

Bioquímica y Patología Clínica



La francesa Emmanuelle Charpentier y la estadounidense Jennifer Doudna recibieron el 7 de octubre de 2020 el prestigioso Premio Nobel de Química por el desarrollo de un método para secuenciar y modificar los genes que "abren la puerta" a la cura de enfermedades hereditarias.



Revista de la Asociación Bioquímica Argentina.
Publicación cuatrimestral.



Bioquímica y Patología Clínica

Vol. 85 - Nº1
Ene. - Abr. de 2021
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
IISSN 2684-0359 Ed. electrónica

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina

SUMARIO

EDITORIAL

- Pág. 12 **El difícil equilibrio entre la urgencia y el rigor científico**
The difficult balance between urgency and scientific rigor
Kovensky, Jaime

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Pág. 14 **Disfunción tiroidea u obesidad**
Thyroid dysfunction or obesity
Nieva, María Alejandra; Arroyo, Daiana Iris; López, Natalia Janet; Karbiner, María Sofía; López, Sonia Beatriz
- Pág. 21 **Matriz de riesgo: experiencia en nuestro laboratorio**
Risk matrix: experience in our laboratory
Gazzoli, Deborah; Sebastián Silvina; Ghisolfi Cecilia
- Pág. 26 **Comparación de equipos para la determinación de ionograma (sodio, potasio, cloruro) en sangre**
Comparison of equipment for the determination of ionograms (sodium, potassium, chloride) in blood
Perez, Bertel Lucas; Funez, Florencia Analía; Fernández, Daniela Mariel; De Jesús, Julieta; Castro, Claudia Alejandra; Badía, Marcela; Veyretou, Fernando
- Pág. 31 **Vasculitis asociadas a ANCA en pacientes ANCA positivos en el Hospital Dr. Oscar Alende de Mar del Plata**
ANCA-associated vasculitis in ANCA-positive patients at the Dr. Oscar Alende Hospital in Mar del Plata, Argentina
Paradela, Julieta; Domínguez, Laura; Uez, María Eugenia; Zamora, Marcelo; Motta, Estela Leonor
- Pág. 35 **¿Necesidad de actualización del diagnóstico serológico de enfermedad de Chagas?**
Need to update serological diagnosis of Chagas disease?
Bariandarán, Aldana; Batalla, Marcelo; Costa, Marina; Salama, Florencia; Urso, Dolores; Buchovsky Ana

REVISIÓN

- Pág. 39 **Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en pediatría: clínica y laboratorio**
Multisystemic inflammatory syndrome related to COVID-19 in pediatrics: clinical and laboratory aspects
Capecce, Fabrina; Ramírez Soliz, Hugo

PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA

- Pág. 47 Cursos A.B.A - Ciclo Lectivo 2021



TAPA

La francesa Emmanuelle Charpentier y la estadounidense Jennifer Doudna recibieron el 7 de octubre de 2020 el prestigioso Premio Nobel de Química por el desarrollo de un método para secuenciar y modificar los genes que “abren la puerta” a la cura de enfermedades hereditarias.

“Hay un enorme poder en esta herramienta genética, que nos afecta a todos”, aseguró Claes Gustafsson, presidente del Comité Nobel de Química. “No solo ha revolucionado la ciencia básica, sino que también ha dado lugar a cultivos innovadores y dará lugar a nuevos tratamientos médicos revolucionarios”.

“Mi mayor esperanza es que se utilice para bien, para descubrir nuevos misterios en biología y para beneficiar a la humanidad”, aseguró Doudna tras enterarse del reconocimiento mundial que le otorgó el Comité Nobel junto a su compañera.

La francesa Emmanuelle Charpentier y la estadounidense Jennifer Doudna recibieron el 7 de octubre de 2020 el prestigioso Premio Nobel de Química por el desarrollo de un método para secuenciar y modificar los genes que “abren la puerta” a la cura de enfermedades hereditarias, entre otras.

Charpentier nació en Juvisy-sur-Orge, una comuna francesa, en el año 1968, y es profesora e investigadora en Microbiología, Genética y Bioquímica. Doudna, por su parte, nació en Washington en 1964, es catedrática de Bioquímica, Biofísica y Biología Estructural en la Universidad de California y actualmente, trabaja en el desarrollo de los tests para la detección del SARS-CoV-2 en muestras de saliva.

Ambas, y cada una a un lado del Atlántico, idearon y trabajaron en el método basado sobre el sistema molecular CRISPR/Cas9, también llamado método de edición genética o “tijeras genéticas”. Los CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats* o repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) son familias de secuencias de ácido desoxiribonucleico (ADN) que juegan un papel clave en los sistemas de defensa bacterianos que, junto con la enzima Cas9 (*CRISPR associated protein 9*), tienen la capacidad de “cambiar” los genes dentro de los organismos animales, vegetales o microorganismos con una alta precisión.

La revolucionaria investigación realizada por Charpentier y Doudna salió a la luz en el año 2012. El descubrimiento fue premiado, aún siendo reciente en comparación con otros descubrimientos reconocidos, con el premio Nobel, que no se otorga hasta décadas después de producidos los hallazgos. En este caso, se trata de la primera ocasión en la que dos mujeres ganan juntas el que es considerado como el mayor reconocimiento en avances químicos a nivel mundial.

Al estudiar la bacteria *Streptococcus pyogenes*, Charpentier descubrió una molécula llamada tracrRNA, que forma parte del sistema de defensa inmunológica de la bacteria y es la responsable de guiar la actividad de la Cas 9.

En el año 2011, Charpentier publicó este trabajo e inició una colaboración con la profesora Doudna de la Universidad de California en Berkeley, Estados Unidos, para recrear las “tijeras genéticas” CRISPR/Cas9 de la bacteria *in vitro*.

En su forma natural, las “tijeras” bacterianas reconocen el ADN de los virus. Charpentier y Doudna demostraron que podían reprogramarse para cortar cualquier molécula de ADN en un sitio predeterminado y esto permitiría reescribir el código genético.

Desde que las dos científicas realizaron este descubrimiento en el año 2012, su utilización se ha extendido. La herramienta ha contribuido a diversos descubrimientos importantes, tanto en la investigación básica como en la investigación aplicada en el área de las ciencias biomédicas; por ejemplo, se están realizando ensayos clínicos de nuevas terapias contra el cáncer. La tecnología también resulta promisorio en el tratamiento e inclusive la cura de las enfermedades hereditarias.

Actualmente, no se dispone de regulación en relación a su uso; es por ello que existe el temor de que la técnica se pueda utilizar sin respetar los principios éticos fundamentales, por ejemplo, en la disciplina de la reproducción y fertilización *in vitro*.

Bioquímica y Patología Clínica

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA

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

www.aba-online.org.ar

Registro Nacional de Derechos de Autor N° 034772
Publicación cuatrimestral

COMISIÓN DE 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.

Secretaria Científica:

Dra. Fabrina Capece

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

COMISION 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.

COMISION 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. Laura Colitto

Secretario: Dr. Santiago Fares Taie

Vocales:

Dr. Eduardo Mormandi

CERTIFICACION

Presidente: Dr. Alberto Villagra

Secretario: Dra. Viviana Osta

Vocales:

Dra. María José Rial

CURSOS

Presidente: Dra. Silvia González

Secretaria: Dra. María Soledad Caldirola

Vocales:

Dra. María de la Paz Domínguez

Dra. Liliana Maggi

Dra. María José Rial

Dra. Alejandra Svartz

Dra. Marysia Szefer

COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

Dra. Mónica Aixalá

Dr. Gloria Alvarez

Dra. Liliana Arias

Dra. Alicia Blanco

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Dra. Silvia González

Dr. Gabriel Migliarino

Dr. Eduardo Mormandi

Dra. Raquel Osatinsky

Dr. Jorge Rey

Dra. María José Rial

Dra. Sandra Rozental

Dra. Gabriela Santizo

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. Argentina

Secretaria Científica:

Dra. Fabrina Capece

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

Comité Editorial:

Dr. Orlando Gabriel Carballo

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

Dra. Isabel Desimone

Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús. Universidad Kennedy. Argentina

Dr. Jaime Kovensky

Hospital Arturo U. Illia, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Carrera de Medicina, Universidad Nacional de la Matanza. Argentina

Dr. Julián Verona

Hospital de Balcarce Dr. Felipe A. Fossati. 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. Los trabajos deberán ser enviados por e-mail a la Dra. Fabrina Capece a la dirección revista@aba-online.org.ar, Asociación Bioquímica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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 resuman 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:
E 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 assesement 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, Nacirarhan 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. *NZ 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; 3:25-33.
 - Compaginación en números romanos:

Fisher GA, Sikie 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 IRBP gene expression during mouse development [retractado en *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 31271. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1083-8.
 - Artículo con errata publicada:

Hamlim JA, Kahn AM. Herniorrhaphy 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), Ofice of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report N° HHSIGOEI69200860.
 - Emitido por la agencia ejecutante:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, 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 [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book 1995.
- c) Material legal
- h) Ley Pública
- Preventive Health Amendments of 1993, PubL. N° 103-183, 107 Stat, 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.: $p < 0,05$; $32 \pm 2 \text{ g/l}$].
- 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..].



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"/> |

El difícil equilibrio entre la urgencia y el rigor científico

La pandemia de infección por SARS-CoV-2 ha puesto en jaque a los sistemas de salud, que debieron adaptarse en forma acelerada para asistir una cantidad inusitada de casos de síndrome respiratorio. Para que esta respuesta sea efectiva en la disminución de contagios y minimización de la mortalidad, se requiere toda la evidencia que el conocimiento científico sea capaz de producir en el menor tiempo posible. Consecuentemente, este hecho nos ha obligado a realizar un esfuerzo científico colectivo sin precedentes. Es por ello que, desde la notificación del primer caso de COVID-19, se ha publicado una cantidad superlativa de artículos científicos que han intentado arrojar luz sobre la sintomatología, pruebas de detección, medidas de prevención o tratamiento de esta nueva enfermedad. Numerosas revistas académicas y repositorios como *Science*, *Springer Nature*, *New England Journal of Medicine*, *Academy of Medical Sciences* y *Lancet* se han comprometido a publicar las investigaciones sobre el coronavirus en forma gratuita y con acceso abierto. Según algunos estudios bibliométricos, el número diario de publicaciones es cercano a 700 por día y el de referencias se duplica cada 15 días. Este aumento en la cantidad, velocidad de producción y divulgación del material científico tiene como contrapartida un cambio en los mecanismos de los controles habituales de esta actividad y en las condiciones de acceso para los lectores. Algunos estudios afirman que el tiempo entre la presentación y la publicación de un manuscrito se ha reducido de 100 días a solo 6, si está relacionado con el coronavirus. Esta disminución se consiguió apelando a dos estrategias: la primera fue agilizar al extremo la “revisión por pares”, la segunda, la publicación de *preprints* o versiones pre-publicación (VPP).

La revisión por pares es la estrategia universalmente aceptada para asegurar un estándar mínimo de calidad en el trabajo auditado y resultados publicados que sean confiables y relevantes para el avance del conocimiento científico. En general, se realiza un análisis independiente de, al menos, dos revisores expertos en el tema cuyo objetivo es encontrar errores y mejorar la calidad de la investigación a través de su corrección. La dinámica entre la primera revisión con sugerencia de cambios y correcciones -cuando lo amerita-, la devolución a los autores para que las realicen

y la posterior verificación de su correcto cumplimiento demanda un lapso de tiempo que no es factible en tiempos de pandemia. Es entonces que para acortar estos tiempos muchas publicaciones han sugerido a los revisores que solo se enfoquen en errores metodológicos groseros, estrategia que ha sido cuestionada en lo que respecta a su eficacia.

La difusión de *preprints* o VPP es una modalidad que consiste en la difusión de versiones tempranas de un estudio sin que medie ninguna evaluación. Para ello, en el campo de las ciencias de la salud, existen dos servidores principales, que son bioRxiv, creado en 2013, alojado en el laboratorio *Cold Spring Harbor* (CSHL) de Nueva York y su hermano más joven, medRxiv, también propiedad del CSHL, junto con la *British Medical Journal* y la Universidad de Yale, fundado en 2019. En estos repositorios, se difunden en mucho menor tiempo (dos a cinco días) trabajos de investigación completos, no publicados previamente, que no pasan por una revisión por pares. A esto se deben adicionar todos los artículos difundidos en las páginas web de las revistas auditadas bajo el rótulo de “*online first*”, que no fueron sometidos a la revisión por pares. En un reciente análisis de la literatura relacionada con COVID-19 publicado en bioRxiv, se concluye que el 80 % de los manuscritos analizados aparecieron en revistas auditadas; algunos de ellos habían sido publicados primero como *preprints*. Estas VPP tienen ventajas sobre los procesos de publicación tradicionales en cuanto al tiempo de divulgación y la accesibilidad, pero estas mismas características son fuente de un conjunto de problemas. Si bien es cierto que estos sitios habilitan las críticas y aportes de otros profesionales sobre la VPP, las cuales también son visibles para el lector, el hecho de que estos textos estén disponibles para el gran público representa un riesgo potencial. No todos estos VPP cuentan con hallazgos fundamentados y el exceso de publicaciones hace más difícil encontrar información relevante. La revista *Nature* menciona como ejemplo una revisión de calidad llevada a cabo recientemente en 51 manuscritos. La mayoría eran VPPs sin revisar donde se encontraron resultados mal informados con un alto riesgo de sesgo que llevaban a un rendimiento probablemente demasiado optimista de las variables medidas. El problema radica en que estos recursos,

al estar completamente abiertos al público general, pueden llegar a considerarse como evidencias científicas, aun cuando no han sido aprobados. Si la comunidad global considera como concluyentes hallazgos que carecen de soporte, se pueden generar graves consecuencias. Este es el caso de las revistas, con el mayor factor de impacto, que han tenido que retractarse o retirar de sus versiones *online* trabajos carentes de fundamento, que por haber tomado estado público generaron el acopio y uso por parte de muchas personas (entre ellas, dos presidentes) de medicamentos que no tenían efectividad y acarrearaban probables efectos adversos. “No solo luchamos contra una epidemia; estamos luchando contra una infodemia”, afirma el director general de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus.

La pandemia exagera las aristas peligrosas de la expansión no controlada de información científica de cualquier origen con o sin la rigurosidad científica exigible. Este es un problema que, en el futuro, deberemos debatir para tratar de corregir, pero, a la vez, también genera una enorme apertura y una democratización de la producción científica, que incentiva el intercambio entre científicos básicos y asistenciales, así como contribuye a la implementación de la “ciencia abierta”. Esta se trata de un movimiento que pretende hacer la ciencia más accesible, eficiente, democrática y transparente. Impulsada por los avances sin precedentes en nuestro mundo digital, la transición hacia la ciencia abierta permite que la información, los datos y los productos científicos sean más accesibles (acceso abierto) y se aprovechen de manera más fiable (datos abiertos) con la participación activa de todas las partes interesadas. Entonces, deberemos esforzarnos por tratar de aprovechar y profundizar las oportunidades que, en este sentido, nos proporcionó esta terrible crisis sanitaria, pero sin dejar de salvaguardar en nuestras publicaciones el debido control de su rigor científico.

Referencias bibliográficas

- [1]. Lakens D. Pandemic researchers: recruit your own best critics. *Nature* 2020; 581(7807):121
- [2]. Torres-Salinas D, Robinson-García N, Castillo-Valdivieso P. Open access and altmetrics in the pandemic age: forecast analysis on COVID-19 literature. *BioRxiv* 2020.04.23.057307

Dr. Jaime Kovensky

Jefe Departamento de Servicios Centrales Diagnóstico y Tratamiento,
Hospital de Quemados Arturo U. Illia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
División Bioquímica Clínica, Área Bacteriología,
Comité Editorial Revista Bioquímica y Patología Clínica,
Asociación Bioquímica Argentina.

ARTÍCULO ORIGINAL

Disfunción tiroidea u obesidad

Nieva, María Alejandra¹; Arroyo, Daiana Iris¹; López, Natalia Janet¹; Karbiner, María Sofía¹; López, Sonia Beatriz^{1*}

¹Laboratorio de Endocrinología, Cátedra de Bioquímica Clínica II, Instituto de Bioquímica Aplicada, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

*Contacto: López, Sonia Beatriz, Instituto de Bioquímica Aplicada, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. Balcarce 747, San Miguel de Tucumán, Tucumán CP 4000; sblopez2000@yahoo.com.ar.

Resumen Introducción: estudios previos informan una relación positiva entre la obesidad y la tirotrófina (TSH), posiblemente relacionada con la secreción endócrina del adipocito. Objetivos: analizar y comparar los niveles de tirotrófina, tetraiodotironina libre (T4L), glucemia, insulina e índice del modelo matemático de homeostasis (HOMA), según el índice de masa corporal (IMC) y contorno de cintura (CC), en mujeres con diagnóstico presuntivo de disfunción tiroidea. Estudiar posible asociación entre las variables. Materiales y métodos: se determinaron las concentraciones de TSH, T4L, insulina (radioinmunoensayo), glucemia (método enzimático). Se midieron CC (cm), peso (kg) y altura (cm) y se calcularon IMC y HOMA. Las pacientes fueron divididas en grupos: IMC1: $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2: $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3: ≥ 30 ; CC1: ≤ 88 ; CC2: > 88 . Estadística: estudios uni y bivariados, asociaciones con test Chi-cuadrado y correlaciones con coeficiente de Pearson al 5 %, SPSS v22. Resultados: se estudiaron 38 mujeres (edad media 35 ± 13 años). Según IMC y CC, el 80 % de las pacientes tenía sobrepeso y obesidad. Aquellas con IMC2 e IMC3 presentaron TSH en el límite superior normal, insulina y HOMA elevados. Se halló asociación entre HOMA e IMC ($p = 0,007$) y CC ($p = 0,006$), correlaciones débiles entre IMC y glucemia ($r = 0,42$; $p = 0,02$), insulina ($r = 0,43$; $p = 0,011$) y HOMA ($r = 0,57$; $p < 0,01$). TSH y T4L no presentaron correlaciones significativas con IMC y CC. Correlaciones parciales: considerando sólo los grupos IMC3 y CC2 ($n = 22$), hubo débil correlación significativa entre TSH y CC ($r = 0,422$; $p = 0,05$). Conclusiones: el sobrepeso u obesidad se asocian con valores de TSH ligeramente elevados, posiblemente relacionados con la secreción endócrina del adipocito, situación que debería ser considerada antes del diagnóstico y tratamiento de disfunción tiroidea.

Palabras clave: TSH, obesidad, HOMA, disfunción tiroidea.

Thyroid dysfunction or obesity

Abstract Introduction. Previous studies have reported a positive relationship between obesity and Thyrotrophin (TSH), possibly related to the endocrine secretion of the adipocyte. Objectives. To analyze and compare levels of TSH, free tetraiodothyronine (T4L), Glycemia, Insulin and index of the homeostasis mathematical model (HOMA), according to body mass index (BMI) and Waist Contour (CC) in women with presumptive diagnosis of thyroid dysfunction, and to study the possible association between BMI and CC with TSH. Materials and methods. TSH, T4L, Insulin (radioimmunoassay), Blood glucose (enzymatic method), CC (cm), Weight (K) and Height (cm), HOMA and BMI were determined in 38 women aged 35 ± 13 years. Patients were divided according to their BMI and CC into the following groups: BMI1: $18.5 \leq \text{BMI} < 25$; BMI2: $25 \leq \text{BMI} < 30$; BMI3: $\text{BMI} \geq 30$; CC1: $\text{CC} \leq 88$; CC2: $\text{CC} > 88$. Statistical analyses included uni- and bivariate studies, associations with Chi-square test and correlations with Pearson's coefficient at 5 %. (SPSS v22). Results. According to BMI and CC, 80 % of patients were overweight and obese. Those with BMI2 and BMI3 had TSH in the upper normal limit, increased insulin and HOMA. An association was found between HOMA and BMI ($p = 0.007$) and CC ($p = 0.006$). Weak correlations were found between BMI with Glycemia ($r = 0.42$; $p = 0.02$), Insulin ($r = 0.43$; $p = 0.011$) and HOMA ($r = 0.57$; $p < 0.01$). TSH and T4L showed no significant correlations with BMI and CC ($n = 38$). When analyzing partial correlations, considering only the groups BMI3 and CC2 ($n = 22$) there was a weak significant correlation between TSH and CC ($r = 0.422$; $p = 0.05$). Conclusions. Overweight or obesity are associated with slightly increased TSH values, possibly related to endocrine secretion of the adipocyte. Thus, this should be considered before diagnosis and treatment of thyroid dysfunction.

Keywords: TSH, obesity, HOMA, thyroid dysfunction.

Introducción

La obesidad y las enfermedades tiroideas son trastornos comunes en la población general. En varios estudios, se sugiere que más que una relación casual, existe una asociación directa entre tiroides y obesidad [1-5]. Los productos secretados por el tejido adiposo actúan en el SNC para informar sobre la cantidad de energía almacenada y esto puede tener un impacto en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. La interacción entre estos dos sistemas media las adaptaciones tanto del metabolismo como de la termogénesis [1, 2, 5, 6].

En mamíferos, la administración periférica de T3 tiene un efecto catabólico y produce una disminución en el peso corporal. Sin embargo, cuando la hormona se inyecta en el hipotálamo, resulta en acciones anabólicas, que incluyen un aumento del apetito y que pueden favorecer el aumento de peso corporal. En ratones en condiciones de ayuno, aumenta la actividad glial D2 y T3 local en el núcleo arcuato (ARC), promoviendo la estimulación de NPY/AgRP de neuronas orexigénicas [7]. Además, T3 ejerce un efecto negativo de retroalimentación sobre la expresión hipotalámica del receptor de melanocortina tipo 4, un mediador fundamental de los efectos anoréxicos de leptina [8,9].

Una disminución del tejido graso va acompañada de un descenso de los niveles de leptina que, a su vez, se acompaña de una disminución en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo como parte de este proceso de adaptación. (Se han hallado receptores de leptina en las neuronas secretoras de TRH) [10].

En sujetos sanos, los ritmos circadianos de TSH y leptina se superponen; según esto, la leptina tendría un efecto regulador sobre la secreción de TSH. La reducción en los niveles de leptina puede inhibir directamente el eje tiroideo como un mecanismo compensatorio de ahorro de energía en condiciones de escasez de alimento [5, 11, 12].

En una revisión reciente, se evaluó la relación entre TSH sérica e Índice de Masa Corporal (IMC) en sujetos eutiroideos y se evidenció una correlación positiva entre las medidas de obesidad y TSH [13].

Los datos respecto de las concentraciones de hormonas tiroideas son menos uniformes, habiéndose informado los niveles séricos de T3L como aumentados, sin cambios o disminuidos. Por otro lado, se informó también una tendencia general hacia niveles bajos/normales de T4L en sujetos obesos [14-21].

Es un hecho que los factores responsables del aumento de TSH en la obesidad siguen en debate. La observación de la disminución de los niveles de TSH cuando disminuye el peso, ya sea por dieta o por cirugía bariátrica, sugiere que, en pacientes obesos, el aumento de TSH es una respuesta adaptativa del eje al aumento de peso [22-24].

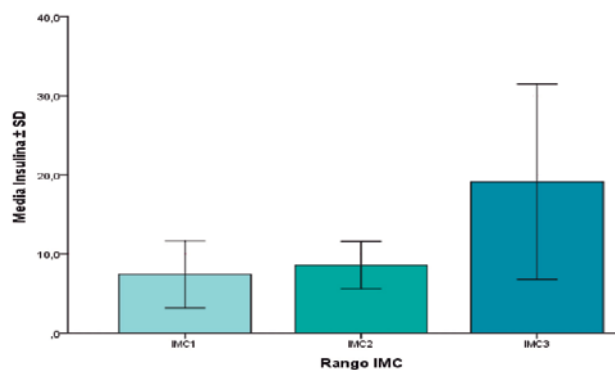
En el hipertiroidismo, a pesar del aumento de apetito, hay una disminución variable en el peso corporal, debido a una disminución en la masa magra y grasa, asociada con un aumento en el gasto total de energía como consecuencia de un catabolismo acelerado de proteínas y atrofia muscular [25-29].

Ocasionalmente, se observa un aumento de peso paradójico en algunos pacientes tirotóxicos, debido a un gran aumento del apetito. Su ingesta calórica supera el gasto de energía. La recuperación del peso corporal se considera una respuesta temprana positiva a la administración de medicamentos antitiroideos. Con el tiempo, la corrección del hipertiroidismo puede ser responsable de aumento de peso excesivo, independientemente de la modalidad del tratamiento de la tirotoxicosis: cirugía, radioyodo o medicamentos antitiroideos [30-34].

Aún existen controversias sobre la relación entre las alteraciones de la función tiroidea y la obesidad, es decir, sobre si la obesidad misma puede influir en la función tiroidea o si las alteraciones de la función tiroidea pueden explicar el aumento de peso en estos pacientes.

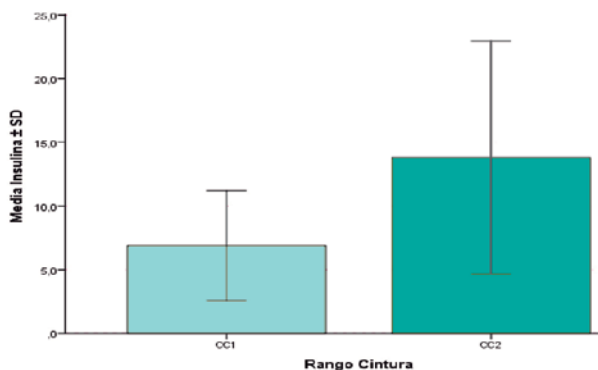
El objetivo del estudio fue analizar y comparar niveles de TSH, tetraiodotironina libre (T4L), glucemia, insulina e índice HOMA, según índice de masa corporal (IMC) y contorno de cintura (CC) en mujeres con diagnóstico presuntivo de disfunción tiroidea y, además, estudiar la posible asociación entre IMC y CC con TSH.

Figura 1. Concentración de insulina en función del índice de masa corporal.

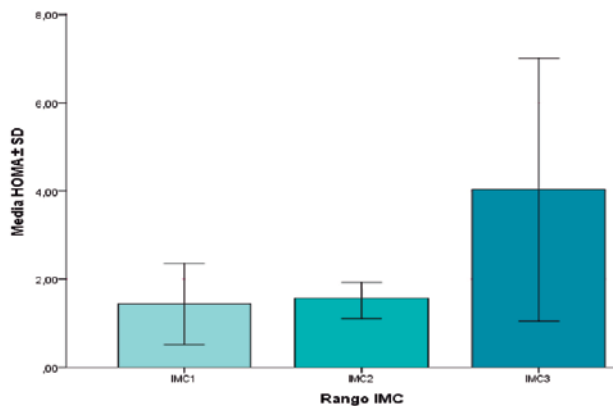


► Media insulina, media de concentración de insulina (expresado en unidades uU/ml); SD, desvío estándar; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2, $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3, $\text{IMC} \geq 30$.

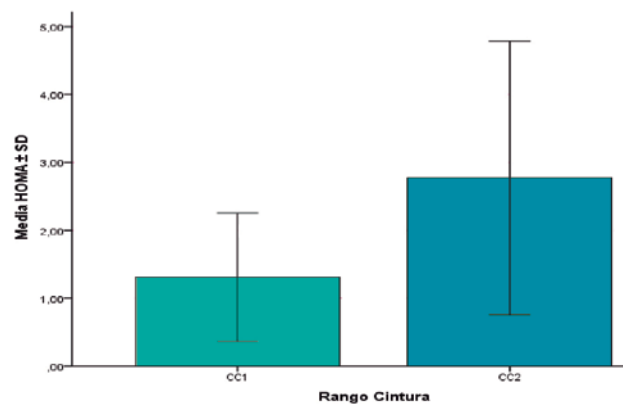
Figura 2. Concentración de insulina en función del contorno de cintura.



► Media insulina, media de concentración de insulina (expresado en unidades uU/ml); SD, desvío estándar; CC, contorno de cintura; CC1, $\text{CC} \leq 88$; CC2, $\text{CC} > 88$.

Figura 3. HOMA en función del índice de masa corporal.

► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; Media HOMA, media de los valores de índice HOMA; SD, desvío estándar; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2, $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3, $\text{IMC} \geq 30$; SD, desvío estándar.

Figura 4. HOMA en función del contorno de cintura.

► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; Media HOMA, media de los valores de índice HOMA; SD, desvío estándar; CC, contorno de cintura; CC1, $\text{CC} \leq 88$; CC2, $\text{CC} > 88$.

Materiales y métodos

El presente trabajo tuvo un diseño metodológico exploratorio, descriptivo, de corte transversal.

La población estuvo conformada por pacientes del sexo femenino que concurrieron al Laboratorio de Endocrinología de la Cátedra de Bioquímica Clínica II del Instituto de Bioquímica Aplicada de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, durante el período comprendido entre los años 2017 y 2018.

Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes que concurrieron por primera vez con diagnóstico presuntivo de disfunción tiroidea, de sexo femenino, con edad comprendida entre 22 y 48 años; y se excluyeron a aquellas pacientes con otras enfermedades endócrinas, embarazadas, con causas secundarias de obesidad o bajo tratamiento farmacológico.

Se realizaron medidas antropométricas, llevadas a cabo por el personal de la cátedra. Para todas las medidas, los sujetos estuvieron sin zapatos y con ropa ligera. El peso, expresado en kilogramos (kg), fue tomado con una balanza de palanca previamente calibrada (Sanitas). Para la talla, se empleó una escala métrica inextensible apoyada sobre un plano vertical. A partir de estas dos medidas, se calculó el IMC y se clasificaron las pacientes de acuerdo con los criterios FAO/OMS en normopeso: IMC1 $18,5 - 24,9 \text{ k/m}^2$, sobrepeso: IMC2 entre 25 y $29,9 \text{ k/m}^2$ y obesidad: IMC3 $> 30 \text{ k/m}^2$ [35]. Adicionalmente, se midió el contorno de cintura (CC) con cinta métrica inextensible, rodeando el abdomen y pasando por el punto medio, entre el borde superior de la cresta ilíaca y borde inferior de las costillas flotantes. Esta medida fue clasificada utilizando el criterio de referencia del ATP III (punto de corte en mujeres $\leq 88 \text{ cm}$); de acuerdo con éste se agruparon en CC1: $\text{CC} \leq 88$ y CC2: $\text{CC} > 88$ [36].

Toma de muestra: se obtuvieron 10 ml de sangre entera, previo ayuno de 12 horas, mediante punción venosa periférica de las venas del pliegue del brazo, en tubos de vidrio sin anticoagu-

lante. Se incubó cada muestra 15 minutos a 37°C en baño maría y se realizó una posterior centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos. Se separó suero libre de hemólisis.

Análisis bioquímicos: se determinaron niveles de TSH, T4L, insulina (radioinmunoensayo Inmunotech), glucemia (método enzimático Wiener). Se calculó índice HOMA [37]. Los valores de glucemia e insulina fueron utilizados para evaluar la presencia de insulinoresistencia a través del índice del modelo matemático de homeostasis (HOMA), el cual fue calculado según lo sugerido por Matthews et al [37]. Las pacientes con valores de índice HOMA superiores o iguales a 2,5 se consideraron insulinoresistentes.

Análisis estadístico: se utilizaron estudios uni y bivariados, se analizaron asociaciones con test Chi-cuadrado y correlaciones con coeficiente de Pearson al 5 % de significación. Se emplearon los programas Excel 2013 y SPSS v22.

Consideraciones éticas: las pacientes firmaron un consentimiento informado previo al estudio. Se garantizó el anonimato y confidencialidad de los datos, identificando a las pacientes con un número de protocolo propio de cada paciente. Este trabajo cuenta con la revisión y aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.

Resultados

Se estudiaron 38 mujeres. Según el IMC, el 82 % de las pacientes presentaron sobrepeso y obesidad y según el CC, el 79 %, obesidad abdominal. Las mujeres obesas con IMC3 (Figura 1) y CC2 (Figura 2) presentaron valores de insulina elevados por encima del límite de la normalidad; esto coincide con valores del índice HOMA superiores a 2,5 e indica un estado de insulinoresistencia (IR) (Figuras 3 y 4). Los grupos IMC3 y CC2 presentaron los mayores porcentajes de IR (Tabla I).

Al estudiar las relaciones entre las variables, se observó una asociación entre HOMA e IMC (Chi-cuadrado, $p = 0,007$) y entre

Tabla I. Variabilidad de parámetros bioquímicos del perfil tiroideo e insulinorresistencia en función del índice de masa corporal y la circunferencia de cintura.

| | N (%) | TSH (uU/ml) | T4L (ng/dl) | insulina (uU/ml) | glucemia (mg/d) | HOMA | % insulinorresistencia |
|------|-----------|-------------|-------------|------------------|-----------------|-----------|------------------------|
| IMC1 | 7 (18 %) | 2,2 ± 0,6 | 1,1 ± 0,1 | 10,1 ± 2,3 | 83,3 ± 2,9 | 2,1 ± 0,5 | 3/7 (43 %) |
| IMC2 | 9 (24 %) | 4,2 ± 1,6 | 2,0 ± 0,8 | 11,5 ± 2,4 | 83,1 ± 1,9 | 2,4 ± 0,5 | 3/9 (33 %) |
| IMC3 | 22 (58 %) | 4,1 ± 1,2 | 1,1 ± 0,1 | 23,9 ± 3,9 | 92,1 ± 4,1 | 5,8 ± 1,4 | 19/22 (86 %) |
| CC1 | 8 (21 %) | 4,2 ± 1,8 | 2,1 ± 0,9 | 9,5 ± 2,6 | 82,2 ± 2,5 | 1,9 ± 0,5 | 2/8 (25 %) |
| CC2 | 30 (79 %) | 3,7 ± 0,9 | 1,1 ± 0,1 | 20,8 ± 3,1 | 90,0 ± 3,1 | 4,9 ± 1,1 | 23/30 (77 %) |

► Datos expresados como promedios ± error cuadrático medio; N, número de pacientes; %, porcentaje de pacientes, % insulinorresistencia, porcentaje de pacientes con insulinorresistencia; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq \text{IMC} < 25$; IMC2, $25 \leq \text{IMC} < 30$; IMC3, $\text{IMC} \geq 30$; CC, contorno de cintura; CC1, $\text{CC} \leq 88$; CC2, $\text{CC} > 88$; HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis.

HOMA y CC (Chi-cuadrado, $p = 0,006$) (Figura 5).

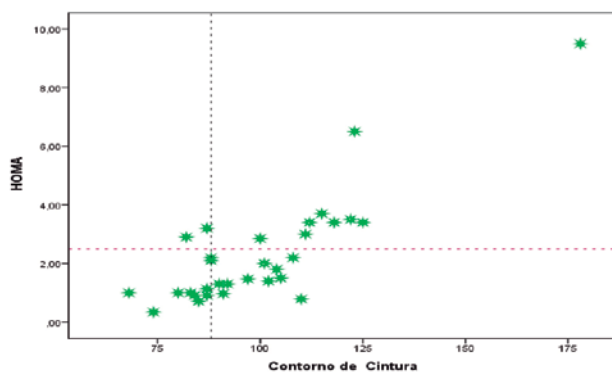
En los estudios de correlación, se hallaron correlaciones débiles entre IMC y glucemia ($r = 0,42$, $p = 0,02$), IMC e insulina ($r = 0,43$; $p = 0,011$) y una correlación significativa entre IMC y HOMA ($r = 0,60$; $p < 0,01$) (Figura 6). Se evidenció una débil correlación entre CC y glucemia ($r = 0,40$; $p = 0,02$) e insulina ($r = 0,461$; $p = 0,006$).

Las pacientes con sobrepeso y obesidad, según el IMC (IMC2 e IMC3), presentaron un valor de TSH en el límite superior normal o ligeramente elevado. Al considerar la CC, ambos grupos (CC1 y CC2) presentaron TSH en el límite superior, no habiendo diferencia entre pacientes obesas y normopeso (Tabla I).

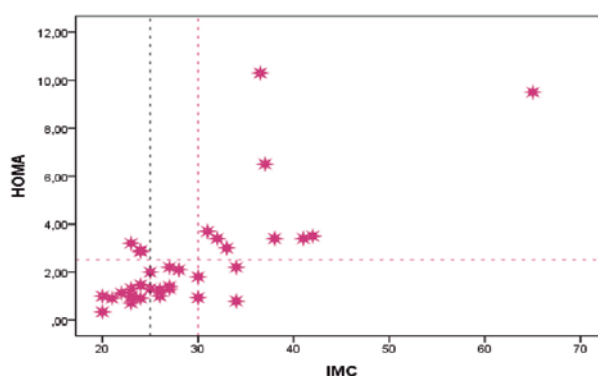
Cuando se estudió la población completa, TSH y T4L no presentaron correlaciones significativas con IMC y CC. Al analizar correlaciones parciales, considerando sólo la población representada por IMC3 y CC2 (obesas, $n = 22$ pacientes), se encontró débil correlación significativa entre TSH y CC ($r = 0,422$; $p = 0,05$), no así con T4L (Figura 7).

Discusión

La relación entre las hormonas tiroideas y la masa corporal se encuentra ampliamente descrita en la literatura. La pérdida de peso es un signo típico del hipertiroidismo, en cambio, el hipotiroidismo está asociado con exceso de peso [38, 39]. Varios autores hallaron un aumento en los niveles séricos de TSH en el límite superior de la normalidad, en individuos obesos eutiroideos [40, 41]. Esto lleva a diferentes hipótesis respecto de la relación entre función tiroidea y obesidad. De hecho, no está claro si la obesidad *per se* puede influir en la función tiroidea (a través del aumento de tejido adiposo y/o resistencia a la insulina) o si pequeñas diferencias en la función tiroidea, incluso en el rango de normalidad, podrían desempeñar un papel en la modulación del peso corporal [42]. No obstante, una TSH más elevada en pacientes obesos puede ser una consecuencia de la obesidad. Así lo sugieren resultados obtenidos por Moulin de Morales y col., en una población de 72 pacientes obesos mórbidos (IMC 53,0), donde se observó una disminución en los niveles de TSH y T3 12

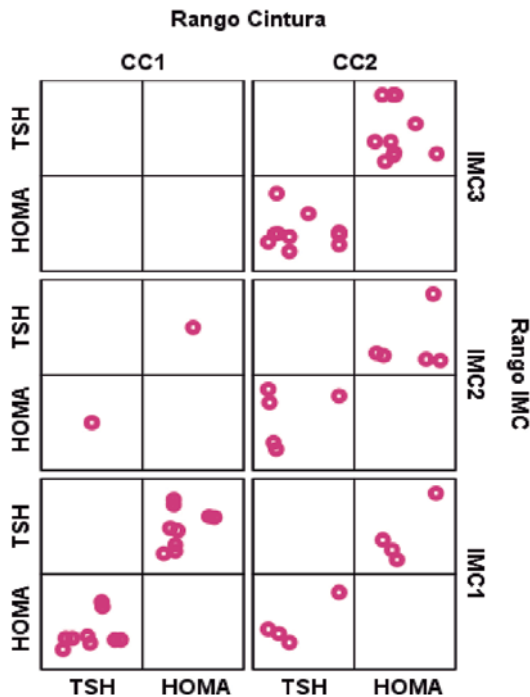
Figura 5. Correlación entre HOMA y contorno de cintura.

► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; Contorno de cintura expresado en unidades cm.

Figura 6. Correlación entre HOMA e índice de masa corporal.

► IMC, índice de masa corporal; HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis.

Figura 7. Correlaciones parciales entre la concentración de TSH y el contorno de cintura, según el índice de masa corporal.



► HOMA, índice del modelo matemático de homeostasis; CC, contorno de cintura; CC1, $CC \leq 88$; CC2, $CC > 88$; IMC, índice de masa corporal; IMC1, $18,5 \leq IMC < 25$; IMC2, $25 \leq IMC < 30$; IMC3, $IMC \geq 30$; SD, desvío estándar, TSH, tirotrófina.

meses después de ser sometidos a cirugía de *by-pass* gástrico, sin cambios en los niveles de T4. Más aún, en este grupo, el 25 % de los pacientes fue catalogado como hipotiroideo subclínico antes de la cirugía y sus niveles de TSH se normalizaron totalmente al año de la misma [43].

Otra posible causa de aumento en la concentración sérica de TSH pueden ser los niveles altos de leptina encontrados en sujetos obesos [44]. La acción principal de la leptina es informar al SNC de la cantidad de grasa, lo que lleva a una disminución en el apetito y en la ingesta de alimentos [45]. Se ha demostrado que, además de esta acción, la leptina también estimula centralmente la transcripción de la prohormona liberadora de tirotrófina (pro-TRH) y, en consecuencia, también de TRH y TSH [46]. Además, los receptores de TSH se localizan también en el tejido adiposo, lo que permitiría la estimulación directa de producción de leptina en adipocitos [47, 48]. Otra explicación podría ser un número reducido de receptores T3 en el hipotálamo, lo que disminuiría el efecto de retroalimentación negativo ejercido por las hormonas tiroideas [49, 50].

Otros autores, como Rotondi y col., observaron una asociación positiva de la TSH sérica con el IMC y el CC, en menor grado, con T3L y no, con T4L. Los resultados discrepantes informados se podrían atribuir a la falta de clasificación de los pacientes en diferentes grados de obesidad (sobrepeso, obesidad mórbida, etc.) [19].

En este trabajo, se estudiaron pacientes con distintos grados

de obesidad, según IMC y CC, y se encontró una débil correlación positiva entre TSH y CC, cuando se consideró sólo la población con obesidad, según FAO/OMS (IMC3) y obesidad abdominal, según ATPIII (CC2). No se observó correlación con T4L.

Nannipieri y col. observaron que la expresión de receptores de TSH y hormonas tiroideas se reduce en adipocitos de pacientes obesos, en comparación con individuos normopeso. Esto provocaría una disminución de la respuesta del tejido a las hormonas tiroideas circulantes y explicaría el consecuente aumento de la secreción de TSH y T3L, en un intento de compensar el estado de resistencia periférica [43].

Rezzonico y col. estudiaron la relación entre perfil tiroideo y resistencia a la insulina y encontraron una relación lineal moderada entre T3 y HOMA [51]. Yukako Minami y col. hallaron una débil, pero significativa correlación positiva entre valores de TSH y HOMA, y negativa entre valores de T4L y HOMA, sin correlación entre TSH e IMC [52].

En el presente estudio, pacientes obesas ($IMC > 30$ y $CC > 88$), presentaron niveles séricos más elevados de TSH e insulina, en tanto, el índice HOMA marcó insulinoresistencia. Si bien la correlación entre TSH y CC en esta población fue débil, si consideramos que el CC es una medida más fidedigna de obesidad que el IMC, nos indicaría que los niveles más elevados de TSH responderían a un aumento de la grasa abdominal en esta población [42].

Una interacción continua entre la glándula tiroidea y el tejido adiposo es importante para el control del peso corporal y el mantenimiento del balance energético óptimo. Las disfunciones tiroideas pueden afectar este equilibrio y siempre requieren de un tratamiento apropiado. Si la obesidad tiene algún papel influyente sobre la función tiroidea, aún sigue siendo cuestión de investigación [53].

Concluimos que, según resultados obtenidos, los valores de TSH ligeramente elevados en pacientes con sobrepeso u obesidad sugieren una asociación entre el incremento de grasa corporal y la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisio-tiroideo. Esto está en concordancia con estudios previos que muestran un rol esencial del eje tiroideo en una variedad de procesos que regulan la síntesis, secreción y acción de diferentes hormonas, incluyendo las producidas por el tejido adiposo [41].

Los niveles de TSH ligeramente elevados estarían posiblemente relacionados con la secreción endócrina del adipocito. Por lo tanto, sería conveniente que pacientes obesos fueran tratados previamente con medidas higiénico-dietéticas, a fin de normalizar el IMC antes del diagnóstico de una disfunción tiroidea. Esto permitiría evaluar con certeza los niveles de TSH y hormonas tiroideas y definir la existencia o no, de disfunción tiroidea, optimizando el diagnóstico y evitando un tratamiento inadecuado.

Agradecimientos

Agradecemos a la Licenciada Adriana Elías, Profesora Titular de la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán, la colaboración en el análisis estadístico y confección de los gráficos.

Fuente de Financiamiento

Se utilizaron recursos propios de la Cátedra de Bioquímica Clínica II, a partir de la labor de extensión asistencial a pacientes que concurren de distintos Centros de Salud de la provincia de Tucumán y del NOA.

Referencias bibliográficas

- [1]. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3614-7
- [2]. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):344-6
- [3]. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carle A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J.* 2012;1(3):159-67
- [4]. Pearce E. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):408-13
- [5]. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid.* 2013;23:646-53
- [6]. Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck de Castro JP, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase [D2] in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(7):3956-64
- [7]. Coppola A, Liu ZW, Andrews ZB, Paradis E, Roy MC, Friedman JM et al. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metab.* 2007; 5(1): 21-33
- [8]. Decherf S, Seugnet I, Kouidhi S, Lopez-Juarez A, Clerget-Froidevaux MS, Demeneix BA. Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor expression. *PNAS.* 2010;107:4471-76
- [9]. Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G, Pinchera A. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem.* 2009;48:95-109.
- [10]. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest.* 2000;105:1005-11
- [11]. Santini F, Marsili A, Mammoli C, Valeriano R, Scartabelli G, Pelosini C et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:5-7
- [12]. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. *Thyroid.* 2007;17:413-19
- [13]. De Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:11-15
- [14]. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol [Oxf].* 1998;48(6):701-6.
- [15]. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol [Oxf].* 2003;59(2):258-62.
- [16]. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4019-24.
- [17]. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P, Leedman PJ, Feddesma P, Michelangeli V et al. Significant inverse relationship between serum free T4 concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers. *Clin Endocrinol.* 2008;69:648-52
- [18]. Shon HS, Jung ED, Kim SH, Lee JH. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women. *Korean J Intern Med.* 2008;23:53-57
- [19]. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):403-8
- [20]. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):459-65
- [21]. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3965-72
- [22]. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6):1421-32
- [23]. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, Frolich M, Burggraaf J, Meinders AE et al. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4659-63
- [24]. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SM, Rascovski A et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15:1287-91
- [25]. Vélez RM, Delgado M, Sánchez-López J, Soto-Blanco F, Jiménez-López AM, Maldonado-Díaz I. Un paciente con hipertiroidismo *Medicina Integral.* 2001;37(9):383-89
- [26]. Mirele-Savegnago M, Garcia PC, Alceu AJ, Albuquerque P. Nutritional aspects in the Graves' disease: case report. *Rev Chil Nutr.* 2011;38(1):70-5
- [27]. Obregón MJ. Obesidad, termogénesis y hormonas tiroideas. *Rev Esp Obes.* 2007;5(1):27-38.
- [28]. Watson LPE, Raymond-Barker P, Moran C, Schoenmakers N, Mitchell C, Bluck L et al. An approach to quantifying abnormalities in energy expenditure and lean mass in metabolic disease. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Feb; 68(2): 234-40
- [29]. Riis AL, Jørgensen JO, Gjedde S, Nørrelund H, Jurik AG, Nair KS et al. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal

- muscle protein breakdown. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1067-73
- [30]. Loonn L, Stenlof K, Ottosson M, Lindroos AK, Nystrom E, Sjoström L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4269-73
- [31]. Abid M, Billington CJ, Nuttall FQ. Thyroid function and energy intake during weight gain following treatment of hyperthyroidism. *J Am Coll Nutr.* 1999 Apr;18(2):189-93
- [32]. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(2):233-9.
- [33]. Jacobsen R, Lundsgaard C, Lorenzen J, Toubro S, Perrild H, Krog-Mikkelsen I et al. Subnormal energy expenditure: a putative causal factor in the weight gain induced by treatment of hyperthyroidism. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:220-27
- [34]. Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14(8):973-8.
- [35]. Organización Mundial de la Salud. OMS; 2012. Centro de prensa: obesidad y sobrepeso. [Internet] 2019 [12 dic]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- [36]. Third Report of the National Cholesterol Education Program [NCEP]. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III]: Final Report Circulation. 2002;106(25):3143-421.
- [37]. Carrasco FN, Galgani JF, Reyes MJ. Insulin Resistance Syndrome: Diagnosis and management. *Rev Med Clin. Condes.* 2013;24(5):827-37.
- [38]. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 4930-37.
- [39]. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1112-18.
- [40]. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:258-62.
- [41]. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child.* 2002;87:320-23.
- [42]. Muscogiuri G, Sorice GP., Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP., Pirroni T, Della Casa S, Pontecorvi A, Giaccari A. High-Normal TSH Values in Obesity: Is it Insulin Resistance or Adipose Tissue's Guilt?. *Obesity.* 2013;21:101-06.
- [43]. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Nicolini P, Lamacchia M et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patient with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:1001-06.
- [44]. Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, Knöpfli BH et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5412-18.
- [45]. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:643-51.
- [46]. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:165-71.
- [47]. Bell A, Gagnon A, Grunder L, Parikh SJ, Smith TJ, Sorisky A. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279:335-40.
- [48]. Menendez C, Baldelli R, Camiña JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003;176:7-12.
- [49]. Cabané PT, Morales CO, Sotomayor CL. Relación entre linfocitos T reguladores (T regs) y anticuerpos anti-receptores de TSH (TRab) y el riesgo de cáncer de tiroides en enfermedad de Graves. *Rev Chil Cir.* 2017;69(3):264-67.
- [50]. Longhi S, Radetti G. Thyroid Function and Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):40-44
- [51]. Rezzonico J, Niepomniszcz H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G et al. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2011;21(9):945-9
- [52]. Yukako Minami, Ryuzo Takaya, Kimitaka Takitani, Manabu Ishiro, Keisuke Okasora, Tomomi Niegawa, Hiroshi Tamai. Association of thyroid hormones with obesity and metabolic syndrome in Japanese children. Original Article. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;57(2):121-28.
- [53]. Ferruccio S, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Thyroid hormone and obesity.* *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):137-52.

ARTÍCULO ORIGINAL

Matriz de riesgo: experiencia en nuestro laboratorio

Gazzoli, Deborah^{1*}; Sebastián Silvina¹; Ghisolfi Cecilia¹

¹Departamento de Calidad, Laboratorio Stamboulian. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Gazzoli, Deborah, Laboratorio Stamboulian (C.P. 1414); Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; deboh.g@hotmail.com

Resumen Introducción: la norma IRAM ISO15189: 2014 refiere en el requisito 4.14.6 que el laboratorio debe analizar los procesos de trabajo y posibles fallas potenciales que puedan impactar en los resultados y, por lo tanto, afectar la seguridad del paciente. Objetivo: aplicar los requisitos 4.11 (acción preventiva) y 4.14.6 (gestión de riesgo) de la norma en nuestra institución y analizar los números de probabilidad de riesgo (NPR) obtenidos. Materiales y métodos: se tomaron los sectores de Química Clínica y de Inmunoserología como puntos de análisis para realizar la matriz de riesgo. Se buscaron las fallas potenciales de los mismos y se estimó una puntuación para la probabilidad (P), severidad (S) y detectabilidad (D) de ocurrencia del error. Estos valores surgieron de indicadores de calidad y de la experiencia de trabajo de cada sector. Consideramos como criterio de toma de acción $NPR \geq 25$. Resultados: en Química Clínica se detectaron, como fallas potenciales o puntos críticos, los interferentes, el funcionamiento de equipos, la falta de interfase para algunas determinaciones, el error humano en la validación, el cálculo de testosterona biodisponible y la liberación de resultados. En Inmunoserología, el proceso manual de las IFI (inmunofluorescencia indirecta), la observación de VDRL-IFI y el ingreso manual de resultados. En todos los casos, los NPR fueron menores que el criterio definido, salvo la liberación de resultados con un $NPR = 15 - 45$. Conclusiones: en el transcurso del análisis, pudimos destacar procesos críticos dentro de las áreas evaluadas y el impacto potencial en nuestros resultados. **Palabras clave:** calidad, mejora continua, riesgo, probabilidad, fallas potenciales, gestión.

Risk matrix: experience in our laboratory

Abstract Introduction: The requirement 4.14.6 of the IRAM ISO15189 specifies that laboratories are obliged to analyze the work processes and the possible potential failures that could impact the results and affect the patient safety. Objective: Apply the requirements 4.11 and 4.14.6 of the norm at our institution and analyze the risk probability numbers (RPN) obtained. Material and methods: To make the risk matrix, the clinical chemistry and immunoserology departments of our institution were taken for our first analysis. We look for potential failures and a score was estimated for the probability (P), severity (S) and detectability (D) of occurrence of the error. The numbers came out from the quality indicators and working experience from each sector. As decision criteria to make a risk management we considered $RPN \geq 25$. Results: In the clinical chemistry department, the potential failures were: sample interference, machine's performance, equipment without software connection, human error at the validation time, calculation of bioavailable testosterone and the release of the results. In the immunoserology department, the critical points were: manual immunofluorescence technique, observation of VDRL-IFI and manual pass of the results to the software system. In all the cases, the RPN values were in accordance with our quality goals except for the results obtained with an $RPN = 15-45$. Conclusion: By performing a detail analysis of the potential points of failure, we were able to highlight critical processes within the areas evaluated and see the impact in our results.

Key words: quality, continuous improvement, risk, probability, potential failures, management.

Introducción

El concepto basado sobre riesgo ha estado de forma implícita en otras ediciones de las normas de calidad, a través de la implementación de acciones preventivas. En la versión vigente de la IRAM ISO 15189: 2014, se define el requisito 4.14.6: Gestión del Riesgo donde se postula que el laboratorio debe analizar el impacto de los procesos de trabajo y fallas potenciales que pueden afectar los resultados y, por lo tanto, la seguridad del paciente [1-3]. A su vez, especifica que se deben documentar las decisiones y acciones tomadas, una vez hallada la falla potencial.

Se define como riesgo la combinación de probabilidad de ocurrencia de daño y la severidad del daño [5]. Un análisis de riesgos es el uso sistemático de la información disponible para identificar y estimar el riesgo. Para la estimación del riesgo, se deben asignar valores a la probabilidad de ocurrencia de fallo, la gravedad y la detectabilidad de ese fallo.

Existen dos metodologías disponibles para el análisis de los riesgos: análisis de modo de falla y sus efectos (FMEA) o sistema de reporte de fallas y acciones correctivas (FRACAS). FMEA se realiza observando los pasos o componentes del proceso y se pregunta qué podría ir mal con un paso o componente. FRACAS se enfoca en los fallos que se han producido y en las medidas de control aplicadas que se denominan "acciones correctivas" [8]. Nuestro objetivo fue empezar a analizar los procesos en cada sector, comenzando con los que tienen más volumen de trabajo, para poder detectar fallas y alimentar nuestros procesos de mejora continua.

Materiales y métodos

Se hizo un análisis de los riesgos, utilizando como metodología FMEA y FRACAS, en los sectores de Química Clínica e Inmunoserología. Se realizó la descripción del proceso global de cada unidad, involucrando las actividades de las etapas preanalíticas, analíticas y posanalíticas. Una vez identificados los puntos críticos de cada proceso, se buscaron registros de incidencias o errores, a partir de los cuales se asignó una puntuación para la probabilidad, detectabilidad y severidad, acorde con los criterios definidos por el laboratorio. Algunos de los registros utilizados fueron: registro de muestras hemolizadas, lipémicas, ictéricas, mantenimiento de equipos, seguimiento de resultados ingresados manualmente al LIS (sistema informático de laboratorio), listas de

trabajo diarias y no conformidades. La clasificación definida para cada parámetro se describe a continuación.

Severidad [S]:

- Grave (5) (alto riesgo o daño): resultado que afecta al paciente o ensayo. Produce daño o resultado incorrecto. Prolonga tiempo de entrega del resultado.
- Moderada (3) (riesgo medio o daño menor): no causa daño directo al paciente o al ensayo; causa demora o prolonga el tiempo de entrega de resultados. (Se afecta el servicio al paciente/cliente o la satisfacción del mismo).
- Menor (1) (riesgo bajo o sin daño): no causa daño ni demora. No afecta el resultado directamente (errores menores o puntuales de procedimientos).

Probabilidad [P]

- Frecuente (5): diariamente, mensualmente, mayor a 5 veces al año.
- Ocasional (3): menor a 5 veces en un año.
- Infrecuente (1): menor a 5 veces en 2 años; casi nunca sucede.

Detectabilidad [D]

- Alta (1): existen mecanismos para detectar los fallos potenciales o errores.
- Media (3): no siempre se cuenta con mecanismos de detección o los hay, pero no son totalmente efectivos.
- Baja (5): no existen mecanismos de detección de fallos potenciales o errores.

Por último, se calculó el NPR como la combinación de los 3 parámetros (P x S x D). Se tomó como criterio de decisión de qué riesgos abordar un valor de NPR ≥ 25 . Este criterio de decisión surge de la combinación límite de riesgo para las tres categorías P x S x D (5 x 1 x 5; 1 x 5 x 5; 5 x 5 x 1).

Resultados

Debido a que todas las fallas potenciales hubieran sido graves para nuestro desempeño si llegaban a manos de los médicos/pacientes, las consideramos con la puntuación más alta de severidad [5].

En el sector de Inmunoserología, abordamos 4 puntos críticos (Tablas 1 y 2). En la fase preanalítica, observamos que la lipemia, hemólisis e ictericia pueden interferir en las reacciones colorimétricas, pero a índices muy altos, acorde con lo definido por el proveedor en la documentación externa. Es por esto que la probabilidad de ocurrencia es baja y la

Tabla I. Puntos críticos en el Sector Inmunoserología.

| Etapa del proceso | Falla potencial del proceso | Consecuencia | Acción preventiva |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Pre analítica | Interferentes | Error de medición | Chequeo manual |
| Analítica | Improntas | Falsos positivos | Automatización |
| Analítica | Observación de IFI-VDRL | Falsos positivos y negativos | Armonización de operadores |
| Post analítica | Pase manual de resultados | Cruce de resultados | Validación cruzada |

Tabla II. Matriz de riesgo para el Sector Inmunoserología.

| Falla potencial del proceso | Probabilidad | Detectabilidad | Severidad | NPR |
|-----------------------------|--------------|----------------|-----------|--------|
| Interferentes | 1 | 1 | 5 | 5 |
| Improntas | 1 | 1 | 5 | 5 |
| Observación IFI-VDRL | 1 - 3 | 1 | 5 | 5 - 15 |
| Pase manual resultados | 1 - 3 | 1 | 5 | 5 - 15 |

► NPR, número de probabilidades de riesgo.

detectabilidad, alta, ya que existe un software que mide los índices antes de realizar las determinaciones solicitadas, y en caso de que den altos los interferentes, la muestra se retiene en el sistema y no se procesa.

En la fase analítica analizamos las improntas de inmunofluorescencia indirecta (IFI), las cuales pueden tener variables que alteren la fluorescencia y por lo tanto la interpretación, como por ejemplo: tiempo de incubación, dilución de la gammaglobulina, tiempo de los lavados, entre otros. Como proceso de mejora se instaló un sembrador automático de improntas, disminuyendo de esta forma la probabilidad de ocurrencia y aumentando la detectabilidad del error. La observación de IFI y la prueba de screening de la *sífilis* (*venereal disease research laboratory* o VDRL) puede verse alterada debido a la subjetividad que estos análisis presentan. Es por esto que se realiza anualmente una evaluación de los observadores con 3 a 5 muestras para corroborar que el personal presenta el mismo criterio de visualización. Los resultados son chequeados con antecedentes del paciente y, en caso de no contar con los mismos y de resultar positivos, se repite la determinación para confirmar. De esta manera, se llega a una probabilidad baja - intermedia y una detectabilidad alta.

Por último, en la fase pos-analítica vimos que, al tener muchas determinaciones no automatizadas, la cantidad de

resultados que se tienen que ingresar de forma manual al LIS es muy alta. Para reducir este error potencial, se realiza una validación cruzada: un bioquímico imprime los valores y los carga manualmente al sistema, un segundo bioquímico chequea los valores cargados y se validan parcialmente y un tercer bioquímico chequea todas las determinaciones del paciente en conjunto. De esta manera, se obtiene una probabilidad de ocurrencia que oscila entre 3 y 5, y una detectabilidad alta.

En el sector de Química Clínica, abordamos 6 puntos críticos (Tablas 3 y 4). En primer lugar, en la fase preanalítica, observamos que la lipemia, hemólisis e ictericia pueden ser un punto crítico a la hora de informar un resultado, ya que pueden interferir en las reacciones colorimétricas. Analizando los registros de muestras con interferentes, podemos ver una probabilidad de error intermedia u ocasional y una detectabilidad alta, al contar con el software mencionado anteriormente. También, analizamos el desempeño de los equipos automatizados, los cuales, en nuestro laboratorio, requieren de gran trabajo para mantenerlos en funcionamiento y en condiciones analíticas aceptables. Los registros de mantenimiento muestran fallas que llegan a la detención de funcionamiento, al menos 3 veces por mes. Esto lleva a que las muestras dejen de procesarse y a que, consecuentemente, se pueda generar un retraso en la entrega

Tabla III. Puntos críticos para el Sector Química Clínica.

| Etapa del proceso | Falla potencial del proceso | Consecuencia | Acción preventiva |
|-------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Pre analítica | Interferentes en la muestra | Error de medición | Retención de interface |
| Analítica | Funcionamiento de Centauros | Retraso de resultados | Cambio de plataforma |
| Analítica | Nefelómetro sin interfase | Cruce de resultados | Fórmula en sistema |
| Post analítica | Error humano en validación | Validación errónea | Delta check |
| Post analítica | Cálculo de testosterona biodisponible | Cruce de resultados | Validación cruzada |
| Post analítica | Liberación de resultados | Liberación de resultado con desvío | Validación a día diferido |

Tabla IV. Matriz de riesgo para el Sector Química Clínica.

| Falla potencial del proceso | Probabilidad | Detectabilidad | Severidad | NPR |
|--|--------------|----------------|-----------|---------|
| Interferentes | 3 | 1 | 3 - 5 | 9 - 15 |
| Funcionamiento de equipos | 5 | 1 | 5 | 15 |
| Nefelómetro sin interfase | 3 | 1 | 5 | 15 |
| Error humano | 3 | 1 | 5 | 15 |
| Cálculo de testosterona bio-disponible | 1 - 3 | 1 | 5 | 5 - 15 |
| Liberación de resultados | 3 | 1 - 3 | 5 | 15 - 45 |

► NPR, número de probabilidades de riesgo.

de resultados. La probabilidad de ocurrencia es alta, pero la detectabilidad, también, ya que el personal se encuentra entrenado para resolver estas situaciones. A su vez, en el software de validación existe una solapa de muestras pendientes del día desde donde el bioquímico puede rastrear qué muestras aún no llegaron a procesarse. Éste fue el único error que consideramos de severidad intermedia, ya que el atraso no llega a impactar en las fechas de entrega.

En la fase analítica, el cálculo de la testosterona biodisponible y las determinaciones del nefelómetro son resultados que se tienen que ingresar de forma manual al sistema, debido a que no cuentan con interfase de conexión. Estos errores pueden resultar de probabilidad intermedia a alta, pero con detectabilidad alta, ya que se realiza la validación cruzada mencionada anteriormente. En cuanto a la fase pos-analítica, encontramos dos puntos críticos. En primer lugar, el error humano en la validación de resultados, ya que no utilizamos sistema de autovalidación. Esto lleva a que cada bioquímico tenga que evaluar cada uno de los protocolos, lo cual puede generar errores. Para disminuir este fallo, desde hace un año, contamos con una herramienta estadística denominada *Delta Check* que mediante alarmas de dos colores, verde o rojo, indica si el resultado obtenido se encuentra dentro de la variabilidad total que puede esperarse respecto de su antecedente previo (verde) o, en caso contrario, lo hace con color rojo, para aumentar la atención del profesional. Esto lleva a que la probabilidad de ocurrencia del error sea baja-intermedia, pero la detectabilidad, alta. Por último, el segundo punto crítico fue la liberación de resultados. Nuestro sistema de validación se basa sobre la validación parcial de los bioquímicos de planta y luego, la validación final de los bioquímicos de sedes, para que, finalmente, llegue el resultado al paciente. Si se detecta una tendencia con algún analito, luego del cierre de corrida o durante la misma (a partir del análisis de las medias poblacionales), se requiere de una intervención del bioquímico en el sistema y un reprocesamiento de aquellas muestras que pudieran estar afectadas. Si esto ocurriera y el bioquímico

de sede no se tomara el tiempo suficiente para chequear en planta el resultado, se validaría "final" y llegaría al paciente. Este error arrojó una probabilidad intermedia y una detectabilidad baja a intermedia, con lo cual el NPR superaría los límites de calidad. Como acción preventiva, podríamos pensar en realizar la liberación de resultados a día diferido: el sector de planta recibiría las muestras, se procesarían y validarían de forma parcial. Luego de cerrada la corrida al día siguiente, se habilitaría la validación final en los centros y la posterior entrega al paciente.

Discusión

La matriz de riesgo evidenció que gran parte de las acciones preventivas de nuestros procesos están implementadas, debido al cumplimiento de los distintos requisitos normativos, al encontrarnos acreditados por la IRAM ISO 15189: 2014. Es por esto que nuestros NPR resultaron, en su mayoría, bajos (menores de 25). Aun así, al realizar el análisis detallado de los puntos potenciales de falla, pudimos destacar procesos críticos dentro de las áreas evaluadas, que deberán ser tenidos en cuenta, y realizar su respectivo seguimiento semestral.

Agradecimientos

Al Servicio de Química Clínica e Inmunoserología de nuestra institución por abrirnos las puertas para analizar su trabajo diario en el sector.

Referencias bibliográficas

- [1]. International Organization for Standardization. IRAM ISO 15189: 2014 Laboratorios de análisis clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia. Tercera edición traducción oficial, Argentina, 2014-11-20
- [2]. International Organization for Standardization IRAM ISO 9000. Sistema de gestión de la calidad: fundamentos y vocabulario. Segunda edición traducción oficial, Argentina 2015-09-25.
- [3]. International Organization for Standardization IRAM

- ISO 9001. Sistema de gestión de la calidad: requisitos. Tercera edición traducción oficial, Argentina 2015-09-25.
- [4]. International Organization for Standardization IRAM ISO 17025:2005 Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. Segunda edición.
- [5]. International Organization for Standardization. ISO/PDTS 22367:2008. Medical laboratories reduction of error through risk management and continual improvement. Geneva: ISO; 2008.
- [6]. Clinical and Laboratory Standards Institute. Risk management techniques to identify and control laboratory error sources; approved guideline, 2nd ed. CLSI document EP18-A2. Wayne, PA: CLSI, 2009.
- [7]. Figueroa-Montes LE. Gestión de riesgos en los laboratorios clínicos. Acta Med. Per. 2015;32(4):241-50.
- [8]. Badrick T. Patient Based Real Time Quality Control: Review and Recommendations. Clinical chemistry. 2019;65(8):962-71.
- [9]. Flegar-Meštric Z. Risk analysis of the preanalytical process based on quality indicators data. Clin Chem Lab Med 2016;55(3):1-10

ARTÍCULO ORIGINAL

Comparación de equipos para la determinación de ionograma (sodio, potasio, cloruro) en sangre

Perez, Bertel Lucas^{1*}; Funez, Florencia Analía¹; Fernández, Daniela Mariel¹; De Jesús, Julieta¹; Castro, Claudia Alejandra¹; Badía, Marcela¹; Veyretou, Fernando¹

¹Laboratorio Unidad de Cuidados Intensivos, Laboratorio Central, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Perez, Bertel Lucas. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Pi y Margall 750, C1155AHD, CABA; luucas.10.pe@gmail.com.

Resumen Introducción: el ionograma en sangre es esencial a la hora de evaluar pacientes en estado crítico y por eso se destaca su importancia en el Laboratorio de Unidad de Terapia Intensiva. Objetivos: evaluar la reproducibilidad en el ionograma del equipo del Laboratorio Central (Cobas 6000) y los dos equipos de la Unidad de Terapia Intensiva (Cobas b221). Materiales y métodos: se utilizaron los equipos Cobas b221 y Cobas 6000 durante cinco meses. Para el análisis, se realizó un gráfico de regresión lineal y otro de distribución de las diferencias (Bland-Altman), y se empleó la prueba t de Student para muestras pareadas. Resultados: se procesaron 74 muestras y se encontraron diferencias significativas entre los Cobas b221 y el Cobas 6000 en la medición de potasio ($p < 0,001$), pero no, en la medición de sodio ($p > 0,05$); sobre el cloruro no se hallaron diferencias significativas ($p > 0,05$), pero sí se encontró una tendencia respecto de los resultados. Conclusiones: para la medición de sodio, los tres equipos son equivalentes; para el potasio, se sugiere corregir por sesgo los valores que da el Cobas 6000; para el cloruro, los 3 equipos brindan resultados equiparables en el rango de referencia usado, pero no, para valores extremos.

Palabras clave: comparación, método, medida, equipos, calidad, ionograma, sodio, potasio, cloruro.

Comparison of equipment for the determination of ionograms (sodium, potassium, chloride) in blood

Abstract Introduction: The blood ionogram is essential when evaluating critically ill patients, hence, its importance in the Intensive Care Unit (ICU) laboratory. Objective: To evaluate the reproducibility of the ionogram performed with the Central Laboratory equipment (Cobas 6000) and that performed with the two equipments of the Intensive Care Unit at our Hospital (Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina) (Cobas b221). Materials and methods: Seventy-four samples were processed in Cobas b221 and Cobas 6000 along a 5-month period. For the analysis, a linear regression graph and a distribution of the differences (Bland-Altman) were made, and the Student's t-test was used for paired samples. Results: Differences between Cobas b221 and Cobas 6000 were found in the measurement of potassium ($p < 0.001$), but not in the measurement of sodium ($p > 0.05$). Moreover, no differences were identified in chloride ($p > 0.05$), but a trend was found regarding the results. Conclusions: For the measurement of sodium, the three equipments are equivalent; for potassium, the values given by Cobas 6000 should be corrected due to bias; for chloride, the three units provide similar results in the reference range used, but not for extreme values.

Keywords: comparison, method, measurement, equipment, quality, ionogram, sodium, potassium, chloride.

Introducción

En las áreas de guardia, donde prima la urgencia, es fundamental poder brindar resultados de confianza que estén sustentados por un buen sistema de gestión de calidad. De esta manera, el profesional de salud que deba tomar decisiones podrá evaluar el estado de los pacientes de manera óptima. Esto implica una concordancia entre los resultados de los distintos equipos que se utilicen para realizar las mismas determinaciones analíticas y también, que el seguimiento de los pacientes no esté restringido al uso de un solo equipo.

Entre los parámetros imprescindibles que se evalúan en el área de urgencias, se encuentra el ionograma en sangre, que es esencial para la caracterización del estado hidroelectrolítico y ácido - base, principalmente en pacientes con falla renal [1,2].

En el Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich” la guardia de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) realiza el ionograma en sangre (sodio, potasio, cloruro) en dos equipos iguales Cobas b221, mientras que en el Laboratorio Central se utiliza el Cobas 6000.

Frente a la demanda de este análisis en los pacientes internados y en los de guardia, surge el interrogante de cómo resolver la problemática técnica y analítica que pudiera suceder en alguno de los equipos de UTI. Esto, sumado a que los equipos se calibran automáticamente cada cierto intervalo de tiempo, deja al personal del laboratorio de UTI sin la posibilidad de determinar el ionograma en momentos que pueden ser cruciales para la vida de los pacientes. A partir de este problema, se planteó como objetivo evaluar la reproducibilidad del ionograma en sangre en los tres equipos ya mencionados, suponiendo que operan de manera equivalente, y así, contar con otra alternativa o bien, en caso contrario, poder determinar qué acciones deben realizarse o qué consideraciones deben tenerse en cuenta.

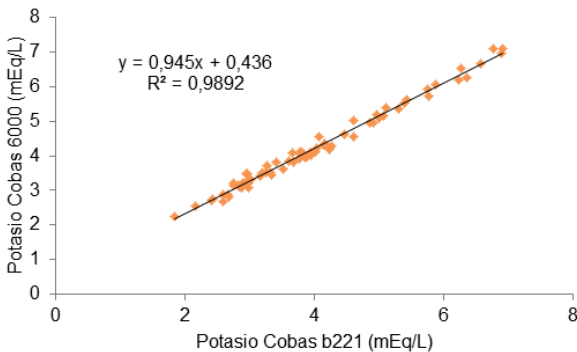
Materiales y métodos

En primera instancia, se calculó el coeficiente de variación [CV%] correspondiente a cada uno de los dos Cobas b221 [Roche®] para cada analito, a fin de poder estimar si ambos equipos se comportan de manera similar. Para ello se procesaron 10 muestras de sangre entera anticoagulada con heparina de litio por duplicado en un equipo y otras 10 muestras independientes, también por duplicado, en el otro. A estos equipos se los llamó “95” y “96”, para distinguirlos.

Luego, se procesaron 20 muestras en ambos equipos Cobas b221, también de sangre entera anticoagulada con heparina de litio, y se calculó la diferencia para cada par de resultados. Con estos datos, se obtuvo la diferencia promedio y el desvío estándar de las diferencias, lo que permitió hacer uso de un test estadístico para diferencias de muestras pareadas con un $\alpha = 0,05$. Con dicho estadístico y empleando la prueba *t* de Student, se planteó como hipótesis nula la equivalencia en cuanto al trabajo de los dos Cobas b221 para la determinación de cada uno de los iones en sangre (sodio, potasio, cloruro).

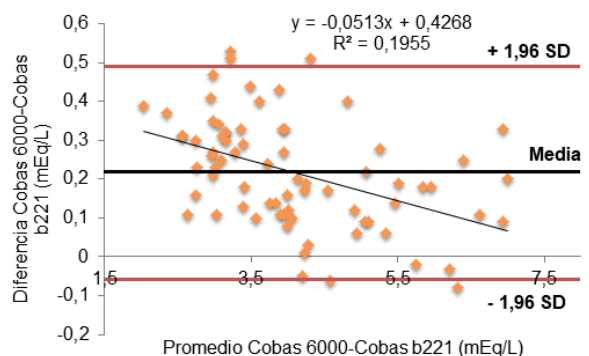
Por último, se continuó procesando 74 muestras durante 5 meses con cualquiera de los dos Cobas b221 y al mismo tiempo, con el Cobas 6000 [Roche®], teniendo en claro que los Cobas b221 utilizan sangre entera y el Cobas 6000 plasma [3]. Los tres equipos Cobas utilizan la potenciometría como método analítico. La estrategia de trabajo fue la siguiente: las muestras remitidas al laboratorio de UTI se procesaron de manera inmediata. No pasados 60 minutos, se centrifugaron en tubos Eppendorf y se analizaron los plasmas en el Cobas 6000 del Laboratorio Central. Las muestras hemolizadas y coaguladas no fueron tenidas en cuenta. El análisis estadístico fue análogo al descrito anteriormente, en el que se utilizó un estadístico para la diferencia de muestras pareadas y se trabajó con un $\alpha = 0,05$ y con la prueba *t* de Student [4]. Además, en la comparación de cada determinación (sodio, potasio, cloruro), se incluyeron

Figura 1. Regresión lineal de la concentración de potasio medida por Cobas b221 y por Cobas 6000. Se muestra la ecuación de la recta y el coeficiente de correlación de Pearson.



► R2, coeficiente de correlación de Pearson.

Figura 2. Análisis de Bland-Altman de la distribución de las concentraciones de potasio.



► Se incluyen la media y los límites de concordancia, con un 95 % de confianza, y la recta de tendencia.

Tabla I. Comparación entre los dos equipos de la UTI Cobas b221 para cada analito.

| | Diferencia promedio 95 - 96 | SD | Diferencia mínima | Diferencia máxima | P |
|------------|-----------------------------|------|-------------------|-------------------|---------|
| Na (mEq/L) | - 0,8 | 0,9 | 0,7 | 2,4 | < 0,001 |
| K (mEq/L) | - 0,05 | 0,06 | 0,04 | 0,13 | < 0,01 |
| Cl (mEq/L) | 1,0 | 1,1 | 1,6 | 3,2 | < 0,001 |

► Na, sodio; K, potasio; Cl, cloruro; SD, desvío estándar.

gráficos de regresión lineal (acompañados de las ecuaciones y coeficientes de correlación pertinentes) y gráficos de distribución de las diferencias para el análisis de tendencias de los datos obtenidos [Bland-Altman] [5, 6]. Se empleó el trabajo de Tillman y col. [7] como principal marco teórico y guía para establecer puntos de decisión clínica.

Resultados

El CV % resultante para el Cobas b221 equipo 95 a partir de los resultados obtenidos fue de 0,45, 0,76 y 0,58 para el sodio, potasio y cloruro, respectivamente; con respecto al Cobas b221 equipo 96, se halló un CV % de 0,38 para el sodio, 0,70 para el potasio y 0,60 para el cloruro.

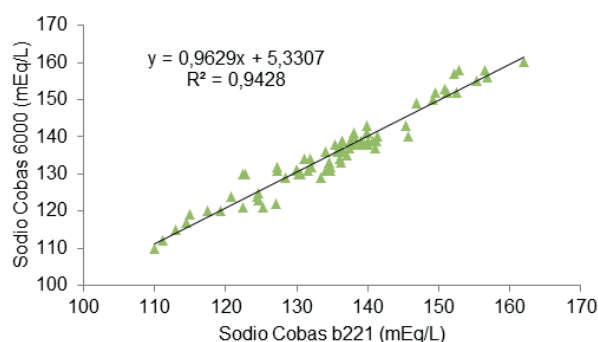
De los resultados de las 20 (veinte) muestras procesadas en paralelo por ambos Cobas b221 se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,001$) en la medición de los distintos iones (sodio, potasio, cloruro) en uno y otro equipo.

Respecto del análisis de reproducibilidad [3], entre los Cobas de UTI y el Cobas del Laboratorio Central, se encontraron resultados diversos acordes con el espécimen estudiado, a saber:

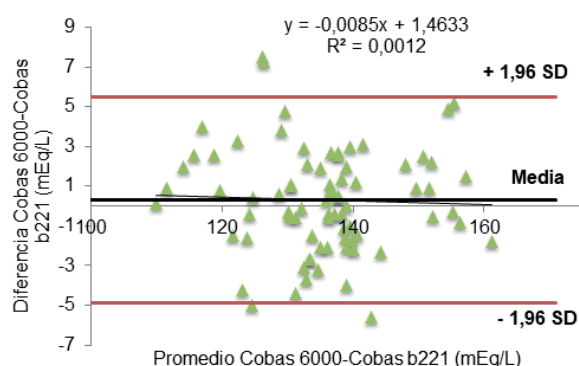
- Potasio: existen diferencias significativas entre los resultados informados por los Cobas b221 y el Cobas 6000 ($p < 0,001$) [Tabla II]. Los resultados se ajustan a un modelo lineal con un $R^2 = 0,99$ [Figura 1], pero en el gráfico de Bland-Altman [5-6] puede apreciarse que el Cobas

6000 informa valores mayores que los equipos de la UTI en todo el rango de trabajo [1, 3, 7], (Figura 2), si bien no es necesario hacer una corrección, porque el sesgo encontrado (0,6262) no es estadísticamente significativo ($p > 0,05$). De la regresión lineal de estos datos, se llega a la conclusión de que, además, no existe un error proporcional que permita explicar parte de estas diferencias (Figura 2).

- Sodio: se encontró que no hay diferencias significativas para el promedio de las diferencias ($p > 0,05$) [Tabla II], ya que los valores obtenidos entre todos los equipos se ajustan a un modelo de regresión lineal con un $R^2 = 0,94$ [Figura 3]. A su vez, en el gráfico de Bland-Altman [5-6] no se observa ninguna tendencia con respecto a las diferencias calculadas entre los equipos [Figura 4].
- Cloruro: no existen diferencias significativas para el promedio de las diferencias ($p < 0,1$) [Tabla II], dado que se obtuvo un $R^2 = 0,94$ para el modelo de regresión lineal [Figura 5]. Sin embargo, sí se observa una fuerte tendencia de las diferencias entre los resultados del Cobas 6000 y los Cobas b221: a valores por encima del intervalo de referencia, el Cobas 6000 provee valores mayores que los Cobas b221 y a valores por debajo del intervalo, el Cobas del Laboratorio Central informa valores menores que los Cobas de UTI [Figura 6] [1, 3, 7]. En concordancia, del

Figura 3. Regresión lineal de la concentración de sodio medida por Cobas b221 y Cobas 6000.

► R2, coeficiente de correlación de Pearson.

Figura 4. Análisis de Bland-Altman de la distribución de las concentraciones de sodio.

► Se incluye la media y los límites de concordancia con un 95% de confianza.

Tabla II. Comparación entre los equipos de la UTI y el Cobas 6000 para cada analito.

| | Diferencia promedio Cobas 6000-Cobas b221 | SD | Diferencia mínima | Diferencia máxima | p |
|------------|---|------|-------------------|-------------------|--------|
| Na (mEq/L) | 0,3 | 2,6 | 5,6 | 7,5 | NS |
| K (mEq/L) | 0,22 | 0,14 | 0,08 | 0,53 | <0,001 |
| Cl (mEq/L) | 0,6 | 3,3 | -7,5 | 9,5 | <0,1 |

► Na, sodio; K, potasio; Cl, cloruro; SD, desvío estándar.

gráfico de Bland-Altman puede deducirse que existe un error proporcional cuyas diferencias dependen de la concentración de analito IC pendiente = {0,2005; 0,2159} ($p < 0,05$) (Figura 6).

Discusión

En primera instancia, al comparar los CV % para cada determinación entre los Cobas b221, se halló que ambos trabajan con el mismo nivel de imprecisión. Este hecho hizo sospechar de la posibilidad de que ambos equipos trabajaran de manera equivalente. Se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,001$) en la medición de los distintos iones (sodio, potasio, cloruro) en uno y otro equipo, indicativas de que ambos Cobas no trabajan de manera equivalente, desde un punto de vista estadístico (Tabla I), aunque sí lo hacen desde un punto de vista clínico, como se puede apreciar al mirar con detenimiento los bajos valores de diferencia promedio encontrados para cada determinación (Tabla I). Por este motivo sí se pueden emplear los dos Cobas de UTI en forma indistinta para la realización del ionograma en sangre. Aquí se consideran como diferencias significativas valores de 1 mEq/l para el sodio, 0,05 mEq/l para el potasio y 5 mEq/l para el cloruro, sobre la base de la experiencia profesional con la que se cuenta luego de meses de trabajo con pacientes del hospital "Dr. Cosme Argerich" y teniendo en cuenta los rangos de referencia sugeridos en el trabajo de Tillman y col.

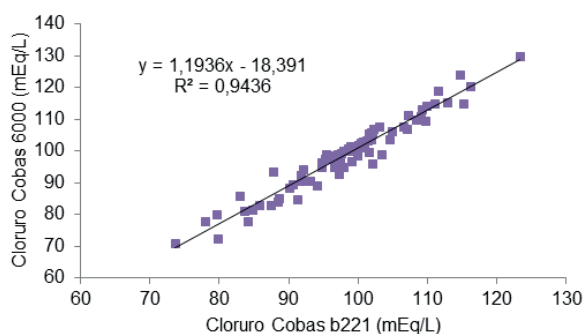
Esta corroboración habilitó a realizar una comparación entre el Cobas 6000 y los Cobas b221 de manera indistinta. No sólo se plantearon los resultados para cada ion mediante una gráfica de regresión lineal, sino que se acompañaron de su respectivo gráfico de Bland-Altman [5, 6] para el análisis de las diferencias, ya que es sabido que los datos pueden correlacionarse bien y tener un R^2 elevado, pero no necesariamente concordar.

En cuanto al sodio, los resultados fueron satisfactorios y no se sugiere tomar ninguna medida al respecto. Por ende, los tres Cobas pueden ser empleados indistintamente para la determinación de sodio en sangre/plasma.

En cuanto al potasio, a pesar de la leve tendencia observada, se sugiere hacer una corrección por sesgo (0,22) sobre los valores del Cobas 6000. Sin embargo, las diferencias encontradas entre ambos equipos resultan clínicamente idénticas, a pesar de que desde un punto de vista estadístico no se llegue a la misma conclusión. Es así que se considera, nuevamente, que los tres equipos trabajan de manera equivalente para la medición de potasio en sangre.

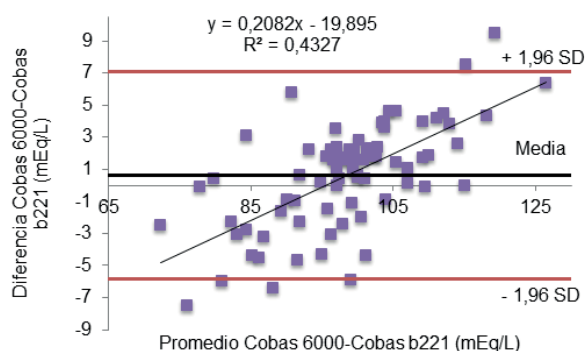
Por último, el caso del cloruro es el que merece mayor atención. Si bien no existen diferencias significativas desde un punto de vista estadístico en cuanto al trabajo realizado en los tres Cobas, es evidente al observar la figura 6 que las diferencias entre los equipos siguen una tendencia muy pro-

Figura 5. Regresión lineal de la concentración de cloruro medida por Cobas b221 y Cobas 6000.



► R2, coeficiente de correlación de Pearson.

Figura 6. Análisis de Bland-Altman de la distribución de las concentraciones de cloruro.



► Se incluyen la media y los límites de concordancia, con un 95 % de confianza, y la recta de tendencia.

nunciada. En principio, se planteó hacer una corrección por pendiente, pero el desvío estándar de las diferencias pasaba de 3,3 a 2,8, lo que no representa una mejora sustancial en la expresión de los datos. En consecuencia, se sugiere realizar un análisis exhaustivo para poder discernir dónde reside la causa de la inexactitud encontrada entre los equipos para esta determinación.

Como conclusión general, siguiendo lo que habitualmente se aconseja: siempre seguir a un mismo paciente mediante los resultados aportados por un mismo equipo, aquí se sugiere lo mismo, sobre todo a la hora de tomar una decisión clínica que implique el valor de cloruro en sangre, a pesar de que para el sodio y el potasio los tres aparatos trabajen de manera clínicamente equivalente.

Agradecimientos

Se agradece a los compañeros residentes Florencia Rodríguez, Laura de Miguel, Andrés Ojeda, Débora Núñez, María Sol García Legorburu y a la Coordinadora de Residentes, Lourdes Panelli, ya que sin su apoyo incondicional y motivación hubiera sido imposible de alcanzar este objetivo.

Por otro lado, agradecemos a Daniela Fernández, que participó en la idea y su formulación, y a Fernando Veyretou, que fue el asesor estadístico. Ambos brindaron acompañamiento en todo el proceso de elaboración del trabajo y realizaron una revisión crítica. También, agradecemos a la Jefa de Laboratorio, Marcela Badía, y a la Jefa del Sector de Química, Claudia Castro, que facilitaron el trabajo sin restricciones y brindaron la oportunidad de contar con el apoyo material y, finalmente, a Julieta de Jesús, que se ocupó del apoyo técnico y fue imprescindible en la recolección de muestras.

Referencias bibliográficas

- [1]. Campuzano Maya G. Valores críticos en el laboratorio clínico: de la teoría a la práctica. *Med & Lab*. 2011; 17: 7-8
- [2]. Bernard E Statland. *Clinical Decision Levels for Laboratory Tests*. 2nd ed. Oradell, NJ: Medical Economics Books; 1987
- [3]. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28: 303-308
- [4]. Olivieri A. Calibraciones univariada y multivariada de primer orden. Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.
- [5]. Cardemil F. Análisis de comparación y aplicaciones del método de Bland-Altman: concordancia o correlación? *Medwave*. 2017; 16(1): e6852
- [6]. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies. *The Statistician*. 1983; [32] 307-317
- [7]. Tillman J, Barth JH. A survey of laboratory 'critical (alert) limits' in the UK". *Ann Clin Biochem*. 2003; 40 (Pt 2): 181-4

ARTÍCULO ORIGINAL

Vasculitis asociadas a ANCA en pacientes ANCA positivos en el Hospital Dr. Oscar Alende de Mar del Plata

Paradela, Julieta¹; Domínguez, Laura¹; Uez, María Eugenia¹; Zamora, Marcelo¹; Motta, Estela Leonor^{1,2*}

¹Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende". Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

²Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata. Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Motta, Estela Leonor, Corrientes 3182 [C.P.7600], Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina; estemotta@gmail.com

Resumen Introducción: las vasculitis asociadas a anticuerpos anti - citoplasma de neutrófilos (ANCA): granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM) se caracterizan por inflamación de pared de pequeños y medianos vasos, con incidencia anual mundial de 1,3-2,0/100.000 y prevalencia de 4,6-18,4/100.000. Un 90% de los pacientes tienen autoanticuerpos contra mieloperoxidasa (MPO) o proteínasa-3 (PR3). Objetivos: determinar prevalencia e incidencia anual de vasculitis asociadas a ANCA y conocer presentación y predominio de especificidad ANCA en H.I.G.A. "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata entre 2015 y 2018. Materiales y Métodos: se buscaron pacientes ANCA positivos, entre 2015 y 2018, y en aquellos con diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA se registraron: sexo, patrón/especificidad ANCA, edad, presentación al diagnóstico y año de diagnóstico. Se calcularon prevalencia e incidencias anuales utilizando el número de pacientes atendidos en el hospital. Resultados: se encontraron 15 pacientes con vasculitis; 10 con GPA, 8 de ellos con patrón citoplasmático (C-ANCA) y anti-PR3; 1 con patrón perinuclear (P-ANCA) y anti-PR3 y 1 con C-ANCA sin especificidad. Cuatro pacientes presentaron PAM, 1 con P-ANCA sin especificidad PR3/MPO, 2 con P-ANCA y anti-MPO y 1 con anti-PR3 y anti-MPO (sin resultado de IFI). Un solo paciente presentó vasculitis sin clasificar con ANCA atípico. La mayoría mostró mayor compromiso renal que pulmonar. La prevalencia fue de 16,5/100.000 pacientes. Las incidencias anuales cada 100.000 pacientes fueron: 4,9 [2018], 4,4 [2017], 11 [2016] y 19,9 [2015]. Conclusiones: la prevalencia coincidió con reportes de Argentina y el mundo. Las incidencias variaron en comparación con otros autores. Predominaron GPA y PR3 (especificidad asociada). El compromiso renal fue la presentación frecuente.

Palabras clave: vasculitis, ANCA, prevalencia, incidencia, PR3, MPO.

ANCA-associated vasculitis in ANCA-positive patients at the Dr. Oscar Alende Hospital in Mar del Plata, Argentina

Abstract Introduction: Anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) are characterized by the inflammation of small and medium blood vessels, with a worldwide annual incidence of 1.3-2.0/100,000 and a prevalence of 4.6-18.4/100,000. About 90% of patients have autoantibodies against myeloperoxidase (MPO) or proteinase-3 (PR3). Objectives: To determine the prevalence and annual incidence of vasculitis associated with ANCA, and the presentation and predominance of ANCA specificity at the Dr. Oscar Alende Hospital of Mar del Plata (Buenos Aires, Argentina) between 2015 and 2018. Materials and Methods: In patients with a diagnosis of ANCA-associated vasculitis, we recorded the following: sex, ANCA pattern/specificity, age, presentation at diagnosis, and year of diagnosis. Prevalence and annual incidences were calculated using the number of patients seen in the hospital. Results: Fifteen patients presented ANCA-associated vasculitis. Ten of them had GPA (eight with cytoplasmic pattern (C-ANCA) and anti-PR3, one with perinuclear pattern (P-ANCA) and anti-PR3, and one with C-ANCA without specificity); four had MPA (one with P-ANCA without PR3/MPO specificity, two with P-ANCA and anti-MPO and one with anti-PR3 and anti-MPO (no IFI result)); and one presented unclassified vasculitis with atypical ANCA. Most showed renal rather than lung involvement. The prevalence was 16.5/100,000 patients. The annual incidences per 100,000 patients were: 4.9 [2018], 4.4 [2017], 11 [2016] and 19.9 [2015]. Conclusions: The prevalence coincided with reports from Argentina and other countries. The incidences varied from that reported by other authors. GPA and PR3 [associated specificity] predominated. Renal involvement was the frequent presentation.

Keywords: vasculitis, ANCA, prevalence, incidence, PR3, MPO.

Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti - citoplasma de neutrófilos (ANCA) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación de la pared de pequeños y medianos vasos, entre las cuales se encuentran la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) [1-4].

Estas vasculitis tienen como característica, con una prevalencia variable, la presencia de ANCA. Un 90 % de los pacientes presentan ANCA con especificidad para proteinasa 3 (PR3) o mieloperoxidasa (MPO). Se ha observado que la distribución geográfica de las vasculitis es distinta según los países, posiblemente asociada a factores genéticos, ambientales e inmunológicos. En general, las vasculitis de pequeños vasos son raras, con una incidencia anual mundialmente reportada que varía de 1,3 - 2,0 casos por 100.000 individuos y una prevalencia de 4,6 - 18,4 casos por 100.000 individuos [5,6]. A la fecha, son escasos los datos de incidencia y prevalencia de vasculitis asociadas a ANCA en la Argentina.

Las manifestaciones clínicas son variadas y pueden limitarse solo al riñón o comprometer la vía aérea superior, los pulmones, la piel y otros órganos, en diferentes combinaciones. El compromiso renal ocurre en el 70 % de los pacientes y se suele manifestar como una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El compromiso pulmonar se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes y puede variar desde cuadros clínicos con infiltrados pulmonares o nódulos hasta formas severas como la hemorragia pulmonar [1-4].

El objetivo del presente trabajo fue determinar en el Hospital de adultos H.I.G.A. "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata, la prevalencia y las incidencias anuales de vasculitis asociadas a ANCA, su forma de presentación y el predominio de especificidad de ANCA.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal en el período comprendido entre los años 2015 y 2018. En el mismo, se buscaron, mediante el sistema de gestión del laboratorio, *Plexus Lab.*, todos los pacientes con resultados de ANCA positivos por IFI (inmunofluorescencia indirecta) y/o ELISA. Luego, se analizaron sus historias clínicas y se seleccionó solo a aquellos que presentaron diagnóstico de vasculitis realizado por un médico reumatólogo o clínico, teniendo en cuenta el consenso de Chapel Hill.

Se registraron los siguientes datos de los pacientes con vasculitis: sexo, patrón/especificidad de ANCA, edad al diagnóstico, formas de presentación al diagnóstico y año de diagnóstico.

Para obtener el número total de pacientes atendidos necesario para los cálculos posteriores, se solicitó al Departamento de Cómputos del hospital el número total de consultas realizadas en todos los servicios y el de las altas de internación por año. Luego, se utilizó la tabla dinámica del programa *Microsoft Excel* para obtener el número de pacientes por año necesario para calcular las incidencias anuales (Tabla I) y el número de pacientes atendidos, que fue de 78765 en todo el período analizado, para

Tabla I. Pacientes atendidos en el Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende".

| Año | Número de pacientes atendidos |
|------|-------------------------------|
| 2015 | 20093 |
| 2016 | 18245 |
| 2017 | 22912 |
| 2018 | 40595 |

calcular la prevalencia a diciembre 2018.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Bioética de la institución.

Resultados

Se encontraron 15 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, 8 de sexo masculino y 7 de sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico fue de 41 ± 14 años (rango: 6 a 58). De la totalidad de los pacientes, 10 presentaron diagnóstico de GPA: de ellos, 8 correspondieron a un patrón citoplasmático (C-ANCA) con especificidad PR3, 1 con patrón perinuclear (P-ANCA) y anticuerpos anti-PR3 y 1 con C-ANCA sin especificidad. Por otro lado, 4 pacientes fueron diagnosticados con PAM, de los cuales había 1 con P-ANCA sin especificidad PR3 o MPO, 2 con P-ANCA con especificidad MPO y 1 con anticuerpos anti-PR3 y anti-MPO. Por último, se encontró un paciente con vasculitis sin clasificar (ANCA atípico) (Tabla II).

La mayoría de los pacientes presentó compromiso renal y pulmonar, pero predominó el renal en un 60 % de los casos.

La prevalencia estimada de vasculitis - ANCA fue de 16,5/100.000 pacientes (IC 95%: 7,6 - 25,4). En el 60 % de casos, la especificidad de ANCA correspondió a la presencia de anticuerpos anti-PR3, mientras que en el 13,3 %, a anticuerpos anti-MPO.

Las incidencias anuales calculadas de vasculitis asociadas a ANCA se describen en la figura 1.

Figura 1. Incidencias anuales de vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).



Tabla II. Datos recolectados de los pacientes con vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos durante el período considerado (2015-2018)

| Sexo | Patrón ANCA | Especificidad | Diagnóstico | Año de diagnóstico | Edad al Diagnóstico | Forma de presentación |
|------|--------------|---------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|--|
| F | P-ANCA | PR3 Y MPO NEGATIVOS | PAM | 2003 | 57 | Afectación renal y pulmonar |
| M | C-ANCA | PR3 | GPA* | 2003 | 54 | Afectación renal y ocular, epistaxis, proctorragia y lesiones necróticas en piel |
| M | C-ANCA | PR3 | GPA | 2005 | 42 | Sin información |
| M | C-ANCA | PR3 Y MPO NEGATIVOS | GPA | 2006 | 6 | Afectación renal y pulmonar |
| M | C-ANCA | PR3 | GPA | 2011 | 47 | Afectación renal y polimialgia reumática |
| F | C-ANCA | PR3 | GPA | 2013 | 31 | Afectación renal |
| M | C-ANCA | PR3 | GPA | 2015 | 40 | Afectación renal y ocular, cianosis de dedos y astillas en uñas |
| F | C-ANCA | PR3 | GPA | 2015 | 42 | Afectación renal y pulmonar |
| M | P-ANCA | PR3 | GPA | 2015 | 32 | Afectación renal y pulmonar |
| M | P-ANCA | MPO | PAM | 2015 | 49 | Afectación pulmonar y lesiones necróticas en piel |
| F | ANCA atípico | SIN INFORMACION | VASCULITIS SIN CLASIFICAR | 2016 | 44 | Afectación renal y pulmonar |
| F | C-ANCA | PR3 | GPA** | 2016 | 55 | Afectación renal y pulmonar, lesiones necróticas en piel |
| F | P-ANCA | MPO | PAM | 2017 | 37 | Afectación pulmonar |
| M | C-ANCA | PR3 | GPA | 2018 | 58 | Afectación pulmonar, dolor en MMII, cianosis de dedos y petequias |
| F | - | PR3 Y MPO | PAM | 2018 | 17 | Afectación renal y petequias |

► *Falleció en el año 2015; **Falleció en el año 2016; MMII, miembros inferiores; GPA, granulomatosis con poliangeítis; PAM, poliangeítis microscópica; C-ANCA, patrón citoplasmático de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; P-ANCA, patrón perinuclear de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. PR3, proteinasa 3; MPO, mieloperoxidasa.

Discusión

La epidemiología de las vasculitis asociadas a ANCA se ha documentado cada vez más en las últimas dos décadas, en distintas poblaciones, y se ha observado que existen diferencias importantes en la distribución de la prevalencia de GPA, PAM y EGPA entre distintos países o zonas continentales [7].

En este estudio, la vasculitis predominante fue GPA con su asociación clásica de anticuerpos anti-PR3. Esto coincide con lo descrito para Europa del norte y otras poblaciones caucásicas como EE.UU, Australia y Nueva Zelanda, donde la incidencia de GPA es mayor que la de PAM [7-10]. Por el contrario, la vasculitis más común en China y Japón es PAM, con la preponderancia de anticuerpos anti-MPO [7, 8, 10]. Las diferencias observadas podrían deberse a diversos antecedentes genéticos [7, 8]. La ausencia de pacientes con diagnóstico de EGPA en este trabajo indicaría que esta patología es menos común que GPA y PAM [7-9].

La distribución por género fue equivalente, igual a la publicada por otros autores [9, 10]. Por otro lado, la edad promedio al diagnóstico obtenida fue menor que la reportada en otros trabajos, en los cuales se detalla que las vasculitis asociadas a ANCA se presentan principalmente en la sexta a séptima década de la vida [9-11]. Esta diferencia encontrada pudo deberse a que

un paciente fue diagnosticado a la edad de 6 años. Sin embargo, en el trabajo publicado por Di Benedetto y col. se encontró una edad promedio de aparición de la patología de 45 - 50 años, similar a la aquí presentada [12].

Las formas clínicas halladas fueron el compromiso renal, pulmonar, otorrinolaringológico y oftalmológico. Dentro de ellas, la de mayor presentación fue la de afectación renal, en concordancia con lo reportado en el trabajo publicado por el Hospital Italiano, con un 84,2 % en GPA y 100 % en PAM [11], y por el Hospital Durand, donde dicha manifestación se observó en el 87 % de los pacientes [1], mientras que en otros trabajos se encontraron mayoritariamente manifestaciones pulmonares [1, 12, 13]. De acuerdo con lo informado por Di Benedetto y col., las formas de comienzo más frecuentes fueron, en orden decreciente, compromiso respiratorio, renal, del sistema nervioso periférico y otorrinolaringológico. Esta última ha sido descrita clásicamente como la forma de inicio en la mayoría de los pacientes con GPA [12]. Sin embargo esto no coincide con lo hallado en nuestra población, lo cual podría atribuirse a la situación socio-cultural y a las dificultades en el acceso al sistema de salud de los pacientes que acuden al hospital público, quienes llegan a la consulta por cuadros más severos.

Con respecto a la prevalencia calculada [16,5/100.000], la misma se encontró dentro del rango mundial reportado de 4,6 - 18,4 casos por 100.000 individuos [5, 6], aunque resultó ser ligeramente superior a la publicada por Pierini y col. [11] en Argentina, la cual fue de 12,6 por 100.000 (7,4/100.000 para GPA y 5,2/100.000 para PAM).

En cuanto a la incidencia anual, se observó que, en los años 2017 y 2018, fue aproximadamente del doble que la reportada a nivel mundial, de 1,2 - 2,0 casos por 100.000 individuos, y por Pierini y col., de 23 por 1.000.000 (9/1.000.000 para GPA y 14/1.000.000 para PAM) [11], mientras que en los años 2015 y 2016, los valores de incidencia fueron considerablemente superiores a la de los dos últimos años estudiados y a la de los trabajos publicados en nuestro medio. Las diferencias encontradas en las incidencias entre los distintos años pueden estar asociadas al bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

Si bien se compararon los valores obtenidos con la información de la población mundial, es importante aclarar que la población de este estudio es hospitalaria y a esto pudo deberse la discrepancia hallada con el dato de incidencia mundial. En el futuro, se debería ampliar este trabajo y, en lo posible, determinar las incidencias cada 5 años en lugar de anualmente, considerando que se trata de una enfermedad de baja prevalencia.

Algunas de las limitaciones del presente trabajo fueron el corto período de tiempo estudiado, debido a que el sistema de gestión actual comenzó a funcionar a partir de agosto del 2014, y el bajo número de pacientes incluidos por tratarse de patologías poco comunes.

La bibliografía consultada para la comparación de resultados utiliza otros criterios, además de la presencia de anticuerpos para definir una vasculitis, como la clínica, el tratamiento y la histología. Nuestro trabajo parte del laboratorio y es por ello que sólo se tuvieron en cuenta las vasculitis con resultados ANCA positivos. Por estas cuestiones, sería indispensable continuar este estudio para incluir aquellos posibles casos de vasculitis de pequeños y medianos vasos ANCA negativas.

En conclusión, la prevalencia encontrada fue coincidente con la reportada recientemente en nuestro país y en el mundo, mientras que las incidencias anuales fueron variables en comparación con otros autores. GPA así como PR3, su especificidad más frecuentemente asociada, predominaron entre las vasculitis asociadas a ANCA, al igual que en el norte de Europa, y en cuanto a la forma de presentación de las vasculitis, el compromiso renal fue la más frecuente.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Sr. Norberto Molina de Cómputos por proporcionar los datos de consulta e internación y al Sr. Miguel Morán de Archivos por su colaboración en la búsqueda de historias clínicas.

Referencias bibliográficas

- [1]. Paolini M, Ruffino J, Fernandez Romero D. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrofilos. Clínica y tratamiento. Medicina (B. Aires) 2013; 73: 119-26
- [2]. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. Semin Nephrol. 2000; 20: 233-43
- [3]. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides. Am J Med. 2004; 117: 39-50
- [4]. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins B et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA associated condition. Arch Intern Med. 1996; 156: 440-5
- [5]. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30 (1): 14-22
- [6]. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (12): 2338-50
- [7]. Watts RA, Scott DG. ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? Presse Med. 2013; 42 (4): 591-3
- [8]. Pearce FA, Craven A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti -neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2017; 56 (11): 1962-69
- [9]. Salvadori M, Tsalouchos A. Epidemiology and pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. SM Journal [serial on line]. 2018 [1 de agosto 2019]; Disponible en: <https://smjournals.com/ebooks/reviews-in-immunology/chapters/R11-18-03.pdf>
- [10]. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG et al. Comparison of the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatology. 2011; 50: 1916-20
- [11]. Pierini F, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano E. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in a health management organization: a 15-year study. Clin Rheumatol. 2019;38(7): 1935-40
- [12]. Di Benedetto N, Lopez Mujica M, Fernandez M, Touron M, Muñoz S, Allievi A. Características generales de 29 pacientes con vasculitis de pequeños vasos. Medicina (Buenos Aires) 2010; 70: 127-32
- [13]. Cervera-Castillo H, Blanco-Favela F, Silva-López YF, Paredes-Rivera GE, Torres Caballero V. Vasculitis asociadas a ANCA en la zona metropolitana oriente de la Ciudad de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017; 55 (4): 430-4

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Necesidad de actualización del diagnóstico serológico de enfermedad de Chagas?

Bariandarán, Aldana^{1*}; Batalla, Marcelo¹; Costa, Marina¹; Salama, Florencia¹; Urso, Dolores¹; Buchovsky Ana¹

¹Laboratorio de Serología, Laboratorio Central, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Bariandarán, Aldana, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881 (C1245 AAM), Ciudad de Buenos Aires, Argentina; aldibariandaran@gmail.com.

Resumen Introducción: el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en su fase crónica debe realizarse, según los consensos, a través de al menos dos reacciones serológicas de antígeno y fundamentos diferentes debido a la falta de una técnica de referencia. Objetivo: evaluar la potencialidad del inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA ARCHITECT Chagas®) como única técnica para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas. Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Se analizaron muestras con los métodos CMIA ARCHITECT Chagas® y Chagatest ELISA lisado (Wiener lab.). Las muestras fueron consideradas positivas cuando ambas pruebas resultaron positivas, negativas con ambos test negativos y discordantes cuando no cumplían estos criterios. Estas últimas fueron analizadas por inmunofluorescencia indirecta "in house" para definir el estado serológico. Resultados: se analizaron 5658 muestras, 99 fueron positivas, 5533 negativas y 26 discordantes, con las técnicas de CMIA y ELISA. No se observaron falsos negativos con CMIA. La media de los resultados por CMIA (S/CO) para los positivos fue de $8,32 \pm 3,13$, la de los negativos, $0,08 \pm 0,11$ y la de los discordantes, $1,41 \pm 0,74$, habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ellas ($p < 0,05$ test de Comparación Múltiple de Bonferroni). Discusión y conclusión: dado que no existieron falsos negativos con CMIA y que no se observó discordancia entre ambas técnicas para las muestras reactivas con un $S/CO \geq 5,00$, se propone para estas últimas y para las muestras no reactivas utilizar como única técnica CMIA, disminuyendo así el tiempo de respuesta.

Palabras claves: enfermedad de Chagas, diagnóstico serológico, CMIA.

Need to update serological diagnosis of Chagas disease?

Abstract Introduction: Chagas disease in its chronic phase should be diagnosed by at least two different serological tests based on different principles and antigens according to consensus due to the lack of a reference technique. Objective: To evaluate the potential of the chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA ARCHITECT Chagas®) as the only technique for the serological diagnosis of Chagas disease. Materials and methods: 5658 samples were studied descriptively retrospectively using CMIA ARCHITECT Chagas® and Chagatest ELISA lysate (Wiener lab.) techniques. The samples were considered positive when both tests were positive, negative if the two tests were negative, and discordant when they did not meet these criteria. The latter were analyzed by a third technique, an "in house" indirect immunofluorescence, to define the serological status. Results: 99 of the 5658 samples were positive, 5533 were negative and 26 were discordant. No false negatives were observed with CMIA. The average S/CO of the CMIA was 8.32 ± 3.13 for the positive samples, 0.08 ± 0.11 for the negative ones and 1.41 ± 0.74 for the discordant ones, with a statistically significant difference between them ($p < 0.05$, Bonferroni's Multiple Comparison Test). Discussion and conclusion: Since there were no false negatives with the CMIA and there was no disagreement between both techniques for the reactive samples with an $S/CO \geq 5.00$, we proposed for the latter and the non-reactive samples to use the CMIA as the only technique, reducing the analysis time.

Keywords: chagas disease, serological diagnosis, CMIA.

Introducción

La enfermedad de Chagas, consecuencia de la infección por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es uno de los principales problemas de salud que afecta a la población latinoamericana. *T. cruzi* se transmite por contacto con las heces contaminadas de los insectos vectores (triatóminos), por transfusión sanguínea, de forma congénita, por trasplantes de órganos y, últimamente, se está describiendo un mayor número de casos por transmisión oral [1].

El Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) coinciden en sus estimaciones: en Argentina 1.505.235 personas tienen Chagas, lo que equivale a un 4 % del total de la población del país [2].

La infección evoluciona en dos fases: la primera, denominada fase aguda, puede incluir algunos síntomas como fiebre prolongada, diarrea, dolor de cabeza, cansancio, irritabilidad, vómitos, falta de apetito y malestar general, aunque los síntomas no siempre se presentan y en muchos casos pueden llegar a confundirse con un estado gripal. Solo un 1 - 2 % de los casos se detecta en esta fase, en donde el diagnóstico se realiza por métodos parasitológicos, debido a que la parasitemia es elevada. La segunda fase denominada crónica, en la que el 50 - 70 % de las personas infectadas no desarrolla sintomatología, puede durar varios años o toda la vida. La mayoría de las infecciones se diagnostica en esta fase, donde la parasitemia suele ser baja y en ocasiones indetectable; es por eso que los métodos diagnósticos de elección son los basados en la detección de anticuerpos específicos, aunque actualmente no existe una técnica de referencia [3,4]. En esta fase, el diagnóstico de infección por *T. cruzi* se realiza cuando dos pruebas serológicas de distinto fundamento y que utilizan antígenos diferentes son positivas.

En caso de un resultado discordante, es necesario realizar una tercera técnica con otro fundamento o solicitar una nueva muestra para definir el diagnóstico [5,6]. Los estudios serológicos que emplean extractos crudos del parásito como antígeno poseen sensibilidades que varían entre el 95 y el 100 %, mientras que los test más recientes utilizan antígenos y/o péptidos sintéticos de alto grado de pureza y elevada calidad, lo que supone una mejora de la sensibilidad y de la especificidad especialmente importante a la hora de evitar falsos positivos y negativos [7,8].

En el presente trabajo, se evaluó la potencialidad del inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) totalmente automatizado (ARCHITECT Chagas®, Abbott) como única técnica para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en la rutina asistencial.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo conducido por el Laboratorio de Serología del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan donde fueron analiza-

das muestras de suero de pacientes pediátricos y adultos (madres de niños en estudio con enfermedad de Chagas) correspondientes al período de enero del 2016 a octubre del 2018. A todas las muestras se les realizó la técnica de CMIA ARCHITECT Chagas®, Abbott, empleando el sistema ARCHITECT i4000SR (Abbott), el cual consiste en un ensayo automatizado que utiliza una mezcla de proteínas FP3, FP6, FP10 y TcF recombinantes como antígeno, que representan 14 regiones antigénicas distintas que, a su vez, abarcan las 3 formas morfológicas del parásito. Como segunda técnica, se les realizó el ensayo Chagatest ELISA lisado (Wiener lab.), un enzimoimmunoensayo en fase sólida que utiliza antígenos de *T. cruzi* de zonas altamente conservadas entre distintas cepas. Ambos permiten la detección cualitativa de anticuerpos IgG anti *T. cruzi*.

Para el ensayo CMIA, los resultados se expresaron como valores de S/CO (cociente de la señal de quimioluminiscencia de la muestra [S] y de la media de los calibradores utilizados en el ensayo [CO]). Radios iguales o menores que 0,80 fueron considerados negativos; mayores o iguales a 1,00, positivos y la zona gris o valor indeterminado correspondió al rango entre 0,80 y 1,00.

En cuanto al ELISA, la presencia o ausencia de anticuerpos anti *T. cruzi* se determinó relacionando la absorbancia de la muestra con respecto al valor del punto de corte (punto de corte = control negativo + 0,200). Muestras mayores o iguales al punto de corte se consideraron positivas y menores que este, negativas. Las muestras fueron consideradas positivas cuando las 2 pruebas resultaron positivas, negativas, si los 2 test eran negativos, y discordantes cuando no cumplían estos criterios. Estas últimas fueron analizadas además por inmunofluorescencia indirecta (IFI) "in house", utilizando el parásito entero como antígeno (brindado por el Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chabén") como tercera técnica. La interpretación final se realizó según el resultado concordante de 2 de las 3 técnicas. Todos los test se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante y el algoritmo propuesto por la Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de Chagas del Ministerio de Salud.

El análisis de datos fue realizado con el programa GraphPad Prism 5 y se utilizó el test de Comparación Múltiple de Bonferroni para evaluar la diferencia entre las medias de las distintas poblaciones, considerando significativo un $p < 0,05$.

Resultados

Con el uso de las técnicas de ELISA y CMIA, del total de las 5658 muestras analizadas, 99 (1,75 %) fueron positivas, 5533 (97,79 %) negativas y 26 (0,46 %) discordantes (Tabla I). Dentro de este último grupo, 21 muestras fueron catalogadas como negativas, ya que al realizarles la IFI, esta resultó negativa. Respecto de las 5 muestras restantes, se solicitó nueva muestra debido a la imposibilidad de arribar a un diagnóstico de certeza.

Tabla I. Resultados obtenidos con los ensayos de CMIA y ELISA para el total de las muestras.

| | | Resultado CMIA | | | Total |
|-----------------|---------------|----------------|---------------|-------------|-------|
| | | Reactivo | Indeterminado | No reactivo | |
| Resultado ELISA | Reactivo | 99 | 3 | 3 | 105 |
| | Indeterminado | 3 | 0 | 5 | 8 |
| | No reactivo | 12 | 0 | 5533 | 5545 |
| | Total | 114 | 3 | 5541 | 5658 |

► ELISA, enzimoimmunoensayo; CMIA, inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas.

Teniendo en cuenta las muestras discordantes, 10 de las 15 muestras (66,67 %) que fueron reactivas por CMIA y no reactivas/indeterminadas por ELISA correspondieron a niños menores de 10 meses; por ello se asumió que la reactividad del CMIA se debió a la detección de los anticuerpos maternos, dado que las madres estaban infectadas por *T. cruzi*.

En la figura 1, se muestra la distribución de los resultados entre los distintos grupos. Siendo la media de los resultados del CMIA [S/CO] para los positivos de $8,32 \pm 3,13$, la de los negativos $0,08 \pm 0,11$ y la de los discordantes $1,41 \pm 0,74$, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ellas ($p < 0,05$ test de Comparación Múltiple de Bonferroni). No se observaron falsos negativos con la técnica de CMIA. En cuanto a la media del ELISA, para los dis-

cordantes fue de $1,11 \pm 0,83$, muy cercano al punto de corte de la técnica.

Discusión

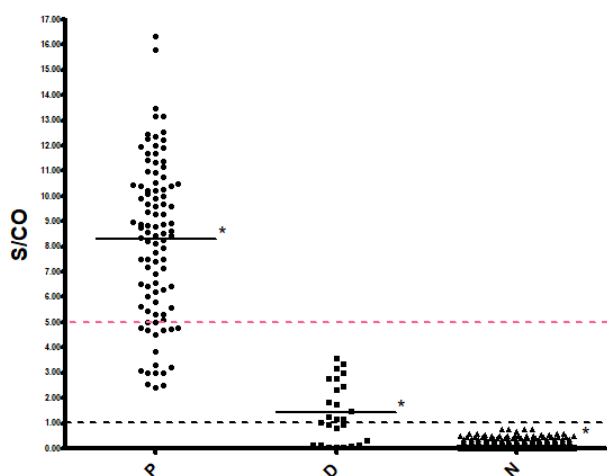
La detección de anticuerpos frente a *T. cruzi* continúa siendo el principal procedimiento para el diagnóstico serológico de enfermedad de Chagas. El inconveniente de este tipo de tests es el amplio rango de sensibilidad y especificidad que presentan, dependiendo del método y del antígeno utilizado. La diversidad antigénica de las proteínas utilizadas en el ensayo de CMIA ARCHITECT Chagas® constituye la base de su elevada sensibilidad (100%) y, además, muestra una clara discriminación entre muestras positivas y negativas, lo que la convierte en una técnica adecuada para diagnóstico [9].

Teniendo en cuenta que con el ensayo CMIA ARCHITECT Chagas® no se observaron falsos negativos y que a valores no cercanos al punto de corte no existen discrepancias entre las técnicas, se propone elevar el punto de corte de la técnica a $S/CO = 5,00$. De esta forma, para aquellas muestras con un $S/CO \geq 5,00$ y para las no reactivas, no sería necesario realizar una segunda técnica: únicamente el ensayo de CMIA resultaría suficiente para confirmar o descartar el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, en aquellas muestras positivas con resultados cercanos al punto de corte [$S/CO = 1,00 - 5,00$], sería recomendable continuar realizando ambas técnicas.

Es necesario tener en cuenta que siempre, al momento de validar un resultado, y más en aquellos casos discordantes, la clínica y epidemiología del paciente son herramientas fundamentales.

Hasta hace algún tiempo, la infección por *T. cruzi* era considerada un problema de salud estrictamente latinoamericano, ya que su presencia se vinculaba con la distribución y densidad de varias especies de vinchucas en las zonas endémicas. Actualmente, se encuentran millones de casos de Chagas en todo el mundo, en parte debido a las migraciones humanas; es por eso que otros autores de Europa plantean un algoritmo similar y también proponen subir el umbral de

Figura 1. Distribución de los niveles de anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi* en los distintos grupos con la técnica de CMIA.



► La línea horizontal dentro de cada grupo indica la media aritmética. La línea horizontal discontinua a 1,00 marca el umbral de reactividad. La línea horizontal discontinua a 5,00 marca el umbral propuesto; P, positivos; N, negativas; D, discordantes; CMIA, inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas.

reactividad de la técnica de CMIA de forma que se pueda utilizar como único ensayo diagnóstico [10-13].

Si bien estos primeros resultados son alentadores y señalan un camino de análisis que resulta muy interesante ahondar para lograr una mayor eficiencia en el diagnóstico de esta enfermedad, creemos que un estudio multicéntrico prospectivo sería necesario para evaluar la utilidad y aplicabilidad de esta nueva estrategia diagnóstica.

Este nuevo algoritmo de trabajo permitiría evitar el empleo de una segunda técnica para el diagnóstico de la mayoría de las muestras (99,27 %), de forma que se reducirían los tiempos de análisis, ya que al ser el ELISA una técnica manual, resulta laboriosa y requiere un consumo de tiempo considerable. Como el CMIA ARCHITECT Chagas® es un test automatizado, agiliza los tiempos de diagnóstico y brinda un mayor número de resultados en una menor cantidad de tiempo. Además, la completa automatización reduce los errores humanos y, al trabajar directamente con el tubo primario, asegura la trazabilidad de la muestra e impacta positivamente en la seguridad del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- [1]. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90:33-44
- [2]. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C.: OPS; 2018.
- [3]. Flores-Chávez M, de Fuentes I, Gárate T, Cañavate C. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(3):29-37.
- [4]. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015; 373:456-466.
- [5]. World Health Organization. Control of Chagas disease: second report of the WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2002; 905:1-109.
- [6]. Afonso AM, Ebell MH, Tarleton RL. A Systematic Review of High Quality Diagnostic Tests for Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1881
- [7]. Umezawa ES, Bastos SF, Coura JR, Levin MJ, González R, Rangel-Aldao R, et al. An improved serodiagnostic test for Chagas' disease employing a mixture of *Trypanosoma cruzi* recombinant antigens. *Transfusion*. 2003;43:91-7
- [8]. Umezawa ES, Luquetti AO, Levitus G, Ponce C, Ponce E, Henríquez D, et al. Serodiagnostic of chronic and acute Chagas' disease with *Trypanosoma cruzi* recombinant proteins: results of a collaborative study in six Latin American countries. *J Clin Microbiol*. 2004;42:449-52
- [9]. Iborra-Bendicho MA, Albert-Hernández M, Márquez-Contreras C, Segovia-Hernández M, et al. ARCHITECT Chagas®: una nueva herramienta diagnóstica en la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:463-465
- [10]. Sanmartino M, Avaria A, Gómez i Prat J, Parada MC, Albajar-Viñas P. D. Que no tengan miedo de nosotros: el Chagas según los propios protagonistas. *Interface (Botucatu)*. 2015;19(55):1063-75
- [11]. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas diseases in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):22-7
- [12]. Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, et al. Serological diagnosis of chronic Chagas disease: Is it time for a change? *J Clin Microbiol*. 2016 JCM. 00142-16
- [13]. Perez-Ayala A, Fradejas I, Rebollo L, Lora-Pablos D, Lizasoain M, Herrero-Martinez JM, et al. Usefulness of the ARCHITECT Chagas® assay as a single test for the diagnosis of chronic Chagas disease. *Trop Med IntHealth*. 2018; 23(6): 634-640

REVISIÓN

Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en pediatría: clínica y laboratorio

Capecce, Fabrina^{1*}; Ramirez Soliz, Hugo².

¹Servicio de Urgencias, Unidad de Guardia, Laboratorio de Urgencias y Emergencias, Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Capecce, Fabrina; Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde, Av. Montes de Oca 40 (C1270), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; fabrinacapecce@gmail.com

Resumen La enfermedad causada por el nuevo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha resultado en una pandemia mundial. Meses atrás surgieron informes de un cuadro caracterizado por un estado hiperinflamatorio grave asociado a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en niños y adolescentes, que se denominó "síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente o relacionado a COVID-19 (SIM-C)". La mayoría de los niños presenta evidencia de COVID-19 por reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa -reverse transcription polymerase chain reaction, rtPCR, por sus siglas en inglés-, prueba de antígeno o serología positiva. Este síndrome se solapa con algunas características de la enfermedad de Kawasaki: la sepsis, el shock tóxico, el síndrome de activación macrofágica, entre otras. Aunque presenta cierta heterogeneidad clínica, el SIM-C se acompaña de alta prevalencia de enfermedades gastrointestinales, síntomas dermatológicos, mucocutáneos y cardiovasculares; con niveles elevados de marcadores inflamatorios séricos: proteína C reactiva, dímero D, fragmento amino terminal del péptido natriurético tipo B, interleuquinas 6 y 10 y fibrinógeno, al igual que linfopenia y trombocitopenia, como hallazgos relevantes. La elevación simultánea de la PCR y la ferritina, y la linfopenia progresiva se asocian a una peor evolución. Es fundamental una alta sospecha clínica para identificar oportunamente los factores de riesgo de presentar SIM-C, caracterizarlo y definir intervenciones oportunas de tratamiento dado que su tórpida evolución puede poner en riesgo la vida de los niños; y también contribuir a las estrategias de prevención de la transmisión comunitaria. Se describe que la mayoría de los pacientes que poseen una identificación rápida en conjunto con una atención médica oportuna tiene un buen pronóstico y alta sobrevida, pero actualmente se desconocen los resultados a largo plazo de esta afección.

Palabras clave: SARS-CoV-2, pediatría, laboratorio clínico, coronavirus, infecciones por coronavirus, síndrome inflamatorio multisistémico.

Multisystemic inflammatory syndrome related to COVID-19 in pediatrics: clinical and laboratory aspects

Abstract The new coronavirus 2 disease (SARS-CoV-2), known as coronavirus disease 2019 (COVID-19), has resulted in a global pandemic. Some months ago, a condition characterized by a severe hyper-inflammatory response associated with COVID-19 in children and adolescents, which was called multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C). Most children present evidence of COVID-19 by reverse transcriptase polymerase chain reaction (rtPCR), antigen test or positive serology. This syndrome overlaps with some characteristics of Kawasaki disease, sepsis, toxic shock, and macrophage activation syndrome, among others. Although it presents some clinical heterogeneity, MIS-C is accompanied by a high prevalence of gastrointestinal diseases, dermatological, mucocutaneous, and cardiovascular symptoms, with high levels of serum inflammatory markers such as C-reactive protein, D-dimer, amino-terminal fragment of type B natriuretic peptide, interleukins 6 and 10 and fibrinogen, as well as lymphopenia and thrombocytopenia. A simultaneous increase in the PCR and ferritin and progressive lymphopenia have been found to be associated with worse evolution phenotypes. Thus, it is essential to promptly identify the risk factors for presenting MIS-C, characterize it, and define timely treatment interventions, given that its torpid evolution can put the lives of children at risk. This is also important to contribute to community transmission prevention strategies. Although most of the patients who have a rapid identification in conjunction with timely medical care have a good prognosis and high survival, the long-term results of this condition are currently unknown.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pediatric multisystem inflammatory disease, clinical laboratory.

Introducción

En diciembre de 2019, se identificó un nuevo virus en la ciudad de Wuhan, China, capaz de infectar a los seres humanos y producir desde una enfermedad respiratoria con presentaciones oligosintomáticas y leves hasta cuadros graves fulminantes. Si bien a la luz de la evidencia, se sabe que el virus afecta principalmente a población adulta, la población pediátrica no está exenta del riesgo y es posible de ser infectada.

Luego de su identificación, fue denominado como el “nuevo coronavirus 2 o virus SARS-CoV-2” [1] y se constituyó en el agente causal de la pandemia actual COVID-19, declarada como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020 [2].

En el inicio de la pandemia, la mayoría de los informes de vigilancia epidemiológica y publicaciones médicas documentaron que aproximadamente el 97- 98 % de los casos de COVID-19 registrados ocurren en adultos, a nivel mundial, y que un pequeño porcentaje afecta a los niños, de los cuales la mayoría cursa con infección leve o asintomática. Sin embargo, en el mes de abril del corriente año, diferentes entidades científicas como el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño del Reino Unido emitieron alertas ante el incremento de casos en niños de una enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta o atípica, una especie de tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica (SAM), un ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y síndrome de shock tóxico (SST) en niños de todas las edades [3]. Se evidenció que algunos de estos niños habían tenido una infección reciente por SARS-CoV-2 o una historia de contacto con familiares positivos para el virus. Posteriormente, fueron reportados casos similares por la Asociación Española de Pediatría [4] y surgieron los primeros casos en Estados Unidos, en especial en el estado de Nueva York [5], que describían niños con cuadros de fiebre persistente y marcadores inflamatorios; más de la mitad informaron erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos o diarrea; algunos de ellos notificaron síntomas respiratorios.

Los informes de casos pediátricos con COVID-19 son limitados; los perfiles clínicos en niños y adolescentes aún no se encuentran completamente dilucidados y siguen siendo objeto de un exhaustivo estudio. El objetivo de esta revisión fue indagar e investigar las características clínicas y de laboratorio del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C) en niños y adolescentes. Se utilizaron diferentes buscadores de bibliografía científica en el área de las ciencias biomédicas como PubMed, Embase y la biblioteca virtual en salud (BVS) BIREME/OPS/OMS. También se revisaron las últimas actualizaciones de entidades científicas en pediatría como la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Se recopilaron y analizaron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio reportados a nivel internacional y regional.

Definiciones de SIM asociado a COVID-19 en pediatría

Las primeras definiciones del SIM-C como entidad clínica surgieron inicialmente a través del Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño del Reino Unido, que le asignó el nombre de síndrome pediátrico multisistémico inflamatorio (SPMI, *PIMS: pediatric inflammatory multisystem syndrome*) [6] e incluía la presencia de 3 criterios:

- 1) Fiebre persistente, presencia de inflamación y disfunción de uno o más órganos (shock o compromiso cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico), más otros hallazgos, incluidos criterios parciales o totales para EK;
- 2) Exclusión de cualquier otra causa microbiana;
- 3) La prueba de reacción de polimerasa en cadena reversa en tiempo real (rt-PCR) para SARS-CoV-2 positiva o negativa.

Posteriormente, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos anunció que llamaba a esta condición clínica “síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID19 (SIM-C)”, con sus siglas en inglés *MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children*, y utilizó diversos criterios [7]. Luego, el 15 de mayo del corriente año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) también utilizó el nomenclador SIM-C y elaboró un informe científico con una definición primaria de caso, que aplica para niños y adolescentes de 0 a 19 años de edad que cumplan con ciertos criterios [8]. Por otro lado, a nivel local, en el mes de septiembre del 2020, el Ministerio de Salud de la Nación realizó la última actualización disponible en la definición de caso sospechoso de COVID-19, incluidos los niños y adolescentes de 0 a 18 años con SIM [9], con el objeto de facilitar la detección precoz de personas con el nuevo coronavirus 2, y, consecuentemente, prestar cuidados de manera oportuna, realizar aislamientos y así interrumpir su transmisión. En esta última publicación se mantiene la definición de caso sospechoso para toda persona (de cualquier edad) que presente fiebre de $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, diarrea o vómitos - sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica - o pérdida repentina del gusto (disgeusia) o del olfato (anosmia), en ausencia de cualquier otra causa identificada.

Asimismo, se menciona el SIM-C en la población pediátrica con una definición adaptada de la OMS. En la tabla I, se observan los criterios definidos por las diferentes organizaciones e instituciones.

Epidemiología SIM asociado a COVID-19 en pediatría

Según la actualización del mes de octubre sobre la situación epidemiológica hasta la semana epidemiológica 43 en relación al SARS-CoV-2 en la infancia, en Argentina [10], se confirmaron 84080 casos de COVID19 en menores de 19 años. De la totalidad de los pacientes de los que se contaba con información sobre los signos y síntomas, se registró fiebre en el 59,6 % de los casos, tos (40,9 %),

Tabla I. Definiciones del SIM en pediatría asociado a COVID-19.

| CDC, ^{EEUU} [7] | OMS ^[8] | MSAL, ^{Argentina} [9] |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Individuos menores de 21 años que presentan fiebre (> 38,0°C por ≥ 24 horas, o informe de fiebre subjetiva de duración ≥ 24 horas). - Evidencia de inflamación por pruebas de laboratorio, que incluye, entre otros, ≥ 1 de los siguientes marcadores elevados: PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, DD, Ft, LDH o IL-6, neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y/o albúmina disminuida. - Evidencia de una enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación multisistémica de órganos (> 2: cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico); y - ausencia de otro/s diagnóstico/s alternativo/s; y - resultado positivo para SARS-CoV-2 actual o reciente mediante test de rt-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición al virus dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas. | <p>Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre por ≥ 3 días, y dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies); - hipotensión arterial o shock (choque); - características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de Tn y/o de NT-proBNP); - pruebas de coagulopatía a partir del TP, TTPa o de valores elevados de DD); - manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos, o dolor abdominal) y - elevación de marcadores de inflamación como VSG, PCR o PCR; y - ausencia de otra causa microbiana de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico; y - evidencia de COVID-19 (rt-PCR, pruebas antigénicas o pruebas de serología con resultado positivo), posible o probable con pacientes con COVID-19. | <p>Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre por ≥ 3 días y dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); - hipotensión o shock; - características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Tn/NT-proBNP); - evidencia de coagulopatía (elevación de PT, TTPa, DD); - síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal); y - marcadores elevados de inflamación, como VSG, PCR o PCT; y - ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos). |

► SIM, síndrome inflamatorio multisistémico; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; OMS, Organización Mundial de la Salud; MSAL ministerio de salud de Argentina; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación de eritrocitos; PCT, procalcitonina; DD, dímero D; Ft, ferritina; LDH, enzima lactato deshidrogenasa; IL-6, interleucina; Tn, troponina; NT-proBNP, fragmento amino terminal del péptido natriurético tipo B; TP, tiempo de protrombina; TTPa, el tiempo parcial de tromboplastina activado.

odinofagia [37,1 %] y cefalea [36,1 %] [10]. Se reportaron 63 casos de SIM-C en niños de hasta 19 años. En la figura 1, se observa su distribución por semana epidemiológica. El 54 % presentó rt-PCR detectable y el 46 % restante fue confirmado por criterio clínico epidemiológico y/o serología positiva para el virus. Veintiún pacientes requirieron internación en UCI y 9 casos requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM).

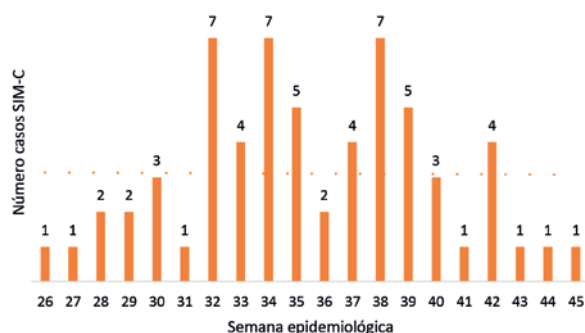
Características clínicas y de laboratorio

En una revisión sistemática publicada por Yasuhara y col., se incluyeron 46 informes de casos y series de casos con 114 casos pediátricos con COVID-19 [11] y se observó que las principales características clínicas fueron síntomas leves que incluían fiebre [64 %], tos [35 %] y rinorrea [16 %] o ausencia de síntomas [15 %]. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron las opacidades “similares al suelo” o “ground-like” en un 54 % de los pacientes. Respecto de los hallazgos de laboratorio, se observó linfopenia [33 %] y niveles elevados de DD [52 %] y PCR [40 %].

Se identificaron 17 pacientes con SIM [15 %], que se manifestó con síntomas gastrointestinales, disfunción cardíaca, shock y biomarcadores inflamatorios francamente elevados. El 12 % de los pacientes (incluido el 65 % de los casos de SIM-C), requirieron cuidados intensivos debido a hipotensión; no se reportaron muertes. Este grupo de investigación concluyó que, si bien los niños con COVID-19 generalmente presentan cuadros más leves o pueden ser asintomáticos, también los lactantes pueden estar gravemente enfermos y los niños mayores pueden desarrollar SIM grave.

Se sabe que muchos casos de SIM-C comparten algunas características clínicas y similitudes fenotípicas con la EK, pero la evidencia creciente sugiere que se trata de dos síndromes separados, con diferentes características epidemiológicas. Aproximadamente el 80 % de los casos de EK ocurre en niños menores de 5 años, con una mediana de edad de 2 años [12], y en el caso del SIM-C, la mediana de edad de los niños fue de al menos 7 años. La incidencia de EK es más alta entre los niños japoneses y otros

Figura 1. Casos de SIM-C en niños de hasta 19 años en Argentina, por semana epidemiológica de inicio de síntomas.



► SIM-C, síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID19; adaptado de [10].

niños de ascendencia asiática oriental, sin embargo los estudios de SIM-C no describen una preponderancia entre niños y adolescentes de Asia oriental, a pesar de la amplia propagación de COVID-19 en algunos países de esa región.

Distinguir los dos síndromes sería importante para establecer las mejores prácticas para el tratamiento y la prevención del SIM en el contexto de pandemia. En la serie reportada por Abrams y col. [13], se resumen y comparan los datos de ocho estudios que describen un total de 440 pacientes pediátricos con SIM-C, identificados en varios contextos, utilizando diferentes criterios de inclusión. Tres estudios seleccionaron pacientes con diagnóstico de EK, dos con compromiso cardiovascular y tres tenían criterios de inclusión de afección multisistémica más amplios. La mediana de edad fue de 7,3 y 10 años; el 59 % eran de sexo masculino. La proporción de pacientes con resultados positivos para la rt-PCR del SARS-CoV-2 osciló entre el 13 y el 69 % y para la serología, entre el 75 y el 100 %. Los pacientes con SIM-C tenían una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales (87 %), dermatológicos, mucocutáneos (73 %) y cardiovasculares (71 %). Todos los estudios informaron niveles elevados de PCR, IL-6 y fibrinógeno en al menos el 75 % de los pacientes de cada estudio.

Cabe destacar que, hasta la actualidad, la enfermedad por SARS-CoV-2 en edad pediátrica presenta una baja morbilidad, con una evolución tórpida esporádica, pero puede ser potencialmente mortal [14]. Lamentablemente, aún sigue siendo limitada la información disponible sobre pacientes pediátricos con manifestaciones graves de la infección por SARS-CoV-2.

Una clasificación en función de las características clínicas, la gravedad, las pruebas de laboratorio y la radiografía de tórax, es la siguiente [15,16]:

- Infección asintomática: sin síntomas ni signos clínicos y radiografía de tórax normal, mientras que la prueba de rt-PCR para SARS-CoV-2 da positiva.
- Infección leve: síntomas de infección aguda del tracto

respiratorio superior que incluyen fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos, congestión faríngea, sin anomalías auscultatorias. Puede estar asociado o no a síntomas gastrointestinales y fiebre.

- Infección moderada: con neumonía, fiebre y tos frecuente (seca, seguida de tos productiva); algunos pueden presentar sibilancias, pero no, hipoxemia franca (saturación de oxígeno periférica > 92 %) y anomalías auscultatorias. Algunos casos pueden ser asintomáticos, pero la tomografía computada (TC) de tórax es patológica.
- Infección grave: los síntomas respiratorios tempranos (fiebre y tos) pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales (diarrea). La enfermedad suele progresar alrededor de 1 semana con disnea y cianosis central. La saturación de oxígeno periférica es < 92 %, con otras manifestaciones de hipoxia.
- Infección crítica: progresión rápida a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); también pueden presentar shock, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, trastorno de la coagulación y lesión renal aguda.

Se ha publicado un reciente estudio multicéntrico en 48 UTIs pediátricas en España [17], donde se compararon las características clínicas y de laboratorio de niños y adolescentes con manifestaciones graves del SARS-CoV-2, divididos en un grupo con infección confirmada por PCR (SIM-C) y otro grupo que cumplía los criterios de SIM sin confirmación diagnóstica (SIM-S). El grupo SIM-C tuvo un recuento de linfocitos ($p < 0,001$) y niveles de LDH ($p = 0,001$) más bajos, pero un recuento de neutrófilos ($p = 0,045$), una proporción de neutrófilos/linfocitos ($p < 0,001$), niveles de PCR ($p < 0,001$) y de PCT ($p < 0,001$) más elevados. Los pacientes del grupo SIM-C tuvieron menos probabilidades de recibir ventilación invasiva, pero requirieron con mayor frecuencia fármacos vasoactivos, corticosteroides e inmunoglobulinas. Los pacientes con SIM-C eran de mayor edad y generalmente, sanos.

La mayoría de los artículos publicados han discutido las características clínicas y los hallazgos de diagnóstico por imagen en COVID-19 en pediatría, y no se ha abordado completamente el valor diagnóstico y pronóstico de los hallazgos anormales de laboratorio [18]. Si bien el diagnóstico etiológico confirmatorio de COVID-19 abarca la reacción rt-PCR, que permite la identificación directa del ARN viral en hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, el papel contribuyente de la medicina de laboratorio avanza más allá de la detección etiológica, en especial, porque permite evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, el seguimiento terapéutico, la vigilancia epidemiológica e incluso, proporcionar información que contribuya a dilucidar los posibles mecanismos fisiopatológicos de la infección y la respuesta inmunológica de los pacientes. Es importante destacar que la rt-PCR cuantitativa no proporciona datos sobre la gravedad de la enfermedad y, hasta el momento, no se ha encon-

Tabla II. Evaluación inicial de laboratorio e imágenes para el SIM en niños.*Prueba de SARS-CoV-2*

Prueba de rt-PCR para SARS-CoV-2 de hisopo nasofaríngeo
Serologías de SARS-CoV-2

Inflamación sistémica

Hemograma completo con diferencial, PCR, VSG, Ft, PCT, DD, LDH, TP, APTT, fibrinógeno, CPK, TG, inmunoglobulinas por método cuantitativo, receptor soluble de IL-2.

Función de órganos

Panel metabólico básico, panel de función hepática, gasometría arterial con ácido láctico.

Evaluación cardíaca

NT-proBNP, troponina.

Estudios microbiológicos

Hemocultivo, panel de reacción de PCR para: patógenos respiratorios, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
Panel de reacción de PCR para: CMV, Epstein-Barr, parvovirus, adenovirus, determinación de IgM e IgG anti coxsackie, si existe preocupación por una coinfección viral.
Determinación de IgM e IgG anti Lyme, si hay anomalías neurológicas o cardíacas y riesgo de exposición.

Estudios de orina

Análisis de orina, creatinina en orina, proteínas en orina

Estudios de imagen y cardíacos

Ecocardiograma transtorácico centrado en la función ventricular y las arterias coronarias, electrocardiograma, radiografía de tórax

► Tabla adaptada de [20]. rt-PCR, prueba de reacción de polimerasa en cadena reversa; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación de eritrocitos; Ft, ferritina; PCT, procalcitonina, DD, dímero D; LDH, lactato deshidrogenasa; TP, tiempo de protrombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; CPK, creatina fosfoquinasa; NT-proBNP, péptido natriurético N-terminal-pro tipo B, CMV, citomegalovirus.

trado una asociación clara entre la carga viral y el fenotipo clínico individual [18]. Algunos autores consideran que ciertos parámetros de laboratorio podrían contribuir significativamente para diferenciar los casos graves en la infección por SARS-CoV-2 en pediatría [19].

Un estudio reciente de Estados Unidos [20] propone una evaluación completa inicial, que incluye parámetros de laboratorio e imágenes para pacientes pediátricos con sospecha de SIM-C, que se muestra en la tabla II.

A continuación, se describen los hallazgos más representativos de laboratorio correspondientes a una infección por SARS-CoV-2 y a un SIM-C. La infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico cursa con un recuento de glóbulos blancos normal o reducido, con disminución en el número de linfocitos y progresiva linfopenia en casos graves; el nivel de PCR sérica puede ser normal o incrementada; la PCT es normal en la mayoría de los casos. Su elevación puede indicar una coinfección bacteriana. Se puede observar un aumento

de las enzimas hepáticas, musculares y LDH; alteraciones de la coagulación y un incremento del nivel de DD. Se observan algunas diferencias en las alteraciones de los parámetros de laboratorio en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil (Tabla III) [21].

Los pacientes con diagnóstico de SIM-C muestran linfopenia, trombocitopenia y elevación de marcadores inflamatorios como el DD, NT-proBNP e IL 6 y 10. Las citopenias lo distinguen de la EK, el grado de hiperferritinemia y el patrón de producción de citoquinas difieren entre el SIM y el SAM [22]. También se describe neutrofilia y anemia y la elevación simultánea de la PCR sérica y la ferritina se asocian a fenotipos de peores evoluciones, al igual que se describe en la sepsis [23].

Consideraciones finales

El SIM-C es una nueva enfermedad pediátrica que se manifiesta en una baja proporción de los niños y adolescentes

Tabla III. Alteraciones de laboratorio en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil.

| | Infección leve | Infección grave |
|--------------------------|---|--|
| Hemograma | Glóbulos blancos normales o leucopenia y linfopenia leve. | Linfopenia progresiva |
| PCR sérica | Normal | Normal o elevada |
| PCT sérica | Normal | PCT > 0,5 ng/mL (descartar sobreinfección bacteriana) |
| Otros parámetros séricos | Normal | Elevación transaminasas, enzimas musculares, mioglobina, DD. |

► PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; DD, dímero D. Tabla adaptada de tabla I [21].

que se exponen al virus SARS-CoV-2, pero que puede ser peligrosa y potencialmente letal. Esta revisión contribuye a comprender este síndrome de aparición e identificación reciente y puede ser de utilidad para desarrollar una definición más específica y universal de caso de SIM.

Es fundamental caracterizar el SIM-C y los factores de riesgo de presentarlo, comprender sus causas y definir intervenciones oportunas de tratamiento. Se describe que la mayoría de los pacientes que poseen una identificación rápida en conjunto con una atención médica oportuna, tiene un buen pronóstico y alta sobrevida, pero actualmente, se desconocen los resultados a largo plazo de esta afección.

La detección temprana de niños con síntomas leves o un estado asintomático y el diagnóstico temprano de SIM deberían ser mandatorios para el tratamiento de COVID-19 en pediatría, no solo para evitar y/o tratar el desarrollo de un estado inflamatorio grave y rápido deterioro, sino también para contribuir a las estrategias de prevención de la transmisión comunitaria.

Aún existen limitaciones en el conocimiento completo del espectro de esta enfermedad y se encuentra en discusión si la distribución en Europa y América del Norte reflejan el patrón real de casos o si existen casos no detectados en otras regiones. Por lo tanto, deben implementarse las medidas de manera inmediata para lograr el registro de datos normalizados que permitan describir los cuadros clínicos, su gravedad, desenlaces y las características epidemiológicas de la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes.

Referencias bibliográficas

- [1]. Organización Mundial de la Salud (OMS), Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV. [Internet]. Feb 11 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/research-and-innovation-forum-on-novel-coronavirus-2019>
- [2]. Organización Mundial de la Salud (OMS), Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV. [Internet]. Mar 11 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [3]. Pediatric Critical Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi-system inflammatory disease. [Internet]. Abr 27 2020. [Consulta 20 Sep 2020]. Disponible en: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
- [4]. Asociación Española de Pediatría. Información para las familias respecto al comunicado interno "Alerta sobre casos de shock pediátrico" difundido en redes sociales. [Internet]. Madrid; 28 Abr 2020 [Consulta 1 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/informacion-las-familias-respecto-al-comunicado-interno-alerta-sobre-casos-shock-pediatrico>
- [5]. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19 [Internet]. Nueva York; 4 May 2020. [Consulta 5 Oct 2020]. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
- [6]. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. [Consulta 5 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- [7]. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Nueva York; 20 May 2020.

- [Consulta 22 Oct 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- [8]. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico [Internet]. 15 May 2020. [Consulta 20 Oct 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332191>
- [9]. Actualización de la definición de caso sospechoso de COVID-19. Ministerio de Salud de la Nación. [Internet]. Argentina; 11 Sep 2020 [Consulta 29 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>
- [10]. Situación epidemiológica en la infancia [SE 45 completa], Nuevo coronavirus 2019. Ministerio de Salud de la Nación. [Internet]. Argentina; 11 Nov 2020 [Consulta 12 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/salade-situacion/informes-especiales>
- [11]. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020;1-11.
- [12]. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6(2):e001333.
- [13]. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;226: 45-54
- [14]. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e346
- [15]. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Consulta 3 dic 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
- [16]. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition). Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58(0):E004
- [17]. García-Salido A, de Carlos Vicente JA, Hofheinz SB, Balcells-Ramírez J, Slöcker-Barrio M, Leóz-Gordillo I et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care* 2020; 24(1):666
- [18]. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1135-38
- [19]. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020;510: 475-482.
- [20]. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2020. [Consultado 30 Nov 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/9000/Multisystem_Inflammatry_Syndrome_in_Children.97935.aspx
- [21]. Comité Nacional de Infectología. Manifestaciones clínicas de COVID-19 en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2020; Supl. COVID:c23-c28
- [22]. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130(11):5942-50
- [23]. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020. [Consulta 12 dic 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(20\)30177-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(20)30177-2.pdf).

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

The collage features several covers of the journal 'Bioquímica y Patología Clínica'. The covers are arranged in a layered, overlapping fashion. The central cover is the most prominent, showing a portrait of Eugenia Sacerdote de Lustig. To its left, a cover features a microscopic image of bone marrow cells and a portrait of Chediak Higashi. To its right, a cover features a photograph of a couple dancing. The background of the collage is a molecular structure with blue and purple spheres connected by lines. The journal's title 'Bioquímica y Patología Clínica' is repeated on each cover in a blue banner. The ABA logo is visible in the bottom right corner of the collage.

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

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*

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)

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)

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)

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)

CURSOS ABA

ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA

CICLO LECTIVO 2020

PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA

Informes e inscripción

Secretaría de la Asociación Bioquímica Argentina

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

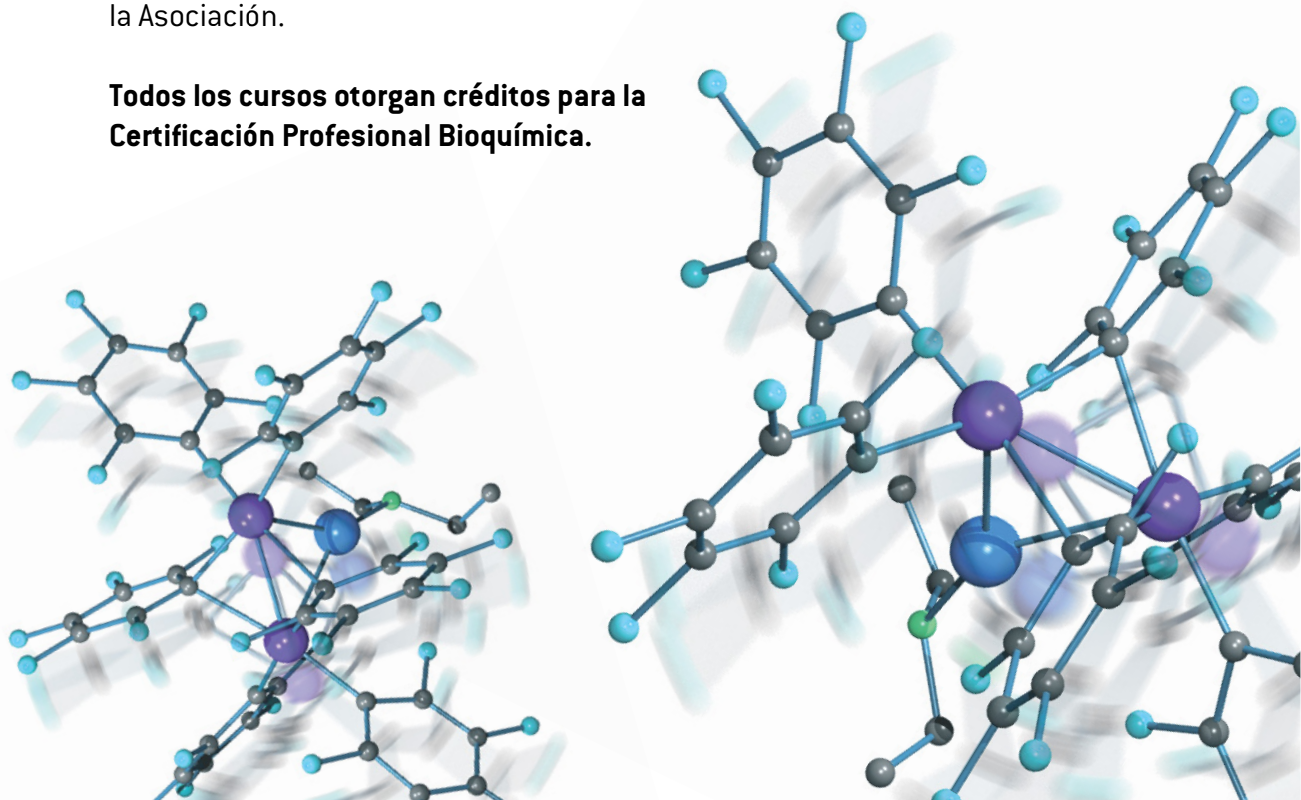
Tel: (011) 4381-2907 Telefax: (011) 4384-7415 - De 15 a 19 Hs.

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.



PROGRAMA DE EDUCACIÓN CONTINUA ABA 2021

| NOMBRE DEL CURSO | DURACION | DIRECTOR/ES |
|---|--|--|
| EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFERTIL. "Rol e importancia del Laboratorio" | ANUAL c/15 días | Dr. Eduardo Mormandi Dra. Patricia Otero |
| INFECCIONES SEVERAS, AGENTES MULTIRRESISTENTES Y SU POSIBLE ABORDAJE | CUATRIMESTRAL | Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky |
| CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS ¿CÓMO Y QUÉ INFORMAR? | TRIMESTRAL | Dra. Claudia Ayuso |
| LOS MISTERIOS DE LA ENFERMEDAD COVID-19 PROVOCADA POR EL NUEVO CORONAVIRUS (SARS-CoV-2) (NUEVO) | SEMESTRAL | Dra. Silvia B. González |
| CURSO ANUAL DE ACTUALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA | ANUAL | Dra. Silvia B. González Dra. Viviana Osta |
| EL LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. Actualización de los procedimientos de diagnóstico | ANUAL 1 módulo x mes 2 clases x módulo | Dra. Patricia Otero |
| BIOLOGÍA MOLECULAR: APLICACIONES CLÍNICAS | ANUAL | Dr. Luis Bastos Dra. M. de la Paz Domínguez |
| CURSO ANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA | ANUAL | Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky |
| GASES EN SANGRE, OXIMETRÍA, ELECTROLITOS Y METABOLITOS | SEMESTRAL | Dra. Silvia B. González |
| CURSO BASICO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA | 5 meses | Dr. Fernando Chirido Dr. Gabriel Carballo |
| ACTUALIZACIÓN EN EL ESTUDIO DE LAS DISPROTEINEMIAS Y HEMOGLOBINOPATÍAS | SEMESTRAL | Dra. Raquel Osatinsky Dra. Isabel Desimone Dra. Isabel Crispiani |
| PRINCIPIOS BASICOS TEORICOS Y PRACTICOS DE HEMOSTASIA | CUATRIMESTRAL | Dr. Ricardo Forastiero Dra. Cristina Duboscq |
| EL LABORATORIO CLÍNICO EN PEDIATRÍA | 7 meses | Dra. Sandra Ayuso Dra. Viviana Osta |
| EVALUACION DEL SEMEN HUMANO, según los criterios del manual OMS-5ta edición | CUATRIMESTRAL | Dra. Julia Irene Ariagno |
| BIOQUÍMICA LEGAL + BIOQUÍMICA FORENSE | TRIMESTRAL | Dr. Christian Jaroszewski |
| HERRAMIENTAS BÁSICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR | SEMESTRAL | Dr. Luis Bastos Dra. M. de la Paz Domínguez |
| HERRAMIENTAS PARA EL RECONOCIMIENTO CITOMORFOLÓGICO DE LOS LINFOCITOS EN TRASTORNOS BENIGNOS Y MALIGNOS: linfocitos reactivos o sospecha de neoplasia | TRIMESTRAL | Dra. Claudia Ayuso |
| "HERRAMIENTAS DEL LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO" Teórico práctico online | SEMESTRAL | Dr. Raúl Uicich |
| CALIDAD ANALÍTICA: Implementación de un Sistema de Gestión de Calidad: Herramientas prácticas para el Laboratorio Bioquímico | SEMESTRAL | Dr. César Collino Dr. César Yené Dr. Pablo Lujan Dr. Claudio Abiega |
| LA BIOQUÍMICA EN EL BANCO DE SANGRE | SEMESTRAL | Dr. Jorge Rey |
| SALUD FETAL. "Herramientas no- invasivas para el screening y detección de aneuploidias y preeclampsia. Una puesta al día" | CUATRIMESTRAL | Dra. Patricia Maidana |
| NOMENCLATURA CITOGÉNICA HUMANA: Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenómica Humana (ISCN) | SEMESTRAL | Dra. Sandra Rozental Dra. Lillian Furforo |
| TÓPICOS DE HEMATOLOGÍA EN EL NEONATO | TRIMESTRAL | Dra. Viviana Osta |
| INFECCIONES BACTERIANAS, DE LA CLÍNICA AL LABORATORIO | CUATRIMESTRAL | Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky |
| APLICACIONES DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA - CURSO POR CONVENIO: ABA- GRFC | CUATRIMESTRAL | Dra. Viviana Novoa Dra. Emilse Bermejo |
| LA NEFROLOGÍA DESDE EL LABORATORIO Y LA CLÍNICA I: Fisiopatología renal y bioquímica de los líquidos y electrolitos. | CUATRIMESTRAL | Dr. Alberto Villagra |
| ENFOQUES PARA EL CONTROL DE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES. "Una batalla impostergable" | CUATRIMESTRAL | Dra. María José Rial Dr. Jaime Kovensky |
| EL LABORATORIO FRENTE A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: evaluación de factores de riesgo lipídico, no lipídico y de marcadores del evento agudo | CUATRIMESTRAL | Prof. Dr. Fernando Brites |
| ACTUALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO VIRAL | CUATRIMESTRAL | Dra. María José Rial Dra. Alejandra Svartz |
| UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN SEPSIS BACTERIANA Y COVID-19 | CUATRIMESTRAL | Dra. Silvia Gonzalez |
| CURSO DE NEUROINMUNOLOGIA | CUATRIMESTRAL | Dra. Silvia G. Ramos Dr. Andres Villa Dr. Gabriel Carballo |
| CLAVES PARA LA DETECCIÓN DE INTERFERENCIAS EN EL HEMOGRAMA AUTOMATIZADO | TRIMESTRAL | Dra. Viviana Osta |
| CURSO DE AUTOINMUNIDAD – CLÍNICA Y LABORATORIO | TRIMESTRAL | Dr. Gabriel Carballo |
| INMUNOLOGÍA CELULAR | TRIMESTRAL | Dr. Gabriel Carballo Dra. Viviana Novoa |
| DIAGNÓSTICO DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS: "A partir de casos clínicos" | CUATRIMESTRAL | Dra. Mónica Aixaíá Dra. Silvia B. González |
| ESTUDIO DE ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS. CONCEPTOS TEÓRICOS DE ALGUNOS ESTADOS PROTROMBÓTICOS | CUATRIMESTRAL | Dr. Ricardo Forastiero Dra. Cristina Duboscq |
| CURSO INTEGRAL SOBRE LÍQUIDOS DE PUNCIÓN con Tópicos de Urgencia | CUATRIMESTRAL | Dr. Luis Palaoro |
| CURSO DE HISTOCOMPATIBILIDAD | TRIMESTRAL | Dr. Gabriel Carballo Dr. Fernando Torletti |
| EL ROL DEL LABORATORIO EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE | TRIMESTRAL | Dra. María Isabel Giménez Dra. Silvana Daverio |
| TOXICOLOGÍA LEGAL Y FORENSE | SEMESTRAL | Dra. Adriana Ridolfi Dra. Gloria Álvarez |
| CURSOS TEÓRICO-PRÁCTICO DE MICROBIOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS (NUEVO) | A DEFINIR | A DEFINIR |
| PLASMA RICO EN PLAQUETAS (NUEVO) | A DEFINIR | A DEFINIR |
| MEDICOS Y BIOQUIMICOS EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PATOLOGIA ONCOLOGICA (NUEVO) | A DEFINIR | Dra. María Rugiero Dr. Eduardo Mormandi |