo método de medición del analito (Cr_p o Cis C), podremos descubrir que, existe una mayoría de individuos llamados "no progresadores", que presentan una TFGe baja, pero estable en el tiempo, que pueden permanecer por años o décadas con su valor en un lento descenso, aunque la proteinuria es un importante factor de predicción de progresión¹³. Existen situaciones especiales en esta población, en las que deberemos recurrir a la TFGm.

El uso de las fórmulas clásicas de estimación

Existe evidencia que demuestra la utilidad de la intervención médica en los estadios iniciales de la ERC. Entonces cabe la pregunta: ¿cómo puede realizarse una detección precoz de ERC en esta población, cuando la ecuación disponible es derivada del estudio MDRD, que excluía a mayores de 70 años, y cuya performance era mala en los estadios 1 y 2?. En 2009 se publicó la ecuación CKD-EPI, que demostró un mejor desempeño (exactitud) en los estadios iniciales, y en adultos mayores de 70 años. La fórmula de CG ha dejado de usarse en general, pero particularmente, en adultos ma-

yores, dado que se distorsiona inaceptablemente el resultado del FG a edades avanzadas. Una revisión detallada de los motivos de la decisión que la fundamentan fue realizada recientemente por miembros del Consejo de Nefrogeriátrica de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires en 2020, en “El uso de las Ecuaciones de Estimación de Filtrado Glomerular en el Anciano. Consideraciones históricas” (Claudio Corradino, Carlos Bonelli, Alicia Fernández, Lucrecia Castro, José Carlos Fernández).

A pesar de las limitaciones expuestas, una serie de estudios han demostrado que el uso de las ecuaciones MDRD y en particular de la CKD-EPI, tienen buena performance en pacientes ancianos¹⁴. La ecuación CKD-EPI, que en su diseño incluyó más adultos mayores e individuos sin ERC para su elaboración y validación [ver Anexo 1], mostró globalmente mejor resultado con Cr_p bajas. El uso de esta fórmula permitió salir de la incómoda situación de tener que clasificar automáticamente como ERC estadio 3A a un paciente con una TFGe de 59 ml/min/1,73 m², y no informar nada, si el resultado de la TFGe era de 61 ml/min/1,73 m²¹⁵.

Puede también emplearse Cis C para estimar la TFG, en reemplazo de la Cr_p , o en combinación con ella, especialmente en este grupo etario. Los detalles sobre la técnica con Cis C y sus dificultades son referidos en el Anexo 4. Como Cis C no depende de la MM como la Cr_p , se ha planteado la posibilidad de usar ecuaciones de estimación mixta, que tendrían una exactitud mayor para confirmar ERC en estadio 3A en pacientes con baja masa muscular [particularmente útiles en el anciano].

Controversias

El debate sobre la potencial magnitud del beneficio de la búsqueda de etapas iniciales de ERC con caídas leves o moderadas del FG, tiene mayor relevancia en este grupo etario, particularmente en aquellos en los que no se observa pérdida concomitante de proteínas en orina. La mortalidad por

Cambios histológicos en el riñón envejecido

Glomérulos	Glomérulo con esclerosis global Espesamiento de la membrana basal Aumento de la matriz mesangial
Túbulo intersticio	Fibrosis del Túbulo intersticio
Vasculatura renal	Arteriosclerosis Fibroplasia intimal Hialinosis arteriolar glomerular

ERC ha aumentado, comparada con otras enfermedades, y en Latinoamérica, más que en otras regiones del mundo. Además, se estima que en las próximas décadas ocurrirá un aumento del número de pacientes que requerirán tratamiento sustitutivo renal.^{16,17}

Si bien es necesaria más evidencia, hay al menos 10 intervenciones disponibles, que han demostrado ser de utilidad para cambiar el curso de la ERC y bajar el riesgo cardiovascular [CV]: cambio del estilo de vida, cese de tabaquismo, inhibición del SRAA, optimización del control de la presión arterial, uso de estatinas, optimización del control glucémico, uso de inhibidores de SGLT2, además de la acción sobre la causa subyacente, evitación de nefrotóxicos y ajuste de la medicación al FG [de prescripción]. Resta determinar cuál es el alcance de estas estrategias en el adulto mayor como población de riesgo, que presenta particulares ritmos de progresión, complicaciones y expectativa de vida y que son muy distintas de las aplicables al adulto joven. En este sentido, y con el propósito de discriminar la población de adultos mayores con “riñón de la senescencia” de los que “padecen ERC”, y que presentan una TFGe o TFGm del mismo valor numérico, es que se pueden aplicar otras fórmulas que se detallan en el Anexo 5.

Otro hecho relevante es que, seguramente, estas intervenciones y seguimiento, serán de la incumbencia del médico de atención primaria y del laboratorio de análisis clínico, habida cuenta de la escasez de especialistas en Nefrología, que es una realidad en todo el mundo, pero particularmente, en Latinoamérica. El nefrólogo será, para la mayoría de estos casos, una instancia de consulta para situaciones puntuales. Adicionalmente, quedarán por definir los roles en esta estructura asistencial, su factibilidad, su eficiencia y costo-efectividad.

La realidad demuestra que el mayor peso de la búsqueda de la ERC continúa recayendo en la TFGe a partir de la Cr_p , usando la fórmula MDRD-4¹⁸⁻²¹.

Conclusiones

- La fórmula de estimación MDRD-4 puede usarse para el diagnóstico y la evolución de la FR del adulto mayor, cuando no se cuenta con Cr_p estandarizada.
- Si contamos con Cr_p estandarizada, la ecuación CKD-EPI presenta mejor desempeño.
- Se sugiere no utilizar la fórmula de CG en el adulto mayor.
- De las nuevas fórmulas de estimación, la BIS 1 [Berlín Initiative Study] podría ser la más adecuada para este grupo etario²². (Ver Anexo 6).

Anexo 3. Cambios histológicos en el riñón envejecido.

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados
El riñón envejecido podría presentar estos cambios morfológicos: ninguno de ellos es patognomónico ni específico²³⁻²⁶.

Anexo 4. Cistatina C y ecuaciones basadas en Cistatina C para estimar TFG.

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas gerontólogos y bioquímicos especializados.

Fórmulas

CKD-EPI Cis C: $1.133 \times \text{mín} [Cis_p / 0.8, 1]^{-0.499} \times \text{máx} [Cis_p / 0.8, 1]^{-1.328} \times 0.996^{\text{edad}} [\times 0.932, \text{si es mujer}]$

Cis_p es Cis C, mín indica el mínimo de Cr_p/κ o 1, y máx indica el máximo de Cis_p/κ o 1.

CKD-EPI Cr_p-Cis C: $135 \times \text{mín} [Cr_p / \kappa, 1]^\alpha \times \text{máx} [Cr_p / \kappa, 1]^{-0.601} \times \text{mín} [Cis_p / 0.8, 1]^{-0.375} \times \text{máx} [Cis_p / 0.8, 1]^{-0.711} \times 0.995^{\text{edad}} [\times 0.969, \text{si es mujer}] [\times 1.08, \text{si es de raza negra}]$
κ es 0,7 si es mujer y 0,9, si es hombre, α es -0,248, si es mujer y -0,207, si es hombre, mín indica el mínimo de Cr_p/κ o 1, y máx indica el máximo de Cr_p/κ o 1^{27,28}.

Las limitaciones del uso de los valores séricos de Cr_p y de las ecuaciones derivadas de ella para estimar la TFG en la práctica clínica impulsaron la búsqueda de otros biomarcadores endógenos que no resultaran afectados por edad avanzada, enfermedades crónicas, alteraciones en la MM, desnutrición o exceso de agua libre. De esta forma, en algunas situaciones clínicas, el diagnóstico de una pérdida de la FR, podría realizarse con más exactitud, utilizando otro biomarcador endógeno como la Cis C²⁹.

La Cis C es una proteína endógena de 13 kilodaltons que se produce en células nucleadas del organismo en forma relativamente constante. Sus niveles en plasma pueden modificarse en enfermedades tiroideas o en algunos estados inflamatorios. Es filtrada por el glomérulo, y a nivel tubular, se reabsorbe y se cataboliza completamente. Esto impide que la Cis C pueda ser usada para determinaciones que relacionan simultáneamente sus concentraciones séricas con las urinarias (*clearance* o extracción). En este sentido y en función de sus ventajas teóricas sobre la Crp, el uso de ecuaciones de estimación de la TGF basadas en los niveles plasmáticos de Cis C es el mejor para la práctica clínica.³⁰

Dos razones adicionales llevaron a considerar el empleo de Cis C: 1) no requiere tener en cuenta la raza como coeficiente dentro de la ecuación, y 2) los estudios con gran número de pacientes mostraron que las ecuaciones de estimación de la TFG con Cis C (tanto *CKD-EPI Cis C*, como *CKD-EPI Cr_p-Cis C*), fueron los mejores predictores de riesgo CV y mortalidad, comparadas con las ecuaciones que usan solo la Crp.

En forma similar a lo sucedido anteriormente con la Crp (cuya estandarización llevó a que la magnitud fuera menor que la medida con métodos no trazables, y, consecuentemente, cambiaran los valores de referencia), los cambios de calibración para la determinación de Cis C de los kits utilizados durante los últimos años, han contribuido a que se registren valores más altos en su concentración sérica y mostraron también la necesidad de modificar las ecuaciones derivadas de ella. Finalmente, la falta de ventajas robustas junto con su alto costo y baja disponibilidad hicieron que su uso quedara relegado a situaciones particulares y a estudios de investigación³¹.

Anexo 5. Fórmulas de evaluación pronóstica para adultos mayores: algunos criterios y estrategias que podrían emplearse para diagnosticar la ERC en personas mayores.

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas gerontólogos y bioquímicos especializados.

Algunos expertos han argumentado que la TFG reducida en el adulto mayor debería considerarse un ejemplo de senescencia “fisiológica” del órgano; sin embargo, la alta prevalencia del fenómeno no lo hace necesariamente normal o fisiológico³².

Para el abordaje del adulto mayor con TFGe reducida, podrían ser de utilidad dos ecuaciones: la fórmula HUGe y la ecuación KFRe (*Kidney Failure Risk Equation*).

La fórmula HUGe sirve como método de *screening*, que deberá ser confirmado en la clínica, para diferenciar una ERC de la hipofiltración renal senil. Desarrollada hace algunos años, incluye como parámetros el hematocrito, la urea y el género. Esta fórmula puede ayudar a marcar si la disminución del FG < 60 ml/min/1,73 m² en mayores de 70 años se debe a los procesos fisiológicos de envejecimiento renal, o a la presencia de una ERC establecida por comorbilidades de la población añosa. El estudio original se basó en un modelo predictivo, transversal, no randomizado y multicéntrico, para elaborar la ecuación. Incluyó una población de 487 pacientes con diagnósticos ya confirmados de ERC y no ERC, para un análisis de concordancia entre las ecuaciones MDRD y HUGe, y se los comparó con una base de datos de 125373 pacientes (Hospital Universitario de Salamanca, el “Infanta Cristina”, hospital universitario, y el Hospital Don Benito de Extremadura, España).

Fórmula HUGe

Fórmula HUGe (L) = $2,303458 - [0,264418 \times Hto] + [0,1181 \times urea] [+ 1,383960, \text{si es varón}]$

Un resultado de la fórmula, HUGe < 0 significa NO ERC (la disminución del FG se asocia a envejecimiento renal), y HUGe > 0 significa presencia de ERC.

Esta herramienta mostró que puede ayudar a clasificar al individuo mayor de 70 años con FG < de 60 ml/min/1,73 m², como ERC, basándose en alteraciones de parámetros como son la urea y el Hto en relación con el género, pero fundamentalmente, en el hecho de que en el riñón senil normal, la excreción fraccional de urea está aumentada y la producción de eritropoyetina está conservada, a diferencia del riñón con ERC clásica, donde habitualmente están ambas funciones comprometidas. Finalmente, si se le adjunta un análisis de orina (valor alto de HUGe, baja TFGe y examen de orina alterado) se aporta mayor sensibilidad (95.8%) para el *screening* de ERC en esta población anciana^{33,34}.

Ecuación KFRe (*Kidney Failure Risk Equation*)

Es una buena herramienta para determinar el riesgo a 2 y a 5 años de desarrollar IRC estadio 5, utilizando como datos la edad, el género, la TFGe, y la relación albumina/creatinina

na urinaria. Permite revelar los pacientes con más riesgo y así, utilizar más eficientemente los escasos recursos de cuidado nefrológico especializado. Si bien se desarrolló en Canadá, la fórmula ha sido validada en aproximadamente 700000 individuos de más de 30 países de todo el mundo, lo que la convierte en la forma más precisa y eficaz de conocer el riesgo del paciente de llegar a estadio 5. Esto favorece el buen manejo de las derivaciones a Nefrología, la elección de la modalidad de tratamiento, del momento de confeccionar un acceso vascular y de la evaluación para trasplante renal. Se están llevando a cabo ensayos prospectivos para evaluar la utilidad de este instrumento^{35,36}.

Finalmente, un grupo de investigación denominado *Can-Solve CKD Researchers* está desarrollando herramientas interactivas, fácilmente disponibles en la web, que ayudarían a los médicos de atención primaria en Canadá, a usar la ecuación KFRE para hacer abordajes más personalizados de los adultos mayores con FG disminuido. Así, los individuos con “bajo riesgo” evitan la ansiedad innecesaria de ser catalogados como portadores de una enfermedad crónica, el temor a una IRC, y necesidad de diálisis. Los individuos con “alto riesgo” obtienen el beneficio de una más rápida derivación al especialista y, posiblemente, lograr frenar la progresión, basados en evidencia médica confiable. Más información se encuentra disponible en el sitio www.kidneyfailure.com

Anexo 6. Las nuevas ecuaciones.

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Ecuaciones BIS (*Berlin Initiative Study*)

BIS1: $3736 \times Cr_p^{-0,87} \times edad^{-0,95}$ (x 0,82, si es mujer)

BIS2: $767 \times Cis C^{-0,61} \times Cr_p^{-0,40} \times Edad$ (x 0,87, si es mujer)

El estudio de Iniciativa de Berlín (*Berlin Initiative Study*) fue realizado en una cohorte de ancianos (≥ 70 años) de una compañía de seguros (n: 610) de la cual se extrajeron datos relevantes. En el mismo se describieron dos ecuaciones: la BIS1 con base en Cr_p , y la BIS2 con base en Cr_p y Cis C. Los autores concluyeron que la ecuación BIS2 es la que debería usarse para estimar el FG en personas de 70 años o más con FR normal o leve a moderadamente reducida. Si la Cis C no estuviera disponible, la ecuación BIS1 podría ser una alternativa aceptable²².

Si bien aún no hay evidencia fuerte que demuestre su superioridad sobre la CKD-EPI, la ecuación BIS se desarrolló con una población específica de adultos mayores, lo que podría proporcionar una mayor exactitud respecto de CKD-EPI.

Ecuaciones FAS (*Full Age Spectrum*) y LMRCR (*Lund-Malmö Revised Creatinine*)

Aunque este consenso no incluye niños, mencionaremos que la ecuación CKD-EPI no es precisa para el otro extremo

de la vida, los niños, ya que sobreestima significativamente el FG en ellos. De esta forma, se desarrollaron ecuaciones separadas para niños [ecuación de Schwartz, CKiD: *The Chronic Kidney Disease in Children Study*], adultos jóvenes (CKD-EPI) y adultos mayores (BIS1), pero estas ecuaciones carecen de continuidad entre sí.

En 2016, Pottel y col., desarrollaron una ecuación para estimar la TFG, que se puede utilizar en todo el espectro de edad (FAS). Se basan en el concepto de la Cr_p “normalizada” (SCr / Q), donde Q es la mediana de la creatinemia de poblaciones sanas y, SCr es Cr_p , para tener en cuenta la edad y el sexo. De esta forma, obtienen matemáticamente coeficientes para utilizar en la ecuación (denominados “Q”) que permiten una continuidad a lo largo todas las edades, sin los “saltos” observados sobre todo en la transición pediátrico/adulto (muy significativa) y adulto/anciano³⁷.

La ecuación FAS ha sido validada en un gran número de individuos blancos (n= 6870, sanos y enfermos renales), 735 niños, 4371 adultos, y 1764 adultos mayores. Fue comparada también con la TFGm. La ecuación FAS Cr_p , mostró una mejor validez y continuidad en todo el espectro de edad, a la vez que menor sesgo y más exactitud que las ecuaciones de TFGe basadas en Cr_p recomendadas actualmente (MDRD y CKD-EPI).

La ecuación FAS se basa en tres supuestos fundamentales:

- 1) El FG promedio para poblaciones sanas (niños, adolescentes y adultos jóvenes) es igual a 107,3 ml/min/1,73 m², después de que la función renal madure (alrededor de los 2 años de edad) y hasta la edad de 40 años. Esta suposición también está respaldada por los resultados de un metaanálisis reciente en donantes de riñón vivo³⁸.
- 2) La disminución con la edad del FG, comienza alrededor de los 40 años.
- 3) El FG y la Cr_p normalizada por la población (SCr / Q) están inversamente relacionados.

Estos tres supuestos han llevado a la construcción de la ecuación FAS_{crea} :

$$FAS_{crea} = \frac{107,3}{Cr_p/Q} \times [0,988^{(edad-40)} \text{ cuando la edad es } > 40]$$

Existe, además, una ecuación FAS basada en Cis C (FAS-cysC) y una ecuación combinada de FAS basada en Cr_p y Cis C (FAS-combi). Por supuesto, presentan limitaciones propias de todas las ecuaciones basadas en Cr_p : su validación se limita únicamente a los caucásicos, y es necesario validar en poblaciones diferentes. Los autores señalaron que la Cis C “normalizada” es de 0,82 mg/dl hasta la edad de 70 años y de 0,95 mg/dl en mayores de 70 años³⁹⁻⁴¹. Por lo tanto, esta ecuación puede servir para estimar el FG desde el nacimiento hasta la muerte. De confirmarse esto último, tendría ventajas sobre el uso de una ecuación pediátrica, otra para adultos y una tercera ecuación geriátrica.

La ecuación revisada de Lund-Malmö (LMRCR)

Fue publicada en 2011 por Bjork y col. y también se ha presentado como representativa para ser usada en todas

las edades. Fue desarrollada a partir de una cohorte sueca de 850 individuos con edad entre 18 y 95 años [mediana de 60 años]. Los autores sugirieron, que, al compararla con las ecuaciones CKD-EPI y MDRD, fue superior para la población sueca, debido a una exactitud marcadamente mayor en TFGm <30 ml/min/1,73 m² 42.

En un estudio de 2012 en donde compararon las ecuaciones LMRCR y FAS Cr_p, concluyeron que estas serían una mejor alternativa que la CKD-EPI para la estimación de FG, puesto que estaban basadas en Cr_p en adultos mayores europeos, aunque las tres ecuaciones sobreestimaron la TFGm y tuvieron baja precisión, más pronunciada entre los hombres, y en pacientes con IMC <20 kg/m² 43.

La supuesta superioridad de estas ecuaciones y de otra recientemente publicada, la EKFC [*European Kidney Function Consortium*], respecto de la CKD-EPI es controvertida y deberá validarse en otras poblaciones [*swissnephro.org/blog/2021/1/15/estimating-gfr-the-european-kidney-function-consortium-ekfc-equation*].

Los expertos concluyen que el uso de múltiples marcadores de filtración (como la combinación de Cr_p y Cis C, con otros metabolitos y proteínas de muy bajo peso molecular) pueden mejorar mucho la precisión de las estimaciones de la TFG y reducir la necesidad de especificar la raza. Las ecuaciones futuras incluirán, seguramente, un panel de marcadores de filtración, en poblaciones con un espectro de edad y diversidad racial/étnica que valide su uso en todas 41.

Ecuación CKD-EPI Cr_p-Cis C sin considerar la raza

Recientemente, por considerar la raza en las ecuaciones de eGFR una construcción social y no biológica, el grupo colaborativo de estudios epidemiológicos en ERC (CKD-EPI) diseñó otras nuevas, que consideran Cr_p-Cis C sin inclusión de la raza, que resultaron más precisas que las ecuaciones de Cr_p o Cis C solas, y con diferencias menores entre grupos raciales (grupos poblacionales que incluían a personas de etnia negra con otros que no las consideraban) 44.

Referencias bibliográficas

- Denic A, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2016;23(1):19-28.
- Keller F. Kidney function and age. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(5):382.
- Musso CG, Jauregui JR, Macías-Núñez JF, Covic A. *Clinical Nephrogeriatrics. An Evidence-Based Guide*. 1st ed: Springer; 2019. 446 p.
- Poul Effersøe. Relationship between Endogenous 24-hour Creatinine Clearance and Serum Creatinine Concentration in Patients with Chronic Renal Disease. *Acta Medica Scandinavica*. 1957. Vol. CLVI, Fasc. VI.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-285
- Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol* 2014; 27: 635-641
- Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly-the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial*

- Transplant*. 2011;26(10):3286-95.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, de Jong A, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Vandel Velde M, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney international*. 2011;79(12):1331-40.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;80(1):93-104.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor B, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;79(12):1341-52.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Onuigbo M, Agbasi N. The CKD Express App @: An innovative state-of-the-art revolutionary CKD health management system. *KI Report*. VOLUME 5, ISSUE 3, SUPPLEMENT, S247, MARCH 01, 2020.
- Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *American journal of kidney diseases*. 2012;60(5):847-9.
- Winearls CG. A conversation with the Emeritus about older kidneys. *QJM*. 2009;102(2):143-4.
- Liyanage T. et al. *Lancet* 2015; 385:1975-1982. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration
- Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- KDIGO 2012: Kidney Disease: Improving Global Outcomes National Kidney Foundation. *Kidney international*. 2013;3(1):1-163.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*. 2019;73(3):s1-s772.
- Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker L, Katz R, Polkinghorne J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(10):932-43.
- Lees J, Welsh C, Celis-Morales C, Mackay D, Lewsey J, Gray S, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. 2019;25(11):1753-60.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-81.
- Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(3):555-64.
- Kanasaki K, Kitada M, Koya D. Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions. *Hypertens Res*. 2012;35(12):1121-8.
- Yang H, Fogo AB. Cell senescence in the aging kidney. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010;21(9):1436-9.
- Bitzer M, Wiggins J. Aging Biology in the Kidney. *Advances in chronic kidney disease*. 2016;23(1):12-8.
- Inker L, Schmid C, Tighiouart H, Eckfeldt J, Feldman H, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-29
- Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen B, Melsom F, et

- al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32: 497–507.
29. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 28: 830-838.
30. Newman D, Thakkar H, Edwards R, Wilkie M, White T, Grubb A, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995 47 312 -318
31. Benoit SW, Kathman T, Patel Y, Stegman M, Cobb C, Hoehn J, Deva- rajan P, Nehus E. GFR Estimation After Cystatin C Reference Material Change. *Kidney International Reports* (2021) 6, 429–436
32. Taal MW. Chronic kidney disease in older people – diagnosis, a etiology and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015, 24:475–479.
33. Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Macias-Núñez JF: The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J. Nutrition Health Aging.* 2011; 15: 480-484)
34. Musso CG, Maytin S, Conti P, Terrasa S, Primerano A, Reynaga A, Vilas M, Jauregui J. HUGE equation accuracy for screening chronic kidney disease: a prospective study. *J Aging Res Clin Pract.* 2017; 6:158–62.
35. Tangri N, Stevens L, Griffith J, Tighioutart H, Djurdjev O, Naimark G, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011; 305(15). DOI:10.001/jama.2011.451A
36. Tangri N, Grams M, Levey A, Coresh, Appel L, Astor B, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 315(2):1-11. doi:10.1001/jama.2015.18202
37. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaffner E, Eriksen B, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):798-806.
38. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P, et al. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron.* 2017;135(2):105-19.
39. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Sjöström P, Nyman U, Delanaye P, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney international.* 2019;95(5):1234-43.
40. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen B, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate. A cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med.* 10 November 2020. doi:10.7326/M20-4366
41. Levey AS, Tighioutart H, Inker LA. Improving Glomerular Filtration Rate Estimation—Across the Age and Diversity Spectrum. *Annals of Internal Medicine.* Editorial. Nov 2020
42. Björk J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011 May;71(3):232-9. doi: 10.3109/00365513.2011.557086. Epub 2011 Mar 10. PMID: 21391777
43. Björk J et al. Validation of the Lund–Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish Clinical Population. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology,* 2012; 46: 212–222
44. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighioutart H, Wang D, Sang Y, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23. doi: 10.1056/NEJMoa2102953.

ENFERMEDAD RENAL

4. Evaluación del filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica avanzada. Estadios 4 y 5

En los estadios avanzados de la ERC, incluyendo la decisión de inicio de tratamiento sustitutivo renal, y a pesar de las numerosas inconsistencias de resultados y debilidades descriptas para la medición de la TFG, se sigue usando con fines asistenciales la estimación de la TFG a partir de los niveles de Cr_p , mediante el uso las fórmulas MDRD o CKD-EPI. Esta última puede usarse solo cuando la Cr_p está estandarizada y trazable con IDMS (técnica de espectrometría de masa con dilución isotópica). Es importante recordar que la mayoría de los laboratorios de nuestro país no usan Cr_p estandarizada. En situaciones de decisión de inicio de reemplazo de la FR, algunos siguen opinando que es mejor usar la TFGm por CCr. Esta afirmación no cuenta con un estudio consistente que la respalde. Por el contrario, cuando la caída de la función renal es severa, el componente de secreción tubular de creatinina se incrementa, impidiendo el aumento de la Cr_p , por lo que el CCr, en estas situaciones, sobreestima el FG real hasta un 50 o 60 % (ver Anexo 2).

Otro analito endógeno utilizable para medir la depuración renal es la urea. Esta tiene el inconveniente de que se reabsorbe parcialmente a nivel tubular y subestima la función renal en alrededor del 15 al 20 %. Sin embargo, el uso asociado de ambas depuraciones, permitiría corregir parcialmente la subestimación generada por la secreción tubular de creatinina. Basadas en estos conceptos y varios trabajos que mostraron beneficios, algunas guías sugirieron su uso, particularmente en niños y pacientes desnutridos. El cálculo es simplemente la sumatoria de los aclaramientos de urea y creatinina dividida por dos y ajustada a la superficie corporal. Si bien lo sugerido por las guías no tuvo una adherencia elevada, en los últimos años, el *clearance* combinado de urea y creatinina ha cobrado un nuevo impulso. La fórmula se sugiere para medir la función renal residual en los pacientes que están en tratamiento sustitutivo, particularmente aquellos que están en diálisis peritoneal. Esta forma de medir la función renal residual es superior al solo hecho de valorar la diuresis residual en esta población^{1,2}.

Más allá de las circunstancias descriptas y salvando cues-

Tabla 1. Frecuencia de consultas sugeridas según estadio de la ERC.

Estadio de ERC	Frecuencia de consultas
3 A	6 meses
3 B	3 a 4 meses
4	2 meses
5	1 a 2 meses

tiones que generen dudas o situaciones específicas, que han sido señaladas en documentos previos y en el presente, se debe tener en cuenta que, en general, lo aconsejado es que, la evaluación del FG se haga mediante la TFGe por fórmula, y que para la decisión del ingreso a tratamiento sustitutivo se acompañe con la evaluación de la condición clínica y los síntomas.

Como se describe en el apartado de FG en la senescencia, para la población de alrededor de 70 años o mayor, el uso de TFGe mediante la fórmula CKD-EPI, en lugar de MDRD, es preferible. En pacientes con una albuminuria (relación albúmina/creatinina en orina aislada) normal, el uso de CKD-EPI hace que, 1 de cada 12 pacientes que estaban en estadio 3A con MDRD, dejen de estar mal clasificados como ERC³.

Para la mayoría de las situaciones clínicas de los pacientes con estadios avanzados, 4 y 5 (no en diálisis), de declinación funcional, el uso de una fórmula u otra es indistinto, aunque para un más adecuado seguimiento de la función renal se recomienda que no se intercambien visita a visita.

El uso de fórmulas a partir de la Cis C, de tener disponibilidad, puede ser ventajoso en algunas situaciones clínicas como: pacientes internados inestables, pacientes ancianos con MM reducida o difícil de valorar, o bien, con cambios rápidos en la FR, cuando se sospecha la presencia de sustancias que interfieren con la medición de creatinina, como cuerpos cetónicos y bilirrubina para el método de Jaffe, o catecolaminas y proteínas monoclonales para la medición enzimática. El hábito de fumar interfiere con la medición de Cis C⁴⁻⁶.

La dosificación y los ajustes de dosis de los medicamentos en los pacientes con ERC, han sido clásicamente regidos por la medición del CCr. En la actualidad, entidades como la *Food and Drug Administration (FDA)* en U.S., proponen para la mayor parte de los medicamentos que requieran ajuste de dosis acorde, que sean regidos por TFGe mediante fórmulas⁷.

A pesar de que es lo que la mayoría de las guías sugieren actualmente, son escasas las evidencias acerca del real valor predictivo que tiene la estimación por fórmula del FG sobre de la declinación de la FR en el tiempo, hasta la ERC avanzada, cuando se la compara con la TFGm mediante el aclaramiento de una sustancia exógena. La velocidad de declinación de la FR, estimada por fórmulas (cualquiera de ellas) estaría sobreestimada en los pacientes jóvenes y progresivamente subestimada, a medida que pasan los años, lo que es particularmente relevante en los mayores de 75 años⁸.

Se han desarrollado nuevas fórmulas con el afán de allanar varias de las dificultades que presentan las clásicas, sin embargo su real utilidad en la clínica es todavía debatida. En el Anexo 6 se presentan algunas consideraciones sobre las mismas.

El periodo óptimo de frecuencia de consultas de seguimiento de la FR para una población con ERC por cualquier causa es más corto a medida que progresa la enfermedad (ver Tabla 1). Particularmente en los pacientes en estadios 4 y 5 (no en diálisis) se sugiere que no se superen los 2 meses.

Estos son los intervalos entre consultas que sugieren la mayoría de las guías. La magnitud de la proteinuria puede modificar esta sugerencia. A medida que avanzan los estadios de la ERC, se acelera el riesgo relativo de presentar eventos cardiovasculares o muerte⁹.

Conclusiones

Las fórmulas sugeridas en esta población son: MDRD-4 para Cr_p no estandarizada y MDRD-IDMS o CKD-EPI, cuando la Cr_p utilizada es estandarizada.

- Se sugiere utilizar siempre la misma fórmula en el mismo paciente.
- No está demostrado que el uso de la depuración de creatinina aporte beneficios adicionales (ver Anexo 2) e inclusive la sobrestimación de la función renal podría fomentar el ingreso tardío de los pacientes a tratamiento sustitutivo [*].

[*] Nota: vale la pena recalcar que, en nuestro país, de manera no fundamentada, algunos profesionales hacen, y algunos financiadores exigen, mediciones repetidas de depuración de creatinina como requisito de ingreso a tratamiento sustitutivo en los pacientes con ERC avanzada.

Referencias bibliográficas

1. Almond A, Siddiqui S, Robertson S, Norrie J, Isles C. Comparison of combined urea and creatinine clearance and prediction equations as measures of residual renal function when GFR is low. *QJM*. 2008;101:619-624
2. Li T, Wilcox CS, Lipkowitz MS, Gordon-Cappitelli J, Dragoi S. Rationale and Strategies for Preserving Residual Kidney Function in Dialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2019;50:411-421
3. Hirst JA, Montes MDV, Taylor CJ, et al. Impact of a single eGFR and eGFR-estimating equation on chronic kidney disease reclassification: a cohort study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68(673):e524-e30.
4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(7):20-9.
5. Frazee E RA, Lieske JC, Kashani KB, Barreto JN, Virk A, Kuper PJ, Dierkhising RA, Leung N. Cystatin C-Guided Vancomycin dosing in critically ill patients: a quality improvement project. *American journal of kidney diseases*. 2017;69(5):658-66.
6. Seegmiller JC, Eckfeldt H, Lieske JC. Challenges in Measuring Glomerular Filtration Rate: A Clinical Laboratory Perspective. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25:84-92.
7. Hudson JQ, Nolin TD. Pragmatic Use of Kidney Function Estimates for Drug Dosing: The Tide Is Turning. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(1):14-20
8. Van Rijn MHC, Metzger M, Flamant M, et al. Performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate changes over time. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):819-27
9. Hirano K, Kobayashi D, Kohtani N, et al. Optimal follow-up intervals for different stages of chronic kidney disease: a prospective observational study. *Clinical and experimental nephrology*. 2019;23(5):613-20.

5. Evaluación del filtrado glomerular en el trasplante renal

La evaluación de la FR que estima el FG se ha transformado en una herramienta común en el seguimiento de los pacientes después de recibir un trasplante de riñón. De igual forma a lo evidenciado previamente en pacientes con riñones propios, las ecuaciones generadas a partir de la C_{r_p} , son herramientas útiles para el seguimiento de pacientes trasplantados y permiten a los nefrólogos advertir y valorar los cambios en su FR. Sin embargo, hasta hace poco más de 10 años atrás, las limitaciones en las poblaciones estudiadas, la falta de estandarización de la C_{r_p} en numerosos laboratorios y la heterogeneidad de los estudios realizados, impedían efectuar alguna recomendación a favor de utilizar alguna de esas fórmulas en pacientes trasplantados¹.

En nuestro medio, luego de validar las mediciones en una población de pacientes hospitalarios ambulatorios, con resultados similares a los proporcionados por Levey et al.^{2,4}, se midió con igual metodología la FR de pacientes con injerto renal, con CCR de 24 h, y se comparó con la TFGe por las fórmulas MDRD y CKD-EPI⁵. Los resultados, confirmaron que la CKD-EPI es la fórmula más adecuada para la evaluación de la FR de los pacientes con trasplante. Una validación con resultados similares fue efectua-

da en población asiática al comparar diferentes ecuaciones con la TFGm por ⁹⁹Tc-DTPA⁶. Sin embargo, un estudio francés falló en demostrar esta ventaja de la CKD-EPI sobre la ecuación MDRD⁷, y similar conclusión se obtuvo en otra publicación escandinava reciente, donde varias fórmulas fueron comparadas con la TFGm por ⁵¹Cr EDTA. Adicionalmente, en ese mismo trabajo, una fórmula que incluyó la Cis C, resultó más exacta para la estimación de la TFG en pacientes trasplantados⁸.

Una publicación reciente sobre un cotejo de fórmulas para estimar el FG en comparación con el ⁵¹Cr EDTA, concluyó que cualquiera de ellas podría utilizarse en estos pacientes, incluso la de CG⁹. Es importante considerar que, en esta investigación, los autores no analizaron fórmulas que incluyesen la Cis C. En alguna forma, concuerdan así con la consideración efectuada en la guías KDIGO, respecto del uso de fórmulas para estimar el FG, donde se concluía que resulta poco probable que las ecuaciones mejoren la capacidad de la C_{r_p} para estimar los cambios agudos en la función renal ya que, el único componente de la fórmula que cambia significativamente es el valor de C_{r_p} ¹⁰. En relación con el uso de Cis C, las guías consideraban escasa la evidencia arrojada por los estudios de validación efectuados

Autor	Año	Población	Evaluación de FG	Fórmulas	N	Resultado
Mombelli et al	2016	Argentina	Creatinina estandarizada* por IDMS*/ <i>Clearance</i> de creatinina de 24h	MDRD vs CKD-EPIcr	436	CKD-EPI redujo el N° de pacientes con FG <60 mL/min/1.73 m ² y los asigna a mejores estadios de ERC.
Townamchai et al	2013	Tailandia	Creatinina estandarizada por IDMS y ⁹⁹ Tc-DTPA	Nankivell, MDRD, CKD-EPIcr	97	CKD-EPI tuvo mejor performance [exactitud, precisión, bias, diferencia de medias]
Masson et al	2013	Francia	<i>Clearance</i> de inulina y ⁵¹ Cr-EDTA	MDRD vs CKD-EPIcr	825	No hubo diferencias entre ambas fórmulas
Salvador et al	2017	Noruega	Creatinina estandarizada por IDMS, Cistatina C por inmunoensayo turbidimétrico, <i>clearance</i> por ⁵¹ Cr-EDTA, <i>clearance</i> por iohexol.	MDRD, Nankivell, CKD-EPIcr, CG, CKD-EPIcysC, CAPAcysC, CKD-EPI <i>creatinine</i> + cyst C	594	MDRD fue más exacta en fórmulas que utilizan creatinina. Las fórmulas con combinación creatinina + Cistatina C fueron las más exactas, precisas y con menor bias.
Kamaruzaman et al	2019	Malasia	<i>Clearance</i> de ⁵¹ Cr-EDTA	CG, MDRD, CKD-EPI, Nankivell	37	Equivalencia entre las fórmulas que incluyen creatinina sérica
Yang et al	2017	Korea	Cistatina C por inmunoensayo turbidimétrico, ⁹⁹ Tc-DTPA	MDRD, CKD-EPI cr, CKD-EPIcysC, CKD-EPI <i>creatinine</i> + cyst C	70	Las fórmulas que utilizan CysC mostraron mejor performance, incluso en aquellos pacientes con FG <45 mL/min/1.73 m ²
Masson et al	2015	Francia	Creatinina, Cistatina C <i>Clearance</i> inulina	CKD-EPI cr, CKD-EPI cysC CKD-EPI cr + cyst C	145	Las fórmulas que utilizan CysC no mostraron una mejor performance, en pacientes con FG entre 45-60 mL/min/1.73 m ²

hasta ese momento en pacientes con trasplante renal para las estimaciones que la utilizaron. Respecto de este biomarcador, varios años después, Yang, analizando otro grupo étnicamente similar y utilizando como referencia ^{99}Tc DTPA, confirmó su mejor performance respecto de las ecuaciones basadas en Cr_p , aun en el grupo de pacientes con FG más bajo¹¹. Sin embargo, nuevamente Masson, utilizando una ecuación derivada de Cis C y comparándola con TFGm con Cl_n , no pudo demostrar que los pacientes mal clasificados como portadores de ERC en estadio 3 A por ecuaciones derivadas de Cr_p , resultaran reclasificados en un escalón superior por la nueva ecuación con Cis C¹².

Vemos, entonces, que la evaluación del FG en los pacientes en situación de trasplante renal, con utilización de la Cr_p o ecuaciones derivadas de ella, puede variar considerablemente en relación con la de la población general y también, en comparación con pacientes con diferentes grados de ERC. La condición de “monorrenos funcionales”, las diferencias del estado nutricional de estos pacientes, las limitaciones de la Cr_p como biomarcador en la evaluación del FG y las drogas que reciben, son algunos de los factores que determinan estas diferencias.

En función de ello, la utilización de otros biomarcadores ha sido sugerida. La Cis C, como referimos, es el más comúnmente empleado. Lamentablemente, su precio y su baja disponibilidad en nuestro medio, al menos por ahora, dificulta que en esta guía pueda ser sugerida para su uso rutinario.

De esta forma, podría señalarse que las ecuaciones derivadas de Cr_p (MDRD o CKD-EPI) son aptas para la estimación del FG de los pacientes con trasplante renal y, los médicos tratantes pueden optar por alguna de ellas, en caso de que en sus laboratorios utilicen métodos trazables con IDMS o no. Ambas se han revelado como superiores, en la mayoría de los estudios, a las históricamente utilizadas en estos pacientes (CG y Nankivell)^{13,14}.

En relación con el uso de Cis C, sus limitaciones, inconvenientes y falta de ventajas han sido ya mencionados en otros puntos. El Anexo 7 reúne la información de los estudios donde se valoró el FG en los pacientes trasplantados.

Conclusiones

- Las ecuaciones derivadas de Cr_p (MDRD-4 o CKD-EPI) son aptas para la estimación del FG de los pacientes con trasplante renal. Los médicos tratantes pueden optar por alguna de ellas ya sea que en sus laboratorios utilicen Cr_p trazable con IDMS, o no.
- Las ecuaciones que incluyen la Cis C en su formulación, aunque promisorias en función de la comparación con los marcadores exógenos del FG, podrán utilizarse en la medida de su disponibilidad.

Anexo 7. Estudios de evaluación de FR en pacientes trasplantados

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Referencias bibliográficas

1. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J and Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *American journal of kidney diseases*. 2008;51(6):1005-15.
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
4. Rosa-Diez GJ, Varela F, Crucelegui S, Algranati SL, Greloni G. [Comparison between CKD-EPI and MDRD-equations to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients]. *Medicina*. 2011;71(4):323-30.
5. Mombelli CA, Giordani MC, Imperiali NC, Groppa SR, Ocampo L, Elizalde RI, et al. Comparison Between CKD-EPI Creatinine and MDRD Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Patients. *Transplantation proceedings*. 2016;48(2):625-30.
6. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T, Avihingsanon Y, Tirathananagul K, Katavetin P, et al. The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol*. 2013;79(3):206-13.
7. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95(10):1211-7.
8. Salvador CL, Hartmann A, Åsberg A, Bergan S, Rowe AD and Mørkrid L. Estimating Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients: Comparing a Novel Equation With Commonly Used Equations in this Population. *Transplant Direct*. 2017;3(12):e332.
9. Kamaruzaman L, Mohd R, Zaki FM, Hod R and Aziz AA. Estimating glomerular filtration rate in adult kidney transplant recipients in the Asian population. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2019;30(3):587-96.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
11. Yang Y, Kim KY, Hwang I, Yim T, Do W, Kim MJ, et al. Cystatin C-Based Equation for Predicting the Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation proceedings*. 2017;49(5):1018-22.
12. Masson I, Maillard N, Cavalier E, Alamartine E, Mariat C and Delanaye P. KDIGO Guidelines and Kidney Transplantation: Is the Cystatin-C Based Recommendation Relevant? *American journal of transplantation*. 2015;15(8):2211-4.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
14. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD and Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation*. 1995;59(12):1683-9.

ESTADOS DE INCREMENTO HABITUAL DEL FILTRADO GLOMERULAR**6. Embarazo. Evaluación del filtrado glomerular en el embarazo**

Durante la gestación, la longitud del riñón aumenta de 1,0 a 1,5 cm, debido al incremento del volumen vascular e intersticial. Además, a nivel del sistema colector, ocurre una dilatación fisiológica por el aumento en la síntesis y secreción de prostaglandinas, progesterona y relaxina, responsable de la hidronefrosis fisiológica, estasis urinaria ureteral y del reflujo vesicoureteral, que puede persistir hasta las semanas 12 a 16 del puerperio¹. Los principales cambios fisiológicos son el aumento del FG, entre 40 y 60 %, y del flujo plasmático renal (FPR)².

Filtrado glomerular en el embarazo normal

La hiperfiltración propia del embarazo normal, nos obliga a definir los valores normales o de referencia de la TFG y de la Cr_p para esta población. Una publicación de 2009, que seleccionó estudios entre el año 1975 y el 2008, mostró los siguientes valores para TFG y Cr_p durante el embarazo normal³:

La mayoría de las publicaciones sugieren que las fórmulas convencionales para estimar el FG carecen de utilidad⁴⁻⁶. Según la guía de Reino Unido de 2019, *Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease*, para valorar el FG en embarazo, recomienda la Cr_p y declara que el uso de fórmulas, no es aconsejable⁷.

En un estudio retrospectivo, que evaluó publicaciones entre 2006 y 2015 (n= 243534) desde 10 semanas previas a la gestación, hasta 18 semanas post parto, se definió la media de Cr_p en: 0,68 mg/dl (60 μ mol/l) antes del embarazo, 0,53 mg/dl (47 μ mol/l) entre 16 y 32 semanas; y 0,72 mg/dl (64 μ mol/l) en las primeras semanas posparto⁸. La caída de Cr_p en un promedio de 0,40 mg/dl, no refleja solo el aumento de la TFG inducida por el embarazo, sino, que también ocurre debido a hemodilución por la expansión del volumen plasmático⁹.

En un trabajo en el que se midió CIn en 12 mujeres embarazadas caucásicas y se comparó con CCr, MDRD, CG, 100/ Cr_p , y la fórmula del estudio "Diabetes and Complications Control Trial" (DCCT), durante el 2º y 3º trimestre, y posparto, hallaron que la mayoría de las ecuaciones subestimó el FG, y que el CCr

de 24h era poco práctico. En otros estudios, que evaluaron MDRD o CKD-EPI con CIn o CCr, las TFGs subestimaron hasta un 20% el FG^{4,6,10}.

En el embarazo, una Cr_p superior a 0,80 mg/dl, se considera anormalmente elevada¹¹. Respecto de otros marcadores como Cis C, en embarazo normal, un estudio observó que aumenta en el 2º trimestre, a pesar de una mayor TFG, lo que sugiere que factores gestacionales adicionales pueden modificar el manejo renal de la Cis C, hecho que dificultaría su uso¹².

Filtrado glomerular en el embarazo: HTA, preeclampsia y ERC previa

Entre las complicaciones del embarazo con mayor impacto clínico materno infantil, está la HTA. Aproximadamente el 10% de las embarazadas presentan una PA > 140/90 mm Hg y es más frecuente en las jóvenes primíparas y en mujeres mayores múltiparas². La preeclampsia (PE) es una importante causa de morbimortalidad fetal, debido al bajo peso al nacer o prematuridad, y las complicaciones maternas pueden variar desde fracaso renal agudo a síndrome de HELLP, fallo hepático, edema cerebral, convulsiones o muerte⁹. Cuando se evaluó la TFG con CIn, CCr y TFGs por MDRD en PE, y en embarazadas con ERC preexistente contra grupo control, MDRD subestimó el FG en alrededor de 40ml/min respecto del CIn en embarazadas sanas¹⁰. Entre mujeres con PE o ERC previa, MDRD y CG también subestimaron el FG^{6,10}. Algunas publicaciones sugieren, en ERC preexistente, medir CCr¹⁰. Aunque la prevalencia de ERC en mujeres en edad fértil parece relativamente baja (0,1 a 4,0 %), las complicaciones del embarazo en este contexto son muchas y graves¹⁴. En un estudio realizado con un grupo de embarazadas con PE, concluyeron que Cis C, podría servir como un marcador de la etapa de transición entre cambios renales adaptativos, y PE¹³, aunque es importante recordar las limitaciones en su uso, mencionadas precedentemente.

Es interesante analizar dos aspectos relacionados en la interacción ERC y embarazo:

a) El efecto del embarazo en la enfermedad renal (ER)

El embarazo puede activar algunas enfermedades rena-

Tabla 2. Valores de referencia para el índice de filtración glomerular en embarazo.

Unidad	Mujer no embarazada	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre
ml/min	106-132	131-166	135-170	117-182

Tabla 3. Valores de referencia para creatinina en sangre.

Unidad	Mujer no embarazada	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre
mg/dl	0,50-0,90	0,40-0,70	0,40-0,80	0,40-0,90

les (lupus u otras colagenopatías) y la FR puede disminuir como consecuencia del embarazo. La magnitud de la caída y su persistencia suelen estar determinadas por la gravedad de la enfermedad renal subyacente¹⁵⁻¹⁷. Evaluar el estadio de la ER puede ser erróneo, debido a los cambios fisiológicos que acompañan al estado grávido, es por eso que cuando se sigue la evolución del FG, se debe tener en cuenta el cambio hemodinámico que genera el embarazo. En estas pacientes, la HFG del embarazo puede estar distorsionada e inclusive ausente por pérdida de FR residual. La HTA tratada inadecuadamente, y la proteinuria, también contribuyen al riesgo de pérdida de FR¹⁴. Cuando la proteinuria excede 1,0 g/día, y la TFG es menor que 40 ml/min, suele aparecer una caída acelerada de la TFG posparto. En términos de complicaciones materno-fetales a corto, mediano y largo plazo y de aceleración de la ER, algunos autores clasifican en: ER leve ($Cr_p < 1,30$ mg/dl); moderada ($Cr_p 1,30$ a $1,90$ mg/dl); y grave ($Cr_p > 1,90$ mg/dl)¹⁸.

b) El efecto de la ER en el embarazo

El grado de deterioro de la FR, además de la HTA y proteinuria, pueden ser determinantes de la mala salud materna y, de mayor riesgo de complicaciones durante la gestación y perinatales. En una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó 23 estudios (n= 506340), observaron mayores probabilidades de PE, parto prematuro, neonatos pequeños para edad gestacional, cesárea, abortos y muerte neonatal, en mujeres con ERC en comparación con mujeres sanas. También observaron que los eventos adversos eran mayores, cuanto mayor era el grado de ER¹⁷.

Embarazo y trasplante renal

Se estima que el 2 al 5 % de las mujeres trasplantadas se embarazan. Cuando la función del aloinjerto antes del embarazo está alterada, el embarazo puede acelerar su pérdida. Cuando la Cr_p supera 1,50 mg/dl, hay mayor probabilidad de disfunción del injerto posparto, que puede acelerarse por PE sobreimpuesta. Complicaciones del embarazo ocurren con más frecuencia en receptores de trasplante renal en comparación con la población general, HTA (54% vs 5%), PE (27% vs 3,8%) y diabetes gestacional (8% frente a 3,9%). Los resultados adversos incluyen bajo peso al nacer, mayor riesgo de parto por cesárea y admisiones a cuidados intensivos¹⁹⁻²¹.

Conclusiones

- Se sugiere para la valoración del FG en embarazo sin enfermedad renal, el uso de Cr_p , y se desaconseja el uso de TFGe. También carece de utilidad el CCr.
- Se sugiere en embarazadas con ER previa, la estadificación de riesgo mediante Cr_p y, en algunos casos, CCr.
- En PE se sugiere utilizar Cr_p y ácido úrico. Se desaconseja el uso de TFGe.
- Se sugiere en embarazadas trasplantadas usar Cr_p o CCr. Se desaconseja el uso de TFGe.

Referencias bibliográficas

1. Moreno Santillan A, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega C, Martínez-Adame L, Gómez B, Briones-Garduño J. Acute renal failure in obstetrics. Literature review. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2018;41:287-93.
2. Otero González A. Embarazo y Riñón. *Nefrología al día*. 2020.
3. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-31.
4. Alper AB, Yi Y, Rahman M, Webber L, Magee L, Daddasz P, et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol*. 2011;28(6):425-30.
5. Marques LPJ, Rocco R, Victor MH, Novaes B., Batista A., Rosa Santos A. Clinical use of estimating glomerular filtration rate equations during pregnancy. *Health (NY)*. 2011;3(01):5.
6. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davinson JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG*. 2008;115(1):109-12.
7. Wiles K, Chappell L, Clark K, Matt Hall L, Lightstone L, Mohamed G, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC nephrology*. 2019;20(1):401.
8. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk J, Wald R, Garg A, et al. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy. *JAMA*. 2019;321(2):205-7.
9. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2009;20(1):14-22.
10. Ahmed SB, Bentley-Lewis R, Hollenberg NK, Graves S., Seely E. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in pregnancy. *Hypertension in pregnancy*. 2009;28(3):243-55.
11. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Advances in chronic kidney disease*. 2007;14(2):132-45.
12. Bramham K, Makanjuola D, Hussein W, Cafful D, Shehata H. Serum cystatin is not a marker of glomerular filtration rate in pregnancy. *Obstetric medicine*. 2009;2(3):121-2.
13. Niraula A, Lamsal M, Baral N, Majhi S, Khan S, Basnet P, et al. Cystatin-C as a Marker for Renal Impairment in Preeclampsia. 2017;2017:7406959.
14. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, ZaKharova E, Levin A. What we do and do not know about women and kidney diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Physiology international*. 2018;105(1):1-18.
15. Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):1182-94.
16. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015;26(8):2011-22.
17. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2015;10(11):1964-78.
18. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *American journal of kidney diseases*. 2007;49(6):753-62.
19. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation*. 2009;9(7):1541-9.
20. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han D, Yang W, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation*. 2008;85(10):1412-9.
21. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2013;8(2):290-8.

7. Obesidad. Evaluación del filtrado glomerular en la obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad “como una acumulación anormal excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Su prevalencia se incrementa año tras año, convirtiéndose en un grave problema para la salud pública.

En Argentina, según la última *Encuesta de Factores de Riesgo (ENFR) del Ministerio de Salud de la Nación* de 2019, la prevalencia de obesidad es del 25.4%, mientras que la de sobrepeso llega al 36.2%¹. El problema de la obesidad no solo afecta a los adultos, sino también a los niños; según datos de la OMS, Argentina tiene la segunda tasa más alta de sobrepeso en menores de 5 años de América Latina y el Caribe, con un 9,9%, como consecuencia de la ingesta desmedida de alimentos procesados industrialmente y bebidas azucaradas. Los resultados de la 2ª *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS)* realizada en 2018, reflejan que el exceso de peso es el problema más grave de malnutrición en Argentina, con una prevalencia de 13,6% en menores de 5 años, y de 41,1% en el grupo de 5 a 17 años.

La obesidad es uno de los componentes principales del síndrome metabólico, que se asocia a largo plazo con HTA, hiperglucemia y resistencia a la insulina, y, por lo tanto, es un importante factor de riesgo de generación de ER, con un impacto directo en el desarrollo de ERC y su forma más avanzada, la enfermedad renal crónica terminal (ERCT)^{2,3,4}.

El tejido adiposo es un órgano endócrino involucrado en la síntesis y secreción de diferentes sustancias que regulan numerosos procesos fisiológicos, lo que asociado a cambios hemodinámicos genera la acumulación y producción de moléculas que impactan sobre la FR (Ver detalles en Anexo 8).

Es evidente que conocer la FR en pacientes obesos es importante, puesto que, en ausencia de otras enfermedades, tiene una primera etapa con aumento de la TFG o HFG, fenómeno no inocuo, ya que suele ser un riesgo condicionante de la futura lesión renal. Por supuesto, conocer la TFG también es útil para saber el estadio de ERC, y hacer un mejor ajuste de la dosis de los fármacos eliminados por los riñones en estos pacientes⁵.

La medida de FR más utilizada es la TFG mediante fórmulas. En los pacientes con sobrepeso/obesidad, existe una desproporción entre peso real y peso teórico y habitualmente presentan sarcopenia por lo que, tanto la medición del CCr, como todas las fórmulas basadas en esta Cr_p, están sesgadas.

Evaluación del filtrado glomerular en los obesos

El CCr es una herramienta válida para la evaluación del FG, y tal como se ha explicado previamente, el punto crítico es la adecuada recolección de orina de 24 horas.

Si bien lo habitual es corregir o adecuar el CCr por área de superficie corporal (SC) especialmente con el fin de clasificar el estadio de la ERC, todavía existen controversias sobre cómo hacerlo en sujetos obesos. De hecho, las ecuaciones

de evaluación de la TFG que usan SC, no han sido validadas en individuos obesos^{6,7}. Un problema que se ha descrito en esta población es que se subestima la TFG cuando se corrige por superficie corporal, lo cual impide detectar los posibles estados de HFG. De igual manera sucede con la FR normal o disminuida, con la consecuente modificación de la estadiificación de la ERC y la dosificación de fármacos en estos pacientes.

Ecuaciones de estimación de TFG en los obesos

La mayor parte de las ecuaciones publicadas actualmente para estimar la TFG, no han sido validadas para pacientes obesos, y diversos estudios analizan la variabilidad que presentan comparadas con la TFGm. En general, las fórmulas que incluyen peso, altura o SC subestiman el FG en estos pacientes, que se hace aún más importante, cuanto mayor es el índice de masa corporal (IMC).

1. CKD-EPI, estimada a partir de Cr_p estandarizada, es la recomendada actualmente por la National Kidney Foundation^{7,8} para la estimación de la TFG.

2. La indexación por SC es particularmente engañosa en pacientes como los obesos, edematizados y anoréxicos por lo que, algunos autores consideran que no es adecuada en el seguimiento longitudinal de la TFG de estos pacientes⁹.

3. Varias publicaciones han reportado que la ecuación MDRD sobreestima la TFG en obesos^{10,11}.

4. La fórmula de CG sobreestima el FG, y está totalmente desaconsejada para esta población¹².

5. La ecuación de Salazar-Corcorán, publicada en 1988, la única establecida a partir de una población de obesos, estima el CCr y ha sido elaborada utilizando el método de picrato alcalino de la creatinina, sin ser validada para métodos trazables o estandarizados⁵.

6. La fórmula FAS fue diseñada para medir la TFG en pacientes en seguimiento por Nefrología en transición de adolescente a adulto, (ver Anexo 6). Es una novedosa ecuación, pero no ha sido validada en pacientes obesos y/o con sobrepeso¹³.

El uso en esta población de mediciones con base en Cis C o ecuaciones que la incluyen es un tema muy controversial, dado que el tejido adiposo es generador de Cis C. Actualmente, se ha sugerido el uso de ecuaciones que incluyen ambas, Cr_p y Cis C, para la valoración del FG en pacientes sometidos a cirugía bariátrica^{14,15}. Teniendo en cuenta la escasa información y las limitaciones ya referidas para Cis C, consideramos no indicado su uso.

Medición del filtrado glomerular a través de marcadores exógenos

Se ha demostrado que, a mayor IMC, las ecuaciones de estimación del FG,

tienen mayor sesgo y menor precisión. Es por ello que la valoración de la TFG a través de marcadores exógenos (Iohexol, Iotalamato) se considera como el método de referencia en pacientes con sobrepeso u obesidad, y sería de

elección en obesos mórbidos, especialmente para el ajuste de dosis de fármacos al peso corporal y la función renal.

Conclusiones

- Se sugiere utilizar la valoración de la TFG mediante fórmulas de estimación. En caso de contar con Crp estandarizada, se recomienda utilizar la fórmula CKD-EPI, expresando los resultados en ml/min, sin corrección por SC (*).
- Para algunas situaciones particulares, como la obesidad mórbida, se sugiere el uso de CCr, sin corrección por SC.
- Si el caso lo amerita, se sugiere medir la TFG con marcadores exógenos. (*) Los valores obtenidos mediante la ecuación de CKD-EPI están ajustados a una SC estándar (1,73 m²). Según algunas publicaciones, en pacientes con desviaciones importantes de su IMC, los valores TFG (medidos o estimados) no se deberían normalizar a 1,73 m². Por el contrario, se sugiere multiplicar el resultado del laboratorio expresado en ml/min/1,73 m² por el cociente de la SC real del paciente dividido por 1,73 m² (TFG × SC/1,73 m²)^{16,17}.

Anexo 8. Principales conceptos de obesidad en relación con la función renal

Este contenido es de especial interés para nefrólogos, internistas y bioquímicos especializados.

Se considera a la obesidad un factor de riesgo en el desarrollo de insulinoresistencia. El incremento del tejido adiposo está relacionado con un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, que junto a los ácidos grasos y la producción de especies reactivas del oxígeno, parecen ser los responsables del desarrollo de la insulinoresistencia, que impacta nocivamente en varios tejidos.

Se han descrito cambios hemodinámicos en la FG, así como alteraciones anatómicas en sujetos con obesidad, de los que la primera manifestación clínica de lesión renal es el aumento significativo de albúmina en la orina.

De las formas en que la obesidad puede afectar los riñones, la más conocida es la glomerulopatía relacionada con la obesidad (ORG), que se caracteriza por glomerulomegalia y que puede ir acompañada o no de lesiones de glomérulo, esclerosis focal y segmentaria. La HFG es otra característica que acompaña a la obesidad y ha sido identificada como uno de los mecanismos patogénicos más importantes en la ORG.

Del análisis de diferentes estudios, se desprende una relación lineal entre la TFG y los marcadores de obesidad como el IMC, la circunferencia de cintura y la relación cintura-cadera. La HFG, necesaria para alcanzar la alta demanda metabólica secundaria al aumento del peso corporal, se produce a través de la vasodilatación de la AA de los glomérulos como respuesta al aumento de la reabsorción tubular de sodio en el túbulo contorneado proximal. Esta vasodilatación

incrementa la presión hidrostática intraglomerular, produce la HFG, hipertrofia glomerular, la aceleración de las lesiones glomerulares y la ER. Por lo tanto, la obesidad afecta de forma independiente la capacidad de filtración de los riñones y, con el tiempo, conduce al desarrollo de ER¹⁸.

Es interesante plantear por qué algunos sujetos obesos desarrollan ERC, mientras que otros, con igual o mayor grado de obesidad, no. Al respecto, el estado metabólico que acompaña a la obesidad parece ser la respuesta. En el contexto del síndrome metabólico, es decir, la combinación de obesidad, HTA, dislipidemia y prediabetes, entre otras alteraciones, es donde la obesidad se constituye en un factor de riesgo de ER¹⁹.

Referencias bibliográficas

1. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR). Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles.
2. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2018;30(2):241-6.
3. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1727-1736.
4. Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2007;7(6):449-53.
5. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med*. 1988;84:1053-60.
6. Frequently Asked Questions (FAQ) About GFR Estimates (GFR_e). National Kidney Foundation (NKF) copyright 2014
7. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu M, Juillard L, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:720-727
8. Levey AS, Lesley A, Stevens MS, Zhang YL, Castro AF 3er, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
9. Delanaye P, Krzesinski JM. Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c289-292.
10. Stevens LA, Claybon MA, Shmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-495
11. Pérez Loredó J, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada [parte II] ajuste a superficie corporal. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2016; 36:34-47
12. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine [editorial]. *Nephron*. 1992; 62: 249-56.
13. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen O, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:798-806.
14. Von Scholten B, Persson F, Svane M, Hansen T, Mabsbad S, Rossing P. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrology*. 2017; 18:52 DOI 10.1186/s12882-017-0474
15. Li K, Zou J, Zhibin Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0163907
16. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, Navarro-Díaz M, Negrín

- Mena N, Folgueras T, Escamilla B, Estupiñán S, Delgado-Mallén P, Marrero-Miranda D, González-Rinne A, Miquel-Rodríguez RM, Cobo-Caso MA, Díaz-Martín L, Jiménez-Sosa A, González-Rinne F, Torres A, Porriani E. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44:1129-1140.
17. Chang A, et Al. Kidney Function in Obesity – Challenges in Indexing and Estimation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25:31–40. doi:10.1053/j.ackd.2017.10.007.
18. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med*, 2017;11:340-348
19. Kambham N, Markowitz GS, Valeri M, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001;59:1498-509

8. Consideraciones finales

Luego de una cuidadosa y crítica revisión de la información disponible, el presente documento pretende contribuir al tema de la evaluación de la función renal y su implicancia en la salud. Para su confección, hemos tomado como guía la realidad y las posibilidades de la Argentina, priorizando el hecho de hacerlo para la vida real de nuestra práctica clínica. Para ello sumamos miradas complementarias de los expertos designados por: la Sociedad Argentina de Nefrología, la Asociación Bioquímica Argentina, la Fundación Bioquímica Argentina y la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina. Asimismo, tuvimos muy en cuenta que este documento debería ser no solo para los especialistas, sino esencialmente para los bioquímicos y médicos que están en el primer nivel de atención. Las características distintivas del consenso son:

- a) Detalle de las herramientas de que disponemos para evaluar la funcionalidad de los riñones: ventajas, inconvenientes y limitaciones de cada una de ellas.
- b) Énfasis en la preferencia actual del uso de fórmulas de estimación, pero teniendo en cuenta cuáles son sus limitaciones y cuándo sugerimos medir, y no estimar, la función renal.
- c) Descripción de cómo usar los cálculos en situaciones clínicas particulares y frecuentes de la práctica diaria. Las principales condiciones a las que hicimos referencia son: los adultos mayores, los pacientes con ERC avanzada (estadios 4 y 5 no diálisis), las mujeres embarazadas, los pacientes trasplantados y los obesos.
- d) Inclusión de anexos en la mayoría de los puntos con información relevante para los especialistas.
- e) Al final de cada punto se resumen los principales conceptos y nuestras sugerencias. Luego de un extenso trabajo con múltiples reuniones, deseamos que este documento pueda ser un aporte a la práctica de médicos y bioquímicos y también, un elemento de consulta para los especialistas.

CURSOS ABA

ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA

CICLO LECTIVO 2022

PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA

Informes e inscripción

Secretaría de la Asociación Bioquímica Argentina

Venezuela 1823 Piso 3 (1096) – Buenos Aires -Argentina

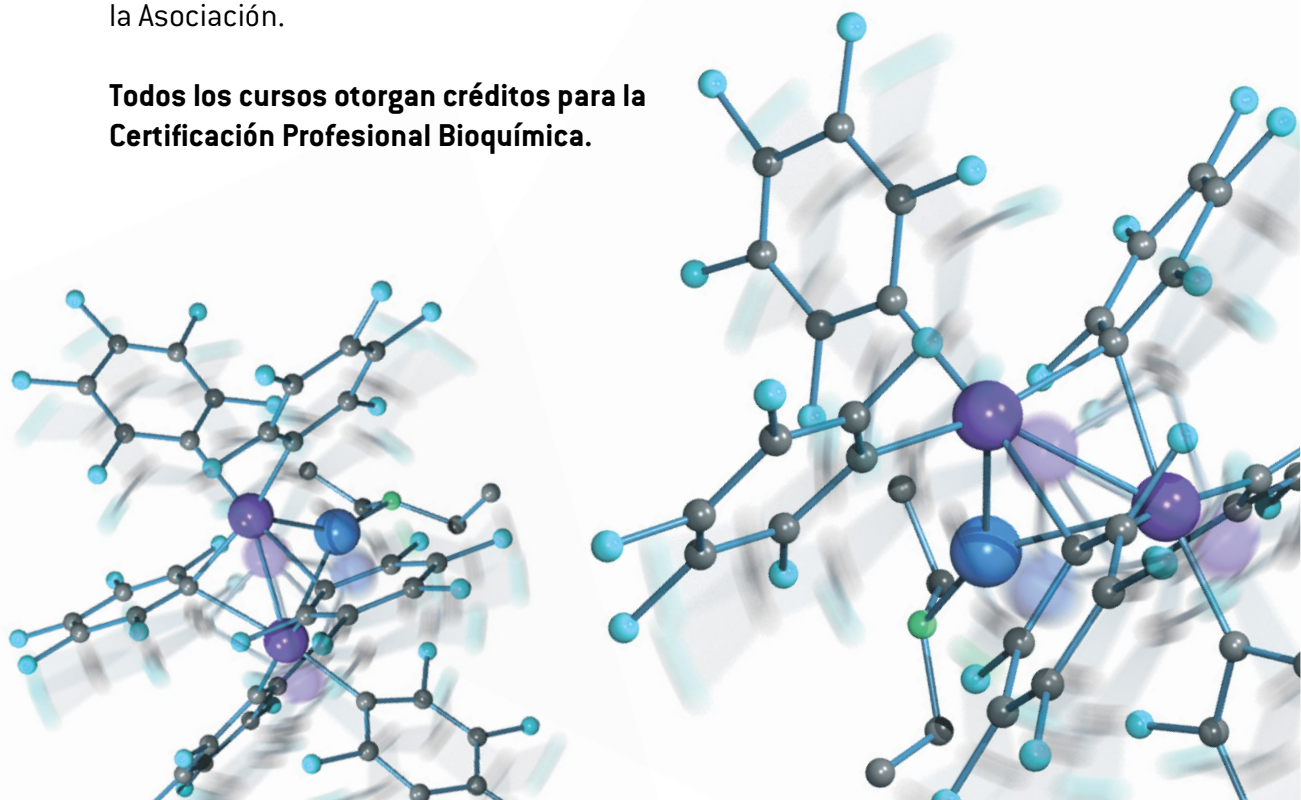
Tel: (011) 4381-2907 Telefax: (011) 4384-7415 - De 15 a 19 Hs.

Consultas administrativas: [cursos@aba-online.org.ar](mailto: cursos@aba-online.org.ar)

Programas completos disponibles en: <http://www.aba-online.org.ar/>

Nota para no socios: abonando la primera cuota social y adhiriendo al débito automático por tarjeta, podrá acceder a los cursos ABA como socio, recibiendo además todos los beneficios de la Asociación.

Todos los cursos otorgan créditos para la Certificación Profesional Bioquímica.



Anuncie en ByPC...

Bioquímica y Patología Clínica



Revista de la Asociación Bioquímica Argentina
Incorporada al Latindex y a la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC)

Venezuela 1823 - Piso 3 - CP (1096)
Buenos Aires - Argentina
Tel/ fax: 4384-7415 - Tel: 4381-2907
e-mail: info@aba-online.org.ar
www.aba-online.org.ar

VOL 74 - Nº 1 - 2010
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761

Bioquímica y Patología Clínica

Médula ósea de paciente de 4 meses de edad con Síndrome de Chediak Higashi

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina
Incorporada al Latindex y a la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC)

VOL 75 - Nº 2 - 2011
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761

Bioquímica y Patología Clínica

Congreso Nacional Residentes Bioquímicos
Sociedad Argentina de Hematología
y 26 de Agosto 2011

VOL 74 - Nº 2 - 2010
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 2250-9903 Ed. en línea

Bioquímica y Patología Clínica

69º Congreso Argentino de Bioquímica: Los Grandes Síndromes Clínicos: De la sospecha clínica al diagnóstico bioquímico molecular*

Argentinos,
Botero

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina
Incorporada al Latindex y a la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC)

VOL 74 - Nº 2 - 2010
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 2250-9903 Ed. en línea

Bioquímica y Patología Clínica

**Personajes destacados:
Eugenia Sacerdote de Lustig**

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina
Incorporada al Latindex y a la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC)

NB

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina
Incorporada al Latindex y a la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC)

ABA

PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA ABA 2022

	INICIO	DURACIÓN	DIRECTOR/A
LA NEFROLOGÍA DESDE EL LABORATORIO Y LA CLÍNICA I: Fisiopatología renal y bioquímica de los líquidos y electrolitos.	14 de marzo	CUATRIMESTRAL	Dr. Alberto Villagra
CONTROL DE CALIDAD ANALÍTICA INTERNO. Estrategias para el monitoreo de los métodos. (NUEVO)	21 de marzo	ANUAL	Dr. César Collino y otros
TÓPICOS DE ACTUALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA EN LA PRÁCTICA DIARIA (NUEVO)	28 de marzo	ANUAL	Dra. Silvia B. González Dra. Viviana Osta
BIOLOGÍA MOLECULAR: APLICACIONES CLÍNICAS.	28 de marzo	ANUAL	Dr. Luis Bastos Dra. María de la Paz Domínguez
UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN SÉPSIS BACTERIANA Y COVID-19.	28 de marzo	CUATRIMESTRAL	Dra. Silvia B. González
ESTADÍSTICA PRÁCTICA: Herramientas básicas para la investigación clínica. (NUEVO)	Marzo o Abril	ANUAL	Prof. Dra. María de Luján Calcagno
EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFERTIL: Rol e importancia del Laboratorio.	4 de Abril	ANUAL c/15 días	Dr. Eduardo Mormandi Dra. Patricia Otero
CURSO ANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA.	4 de abril	ANUAL	Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky
EL LABORATORIO COMO HERRAMIENTA INDISPENSABLE EN EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS.	4 de abril	ANUAL	Dra. Patricia Otero
BASES MOLECULARES Y CELULARES DEL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INMUNE.	4 de Abril	5 meses	Dr. Fernando Chirido
PRINCIPIOS BÁSICOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS DE HEMOSTASIA.	11 de abril	CUATRIMESTRAL	Dr. Ricardo Forastiero Dra. Cristina Duboscq
GASES EN SANGRE, OXIMETRÍA, ELECTROLITOS Y METABOLITOS.	11 de abril	SEMESTRAL	Dra. Silvia B. González
CURSOS TEÓRICO-PRÁCTICO DE MICROBIOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS.	11 de abril	CUATRIMESTRAL	Dra. Silvina Farrando Dra. María Laura Sánchez
EL ROL DEL LABORATORIO EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE.	18 de abril	TRIMESTRAL	Dras. María Isabel Giménez Dra. Silvana Daverio
CALIDAD ANALÍTICA: Implementación de un Sistema de Gestión de Calidad: Herramientas prácticas para el Laboratorio Bioquímico.	18 de Abril	SEMESTRAL	Dres: César Collino, César Yené, Pablo Lujan, Claudio Abiega.
TÓPICOS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA Y PATOLOGÍA EN PEDIATRÍA	18 de abril	ANUAL	Dra. Sandra Ayuso Dra. Viviana Osta
ASPECTOS CITOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS DEL EXÁMEN DE ORINA.	18 de abril	TRIMESTRAL	Dr. Luis Palaoro
ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA. (NUEVO)	18 de abril	ANUAL	Dra. María Rugiero Dr. Eduardo Mormandi
HERRAMIENTAS PARA EL RECONOCIMIENTO CITOMORFOLÓGICO DE LOS LINFOCITOS EN TRASTORNOS BENIGNOS Y MALIGNOS: ¿Linfocitos reactivos o sospecha de neoplasia?	25 de abril	TRIMESTRAL	Dra. Claudia Ayuso
EVALUACIÓN DEL SEMEN HUMANO. TEÓRICO-PRÁCTICO	25 de abril	CUATRIMESTRAL	Dra. Julia Irene Ariagno
DIAGNÓSTICO DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS: A partir de casos clínicos.	2 de mayo	CUATRIMESTRAL	Dra. Mónica Aixalá Dra. Silvia B. González
EVALUACIÓN DEL EXTENDIDO DE SANGRE PERIFÉRICA: IMÁGENES PARA CONOCER Y SOSPECHAR ENFERMEDADES OLVIDADAS.	2 de mayo	TRIMESTRAL	Dra. Claudia Ayuso
TOXICOLOGÍA LEGAL Y FORENSE.	2 de mayo	SEMESTRAL	Dra. Adriana Ridolfi Dra. Gloria Álvarez
TÓPICOS DE HEMATOLOGÍA EN EL NEONATO.	2 de mayo	TRIMESTRAL	Dra. Viviana Osta
HERRAMIENTAS BÁSICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR.	9 de mayo	SEMESTRAL	Dr. Luis Bastos Dra. María de la Paz Domínguez
PLASMA RICO EN PLAQUETAS: APLICACIONES, ALCANCES Y LIMITACIONES.	9 de mayo	CUATRIMESTRAL	Dra. María Victoria Nadal

EL LABORATORIO FRENTE A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: Evaluación de factores de riesgo lipídico, no lipídico y de marcadores del evento agudo.	16 de Mayo (a confirmar)	CUATRIMESTRAL	Prof. Dr. Fernando Brites
CURSO DE IMPLEMENTACION DE PENSAMIENTO BASADO EN RIESGO (Gestión de riesgo).	16 de Mayo	BIMESTRAL	Dres: César Collino César Yené Pablo Lujan Claudio Abiega
APLICACIÓN PRÁCTICA DEL DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO. DE LA CLÍNICA AL LABORATORIO. (NUEVO)	23 de mayo (a confirmar)	a definir	Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky
NOMENCLATURA CITOGENÓMICA HUMANA: Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenómica Humana (ISCN)	23 de mayo (a confirmar)	SEMESTRAL	Dra. Sandra Rozental Dra. Lilian Furforo
LA BIOQUÍMICA EN EL BANCO DE SANGRE.	6 de junio	SEMESTRAL	Dr. Jorge Rey
CLAVES PARA LA INTERPRETACION Y VALIDACION DEL HEMOGRAMA AUTOMATIZADO. DETECCION DE INTERFERENCIAS.	13 de junio	TRIMESTRAL	Dra. Viviana Osta
ACTUALIZACION EN DIAGNÓSTICO VIRAL.	27 de junio	CUATRIMESTRAL	Dra. María José Rial - Dra. Alejandra Svartz
PROGRAMAS DE CALIDAD EN INSTITUCIONES DE SALUD.	27 de junio	TRIMESTRAL	Dres: César Collino César Yené Pablo Lujan Claudio Abiega
SEGUNDO SEMESTRE			
APLICACIONES DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. - CURSO POR CONVENIO: ABA- GRFC.	4 de julio	CUATRIMESTRAL	Dra. Viviana Novoa Dra. Emilse Bermejo
HEMOSTASIA EN PEDIATRÍA. (NUEVO)	4 de Julio	CUATRIMESTRAL	Dra. Inés Marccone Dra. Laura Colitto
CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS. ¿CÓMO Y QUÉ INFORMAR?	11 de julio	TRIMESTRAL	Dra. Claudia Ayuso
PESQUISA NEONATAL Y HERRAMIENTAS DEL LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO. TEÓRICO PRÁCTICO CON MOSTRACIONES.	11 de julio (a confirmar)	SEMESTRAL	Dr. Raúl Uicich
CURSO DE HISTOCOMPATIBILIDAD	18 de julio	TRIMESTRAL	Dr. Fernando Torletti
CURSO INTEGRAL SOBRE LÍQUIDOS DE PUNCIÓN con Tópicos de Urgencia	25 de julio	CUATRIMESTRAL	Dr. Luis Palaoro
CURSO DE NEUROINMUNOLOGIA	25 de julio	CUATRIMESTRAL	Dres. Silvia G. Ramos Andres Villa Gabriel Carballo
CURSO DE AUTOINMUNIDAD: CLÍNICA Y LABORATORIO	1 de agosto	TRIMESTRAL	Dr. Gabriel Carballo
ESTUDIO DE ENFERMEDADES HEMORRAGIPARAS. CONCEPTOS TEÓRICOS DE ALGUNOS ESTADOS PROTROMBÓTICOS.	1 de agosto	TRIMESTRAL	Dr. Ricardo Forastiero Dra. Cristina Duboscq
INMUNOLOGIA CELULAR- EL LABORATORIO EN EL ESTUDIO DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE Y SUS PATOLOGÍAS.	8 de agosto	TRIMESTRAL	Dra. Viviana Novoa
BIOINFORMATICA APLICADA A (LA MEDICINA DE PRECISION/LAS CIENCIAS DE LA SALUD/LABORATORIO). (NUEVO)	11 de agosto	CUATRIMESTRAL	Dres. Yanina Powazniak Lucas Maldonado
ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS PARA BIOQUÍMICOS Y MÉDICOS (CONVENIO CON SOC ARG HEPATOLOGÍA). (NUEVO)	Fecha a confirmar	SEMESTRAL	Dr. Jorge Daruich Dr. Jorge Rey
ACTUALIZACIÓN EN EL ESTUDIO DE LAS DISPROTEINEMIAS Y HEMOGLOBINOPATÍAS.	Fecha a confirmar	SEMESTRAL	Dra. Raquel Osatinsky Dra. Isabel Desimone Dra. Isabel Crispiani
NEFROLOGÍA II. Rol del laboratorio en los criterios diagnósticos. (NUEVO)	Fecha a confirmar	CUATRIMESTRAL	Dr. Alberto Villagra

SOLICITUD DE INSCRIPCION

ASOCIACION
BIOQUIMICA
ARGENTINA



ASOCIACION BIOQUIMICA ARGENTINA

Fundada el 3 de septiembre de 1934

Miembro Fundador:

Confederación Unificada Bioquímica de la Republica Argentina (CUBRA); Coordinadora de Colegios Bioquímicos de Ley de la República Argentina; Sociedad de Bioquímica y Patología Clínica del MERCOSUR.

Institución Invitada:

Ente Coordinador de Unidades Académicas de Facultades de Farmacia y Bioquímica (ECUAFyB)

Miembro Adherente:

Asociación Latinoamericana Patología Clínica.

Integrante:

Comisión Nacional de Certificación Bioquímica (COCERBIN); Comisión de Elaboración de Normas y Guías de Laboratorio del Ministerio de Salud y Acción Social; Consejo Asesor y del Comité de Auditoría Interna Programa de Acreditación de Laboratorios de la Fundación Bioquímica Argentina.

La ASOCIACION BIOQUIMICA ARGENTINA es la primera entidad Bioquímica de nuestro país, y la precursora de muchas otras en Latinoamérica.

Los objetivos que llevaron a su creación, siguen vigentes en la actualidad:

- 1 | Promover la educación continua de los bioquímicos.
- 2 | Editar la Revista Bioquímica y Patología Clínica, que es la revista científica de la Asociación, de distribución cuatrimestral.
- 3 | Desarrollar cursos de capacitación y actualización, en la Ciudad de Buenos Aires y el Interior del País.
- 4 | Cada 2 años, organiza en los años pares el Congreso Nacional Bioquímico y en los años impares, las Jornadas de Actualización ABA.
- 5 | En su sede tiene un aula docente de 30 asientos y un moderno laboratorio de trabajos prácticos.
- 6 | Asimismo, la Asociación ha implementado el Programa de Certificación Bioquímica, mediante el cual se puede acceder a los Certificados de Especialista, y de Actualización en una determinada especialidad o en Bioquímica Clínica.
- 7 | En la Asociación funcionan además, diferentes Comisiones Internas y las Divisiones / Secciones, encabezadas por prestigiosos profesionales, para asesorar a la Comisión Directiva y a sus socios.
- 8 | La ABA tiene convenios de cooperación institucional con universidades nacionales, privadas y fundaciones científicas de prestigio.

Los socios de la ABA gozan de aranceles preferenciales en cualquier actividad que desarrolla la Institución y reciben la Revista ByPC sin cargo adicional.

SOLICITUD DE INSCRIPCION

ASOCIACION
BIOQUIMICA
ARGENTINA



Para asociarse, debe hacernos llegar esta solicitud completa en letra clara de imprenta y sin omitir ningún dato. Adjuntar una foto carnet, una fotocopia del título (anverso y reverso, tamaño 10 x 15 cm) y -de elegir este sistema de pago- el formulario de ingreso al sistema de débito automático por tarjeta de crédito VISA o MASTERCARD (\$45/mes). En su defecto deberá abonar un año por adelantado (\$540/año)

En el caso que usted optara por el pago anual, puede hacerlo en efectivo en nuestra secretaría o mediante cheque y/o giro postal a la orden de "Asociación Bioquímica Argentina", completo, sin abreviaturas.

Apellido y Nombre

D.N.I. – L.C. – L.E. – C.I.

Fecha de Nacimiento

Domicilio

Localidad C.P.

Provincia País

Teléfono e-mail

Título profesional Otorgado por

Año Nro. Matrícula

Lugar de trabajo

Domicilio

Teléfono e-mail

INFORMES

Secretaría de la Asociación Bioquímica Argentina Venezuela 1823 Piso 3
1096 – Ciudad de Buenos Aires. e-mail: info@aba-online.org.ar.
TELEFAX (011)4384-7415 - TEL: (011) 4381-2907

Horario: Lunes a Viernes de 15:00 a 19:00 Hs.