



DIAGNÓSTICO IN VITRO

Nº2 - Febrero - Abril 2016
ria@ifcc.org

*Communications and Publications Division (CPD) of the IFCC
Ibero-American Nomenclature and Translations (WG-IANT)*



EDITOR

Dra. María del Carmen Pasquel Carrera

» Chair del Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y traducciones. (WG-IANT)

» Gerente General de CEA.

Quito-Ecuador

**GRUPO DE TRABAJO DE IBEROAMÉRICA
DE NOMENCLATURA Y TRADUCCIONES**

ÍNDICE

Editorial	03
Resumen de actividades destacadas y experiencia de la Presidencia saliente de COLABIOCLI	04
Himno a COLABIOCLI	06
XVII Congreso CODOBIO	08
Aporte de IFCC en el fortalecimiento científico - Congresos	10
FBA en el XXII Congreso de la COLABIOCLI 2015 - Firma de convenio.	
Convenios con Universidad Central del Ecuador e INSPI	11
Programa de Educación Continua del 2016 y las noticias más sobresalientes del 2015 del Colegio Mexicano de Ciencias de Laboratorio Clínico, A.C.	12
Curso a distancia: Gestión de la Calidad y buenas prácticas de laboratorio 2016. COLABIOCLI	14
Evaluación de RAD51C como predictor de susceptibilidad genética en familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	15
Prostatitis bacteriana aguda: relevancia de niveles PSA séricos y urocultivo en el diagnóstico temprano	25
Nuevos aportes de la celularidad y de los parámetros bioquímicos en la categorización y en el diagnóstico etiológico del derrame de cavidades serosas	31
Jóvenes científicos de IFCC	43
Inhibidores de Zonulina para evitar Enfermedades Autoinmunes - PARTE 2	45

CONSEJO EDITORIAL



Directora:
Dra. María del Carmen Pasquel
Carrera
Ecuador



Dra. Patrocinio Chueca
España



Dr. Rafael Calafell
España



Dr. Hernán Fares Taie
Argentina



Dr. Antonio Antúnez de
Mayolo
Perú

**Dra. María del Carmen Pasquel**Director del Consejo Editorial
Chair WG – IANT / CPD / IFCC**2016, AÑO DE INVESTIGACIÓN**

En nombre del **Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y Traducción WG IANT** (Siglas en Inglés), al iniciar este nuevo año, deseo a todos nuestros estimados lectores un exitoso 2016 y nuestro serio compromiso de publicar, de forma periódica, una **REVISTA ELECTRÓNICA** que sea de interés profesional pero que, además, fomente la unidad en Iberoamérica.

Con esta oportunidad, la Revista DIAGNÓSTICO IN VITRO presenta, en novedades y noticias, el cambio de Directiva de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica COLABIOCLI y su experiencia, sustentada por el Dr. Carlos Navarro (Argentina), presidente saliente; el Himno de la COLABIOCLI, por gestión del Dr. Félix Acuña, ex tesorero de la Confederación, entre otros aspectos.

Se informa, cómo diferentes organismos internacionales apoyan los eventos científicos, esta vez mencionamos el aporte de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio IFCC (Siglas en Inglés) y la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) en el desarrollo del exitoso XXII Congreso COLABIOCLI, desarrollado en Quito del pasado 24 al 26 de septiembre del 2015; el XVII Congreso del Colegio Dominicano de Bioanalistas (CODOBIO). Efectuado en la República Dominicana, cuya presidenta del comité organizador Lic. Zoila Rita García informa sobre los momentos más relevantes del mismo.

El intercambio científico de jóvenes investigadores se apoya a través del Programa Professional Scientific Exchange Programme (PSEP) de IFCC.

En este contexto, un joven investigador Santiago Fares Taie, de Argentina, comenta su experiencia a través de este programa en dos centros de Investigación importantes de los Estados Unidos. La Revista DIAGNÓSTICO IN VITRO (DIV), da cuenta de los beneficios de PSEP para que sirva de utilidad a los jóvenes investigadores de los países federados a IFCC a nivel mundial.

La Radio On Line, "El Microscopio", aporta con el tema Inhibidores de Zonulina para evitar enfermedades autoinmunes parte II, en entrevista al Dr. Alessio Fasano.

Los temas de Investigación son muy importantes para nuestra revista, entre ellos constan: un

resumen del Tema ganador del Premio Wiener Lab 2015, referido a "Evaluación de RAD51C como predictor de susceptibilidad genética en familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario", cuya autora es la Dra. Ana Sánchez (Chile, radicada en España).

Otros temas son: "Prostatitis bacteriana aguda relevancia de niveles PSA séricos y urocultivo en el diagnóstico temprano", de la autora Dra. María Inés Riberi de Cuba; "Nuevos aportes de la celularidad y los parámetros bioquímicos en la categorización y en el diagnóstico etiológico del derrame de cavidades serosas, cuyos autores son: Angeleri, A., Rocher, A., Pandolfo, M., Caracciolo, B., Palaoro, L., Perazzi, B.

Mi agradecimiento muy especial para la Dra. Patrocinio Chueca y el Dr. Rafael Calafell de España; Dr. Antonio Antúnez de Mayolo (Perú); y, Hernán Fares Taie (Argentina), miembros del Consejo Editorial de DIV, por su eficiente colaboración en esta nueva edición, al igual que para el comité de redacción, por todo su aporte.

Disfruten del contenido de esta edición preparado exclusivamente para ustedes.

Dra. María del Carmen Pasquel
Director del Consejo Editorial
Chair WG IANT/CPD/IFCC



COLABIOCLI

Resumen de actividades destacadas
y experiencia de la Presidencia de
COLABIOCLI - Dr. Carlos Navarro
Presidente saliente



Por: Dr. Carlos Navarro

Hace poco más de cuatro años desde la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA) decidimos tomar un compromiso institucional para con nuestras Entidades Internacionales, tal el caso de la IFCC y de la COLABIOCLI, esta decisión fue tomada a partir de la propia diversidad y asimetría que tenían y tienen los laboratorios de análisis clínicos en general y la profesión bioquímica en particular a lo largo y a lo ancho de nuestro extenso territorio nacional, además el impacto que provocaban en la actividad profesional las realidades y estrategias implementadas en otros países de la región y el mundo. De esta manera se puso en consideración la propuesta ante los representantes de las entidades pertenecientes a CUBRA, los que brindaron su total apoyo.

En el marco de la globalización, favorecida por el gran desarrollo de las comunicaciones y la tecnología, observamos que nuestra realidad no era muy diferente de lo que ocurría en el resto del territorio americano de habla hispana, el mencionado proceso global y las economías mundiales de alguna manera incidieron en el ejercicio profesional (mayor productividad – gran escala – despersionalización), generando la solicitud a los dirigentes regionales de jerarquizar la profesión ante la sociedad en general y el equipo de salud humana en particular. De esta manera se elabora la propuesta para presentar a los países confederados que asistirían a la Asamblea General Ordinaria convocada para el día 25 de noviembre de 2011 en Punta Cana – República Dominicana. La misma consistió en centrar las actividades en los profesionales del laboratorio, en el marco de las fases que conforman el proceso de trabajo desarrollado en los laboratorios de análisis clínicos (pre-analítico – analítico – post-analítico), contando con el apoyo de la mayoría de los países integrantes de COLABIOCLI.

A partir del primer bienio (2011 – 2013) con continuidad en el segundo, por haber sido reelegidos en la Asamblea General Ordinaria desarrollada en el transcurso del "XXI Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica", el día 30 de Octubre de 2013, en la ciudad de Lima - Perú (2013 – 2015), participamos en los eventos nacionales organizados por las sociedades nacionales confederadas, siendo estos el marco apropiado para intercambiar experiencias y opiniones con directivos y colegas respecto a la realidad de la profesión, observando que la mayoría de las actividades se cen-

traban en la calidad analítica y en procesos de acreditación por normas internacionales, cuando en muchos casos no contaban con procesos de registro y habilitación de laboratorios, motivo por el cual se trabajó en impulsar normativas regionales que contemplaran la realidad de cada país, dentro los mismos, de cada región, haciendo hincapié en la gestión del laboratorio en las fases pre y post analíticas, apoyando además los programas de evaluación interna e, instando a la realización de controles internos de la calidad.

El eje común detectado, a pesar de la escasa respuesta de las Unidades Académicas, en la encuesta realizada conjuntamente con OPS, era la formación de grado de los profesionales del laboratorio, ya que la diversidad de denominaciones utilizadas por cada país para los colegas que desarrollan idénticas tareas, hacía prácticamente imposible pensar en unificar dicha denominación. Así surgió una de las actividades centrales del periodo, convocar a Foros de Educación para tratar en principio los contenidos curriculares, logrando buena participación e interés por parte de representantes convocados a través de las Entidades Nacionales, los que enriquecieron el temario inicial, proponiendo debatir además respecto a la movilidad académica, acreditación de las carreras de formación profesional y finalmente, proponiendo la creación de la "Red Latinoamericana de Unidades Académicas Formadoras de Bioquímicos o Títulos Equivalentes", lo que se concretó en el mes de abril de 2015 en la ciudad de Caracas – Venezuela, sería de gran importancia mantener el auspicio a las actividades desarrolladas por esta nueva entidad, ya que es el espacio apropiado para centralizar toda la información referida a la formación de grado y, por supuesto el interlocutor válido para todo lo relacionado con la educación superior en la región, sin olvidar la necesidad de consensuar mallas curriculares, no solo esenciales para el cumplimiento de sus metas, sino, para que en toda la región latinoamericana se exija un piso curricular mínimo para dirigir un laboratorio de análisis clínicos.

La relación de COLABIOCLI con IFCC se consolidó a partir de la firma del acuerdo de trabajo conjunto, el mismo surgió luego de mantener reuniones conjuntas entre las directivas de ambas entidades, la firma se decidió a partir del convencimiento de que la relación no debía limitarse a la obtención de colaboración por parte de la IFCC, sino, a generar aportes que permitan

mostrar al mundo la realidad de la región y sus particularidades, tal el caso de la formación profesional específica y no como especialización de la carrera de medicina o farmacia. Como parte del acuerdo, la IFCC aprobó la realización del Programa referido al Balance del Contenido Vaginal (BACOVA) creando un Grupo de Trabajo para tal fin, también se iniciaron actividades para mejorar la calidad analítica, desarrollando en este sentido reuniones y talleres para tratar la "trazabilidad de los procesos analíticos en la región latinoamericana".

A partir de la dinámica actual del conocimiento, se confeccionó una nueva página web institucional (www.colabiocli.info) y se desarrolló la plataforma propia para el dictado de cursos a distancia, que tuvieron buena aceptación por parte de los colegas de la región, en esta misma línea de trabajo, se completó la tercera edición del curso: "Gestión de la calidad y buenas prácticas de laboratorio". La publicación consta de 469 páginas, distribuidas en 14 capítulos (1 guía del curso, 1 guía para tutores, 10 módulos que desarrollan los aspectos técnicos específicos, 1 anexo con el elenco de requisitos por niveles, 1 anexo con las listas de verificación).

Desde mucho tiempo atrás los países confederados reclamaban la modificación del Estatuto Institucional, en este sentido en el año 2009 en la ciudad de Santiago de Chile, se había resuelto la conformación de una comisión para trabajar en el tema, desde el Comité Ejecutivo se decidió atender el requerimiento, desarrollando talleres y actividades informativas para tal fin, convocando a la Asamblea Extraordinaria que se llevó a cabo en el mes de septiembre de 2013 en la ciudad de Lima – Perú, donde se consensuaron la totalidad de modificaciones, quedando aprobado el nuevo estatuto con vigencia actual. Finalmente y como corolario de la actividad desarrollada en el transcurso de los cuatro años, por propuesta de uno de los integrantes del Comité Ejecutivo, se creó el himno de COLABIOCLI que fue presentado en el acto inaugural del "XXII Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica y Ciencias del Laboratorio" que se realizó el día 24 de septiembre de 2015, en la ciudad Quito – Ecuador, siendo este el marco en el cual se desarrolló la Asamblea Ordinaria, que aprobó por unanimidad de los países presentes la letra y música del nuevo emblema institucional y, también procedió a la elección del país sede para el bienio 2015 – 2017, quedando así la República del Uruguay para regir los destinos institucionales en el referido periodo.

La sensación personal, es la de haber puesto todo lo que tuvimos a nuestro alcance para lograr las metas propuestas, a partir de haber conformado un gran equipo de trabajo, que estuvo conformado no solo por los miembros del Comité Ejecutivo, ya que en cada uno de los países que visitamos, las directivas y los colegas locales colaboraron con total desinterés en las actividades propuestas. Esto permitió sortear innumerables dificultades, que no solo fueron las generadas por la administración de los escasos recursos, también hubo que resolver inconvenientes generados por las limitaciones existentes en ese momento para el manejo de moneda extranjera en la República Argentina, lo que se

resolvió gracias al desinteresado aporte de la Asociación Bioquímica Uruguaya (ABU).

Finalmente siento que es mucho lo que quedó por hacer, en un mundo donde los avances de la ciencia se reflejan cotidianamente en la tecnología aplicada en los laboratorios de análisis clínicos, debemos esforzarnos para que las acciones institucionales se centren en la persona que se formó y adquirió conocimientos para ejercer esta noble profesión.

En éste escenario deberíamos continuar con el debate entre todos los actores (Entidades científicas, académicas, gremiales) respecto a cuál debe ser el perfil profesional en los sistemas de salud actuales y, que este perfil sea el marco referencial para fijar estándares y normas. En otras palabras, que la historia se escriba a partir de cómo evoluciona el conocimiento del profesional del laboratorio, como se reconvierte en asesor y consultor de todo lo vinculado a la bioquímica clínica para los demás profesionales que forman parte del equipo de salud humana y no solo desde la estructura del laboratorio.



Representantes de COLABIOCLI en la Asamblea General Ordinaria en Quito – Ecuador el 25 de septiembre – 2015 donde presenta el Informe Final de Actividades del Dr. Carlos Navarro Presidente saliente

Agradecimiento especial para la Dra. Ana Leticia Maselli, porque brindó su apoyo incondicional y su experiencia en todas y cada una de las ocasiones que se lo requirió, además el agradecimiento a todos y cada uno de los colegas que integrando el Comité Ejecutivo, la Comisión Revisora de Cuentas, Comisiones Ad Hoc y Directivos de Entidades Confederadas que fueron el apoyo permanente en esta gestión que tuve el honor de presidir. GRACIAS.



HIMNO A COLABIOCLI



Por: **Dr. Félix Acuña**
Argentina

Luego de trascurrir la Asamblea General Extraordinaria en la ciudad de Lima (Perú) el día 30 de octubre de 2013, convocada para reformar el Estatuto Institucional, observando específicamente el Artículo N° 52 ("DE LOS SÍMBOLOS DE LA CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA"), que textualmente dice: "Constituyen los símbolos de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica: la Insignia, la Bandera, el Himno y el Sello", y más específicamente el artículo N° 55 que dice: "La Confederación tendrá un Himno", el Dr. Félix Acuña, tesorero de COLABIOCLI, propuso la creación del Himno mencionado. Sugirió, concretamente, contactar a artistas de la provincia de Santiago del Estero (República Argentina) con ese delicado propósito.

A partir de ese momento se realizaron innumerables reuniones de trabajo, con el propósito de transmitir a los artistas las cuestiones esenciales de la Confederación. El esfuerzo y dedicación con que se abordó valiosa responsabilidad permitió que para el mes de abril de 2015 ya se contara con una primera versión del Himno. La misma fue presentada en la reunión de Comité Ejecutivo, ampliada a la participación de los integrantes de la Comisión Revisora de Cuentas, realizada en

la ciudad de Caracas (Venezuela) el día miércoles 22 del referido mes de abril. La propuesta fue receptada con entusiasmo y notable expectativa, y luego de escucharse esta primera versión se realizaron interesantes aportes respecto a la letra, los que fueron tomados en cuenta para ser transmitidos al autor de la misma, para que una vez efectuadas las correcciones, la obra pudiera ser presentada en el marco del XXII Congreso Latinoamericano que se desarrollaría en la ciudad de Quito (Ecuador), específicamente en el transcurso de la Asamblea General Ordinaria, donde se pondría a consideración de los Representantes Nacionales.

Al regresar a la República Argentina se transmitieron los aportes recibidos en la reunión del Comité Ejecutivo, los que fueron receptados con gran predisposición por parte de los compositores. De esta manera se termina la versión final y definitiva, en el mes de agosto de 2015, se resuelve -como manifestación de reconocimiento y agradecimiento a los que colaboraron en la creación del himno de COLABIOCLI- organizar un acto cultural en el Auditorio del Centro Cultural del Bicentenario de la ciudad de Santiago del Estero (Argentina), para el día 22 de Agosto de 2015.

LETRA DEL HIMNO

Autor: *Carlos Alberto Artayer*

La mirada en el punto más alto,
el cenit del humano saber,
donde buscan los hombres preclaros
las señales del hoy y del ayer..

Así van con la mente en alerta,
cuerpo y alma de la profesión,
COLABIOCLI encendiendo la tea,
Que resguardan en su corazón..

Estrillo

Esto somos, herederos,
de las artes de ver más allá
y a la vida allanar los senderos
mensajeros de amor y de paz.

Una gota de sangre es bastante,
para alzar en la sombra una luz,
develando los interrogantes
que resienten la plena salud.

Para darnos las manos fraternas,
no hay fronteras que puedan valer,
y un idioma es américa toda,
de las almas que hermana el saber..

Estrillo

Esto somos, herederos,
de las artes de ver más allá
y a la vida allanar los senderos
mensajeros de amor y de paz...

MÚSICA DEL HIMNO

Compositor: *Rodolfo Martín Bunge*

Arreglos musicales: *Freddy Paez y Cristian Paez*

Interprete: *Gabriela Ferreyra*

Dicha ceremonia configuró un acto cargado de momentos emotivos y manifestaciones culturales sobresalientes, que tuvieron su capítulo más notable cuando la intérprete local, Gabriela Ferreyra, entonó por primera vez las estrofas del Himno, siendo coronada la versión con aplausos interminables de los asistentes, que de pie manifestaban su aprobación y entusiasmo.

Finalmente, se incluyó en el orden del día de la Asamblea General Ordinaria que se desarrollaría en la ciudad de Quito (Ecuador), el tratamiento para su aprobación por parte de los Representantes Nacionales asistentes a la misma, de tan singular logro. Por sugerencia del Comité Ejecutivo a la Dra. María del Carmen Pasquel, presidente del Comité Organizador del XXII Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica, se escucha la versión final del Himno en el acto de apertura del Congreso, siendo finalmente aprobado como símbolo de COLABIOCLI en la Asamblea del día viernes 25 de Septiembre de 2015.

Corresponde consignar que, a propuesta del Representante de la República de España, Dr. Ramón Goya, el Himno debía ser aprobado en el curso de la Asamblea mencionada, con la subsiguiente aceptación de su iniciativa por parte de todos los Asistentes, que por aclamación y unanimidad coincidieron en el acto formal requerido.

En definitiva, esta conquista debe dimensionarse no sólo desde el punto de vista cultural, sino también

como un rasgo identitario de nuestro quehacer en todos los territorios nacionales que congloba nuestra institución.



Ceremonia Inaugural del XXII Congreso COLABIOCLI, Quito – Ecuador, 24 de septiembre 2015 donde se entonó por primera vez de manera oficial el Himno de COLABIOCLI

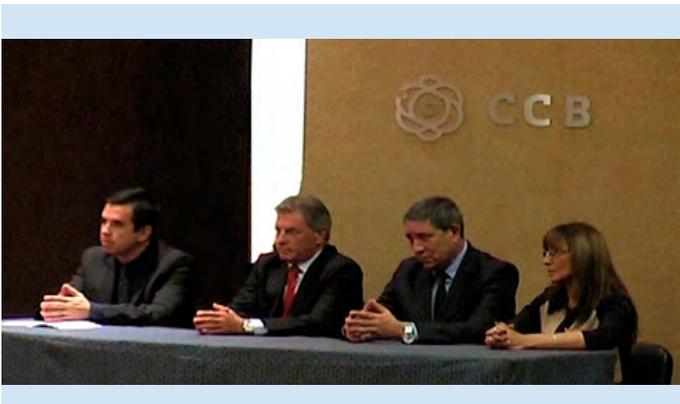
Es de rigor poner resaltar la importantísima gestión creativa que le cupo a la actual Mesa Ejecutiva, que no sólo reivindicó la naturaleza profundamente científica y social de todos nosotros, los profesionales de la Bioquímica Clínica, sino que también, en esa creación colectiva, abrevó en la rica tradición cultural que recoge las costumbres históricas de todos nuestros pueblos hispanoamericanos.

Dr. Enrique Ocampo - Secretario de Cubra
Dr. Félix Acuña - Tesorero de COLABIOCLI
Dr. Carlos Navarro - Presidente de COLABIOCLI
Dra. Alejandra Arias - Presidenta de CUBRA



**Intérprete del Himno:
Srta. Gabriela Ferreyra**

Lic. Carlos Artayer; (autor de la letra del Himno) recitando poemas latinoamericanos.
Prof. Rodolfo Martin Bunge; (compositor de la música del himno) acompañando en guitarra.





XVII CONGRESO PROFESIONALES DEL LABORATORIO CLÍNICO DEL COLEGIO DOMINICANO DE BIOANALISTAS - CODOBIO

Con gran expectativa se realizó el XVII Séptimo Congreso Nacional de Profesionales del Laboratorio Clínico del Colegio Dominicano de Bioanalistas CODOBIO, los días 26, 27, 28 y 29 de noviembre del año 2015, teniendo como sede el Centro de Convenciones del Complejo Barceló de Bávaro, Punta Cana, dando continuidad y desarrollo a la tradicional disposición del colegio de llevar cada dos años esta fiesta del conocimiento.

El Décimo Séptimo Congreso Nacional de Profesionales del Laboratorio Clínico, se concibió como un espacio para propiciar la reflexión, el análisis y el conocimiento de experiencias y propuestas innovadoras, las cuales traen retos para el desarrollo de profesionales del laboratorio. Para esto, se definieron tres ejes temáticos bajo el lema "Rol y Desafío del Profesional del Laboratorio Clínico en el Contexto Mundial de Salud: Bioseguridad, Innovación Tecnológica y Vigilancia Epidemiológica" y con la Calidad como eje transversal a todos, dentro de los cuales se enmarcan las líneas de trabajo que se desarrollaron durante este importante espacio.

Teniendo como justificación de los objetivos el abordaje de problemas prioritarios en el nuevo esquema sanitario, promoviendo así la contribución que comprometa a los profesionales, respecto de sus soluciones para afrontar los cambios y de este modo contribuir al acercamiento e integración de los profesionales del laboratorio de modo que asuman el compromiso de contribuir con las políticas de salud.

- Crear un espacio de intercambio científico de conocimientos, información, comunicación, entre profesionales del laboratorio clínico que les sirva de herramienta de actualización profesional para lograr el perfeccionamiento y mejora en el desempeño de sus funciones.
- Promover el análisis y discusión de temas técnico-científicos, recabando opiniones y elaborando conclusiones, con el propósito de lograr el mejoramiento continuo y la excelencia del ejercicio profesional en el ámbito público y privado.
- Contribuir al acercamiento e integración de los profesionales del laboratorio de modo que asuman el compromiso de contribuir con las políticas de salud.

Desde ese marco de referencia, durante tres días,



Por: Lcda. Zoila Rita García

Presidenta
del XVII Congreso Nacional CODOBIO

profesionales, investigadores, docentes, tomadores de decisión, estudiantes, todos motivados por el compromiso analizamos nuestras realidades y avanzamos en el proceso de construir propuestas y respuestas a un desafío multidimensional. El congreso contó con la participación de 800 asistentes, provenientes de instituciones nacionales e internacionales, tanto públicas como privadas, apoyo de 13 casas patrocinadoras y diversos colaboradores y también participaron profesionales independientes, de los siguientes países: Argentina, Colombia, Costa Rica, Cuba, España, El Salvador, Ecuador, Puerto Rico, Republica Dominicana, San Martín, Panamá, Venezuela, México, Haití. Y delegaciones de países hermanos: Panamá, Venezuela, Cuba y México.

El Congreso se desarrolló de acuerdo al siguiente formato: acto cultural de inauguración y palabras de bienvenida; conferencia magistral en el auditorio principal. Las palabras de Bienvenida estuvieron a cargo de la Lcda. Angelita Ángeles, Presidenta del Colegio y las Palabras de apertura del congreso, la Lcda. Zoila Rita García, Presidenta del Congreso. La mesa de honor integrada por distinguidas personalidades Lcda. Angelita Ángeles, Presidenta del Colegio Dominicano de Bioanalistas, CODOBIO, Dra. Maira Altagracia Paula, en representación de la Ministra de Salud, Dra. Altagracia Guzmán Marcelino, Dra. Rosanna Elías de Quiñones Presidenta de Honor y Directora de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Autónoma de Santo Domingo, Dra. María del Carmen Pasquel, Presidenta del Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y Traducciones de la Federación Internacional de Bioquímica Clínica, IFCC, Lcda. Mitsi Cabral, primera residente de la Asociación Dominicana de Bioanalistas ADOPLAC hoy CODOBIO, Lcda. Rosa Rondón, Presidenta Asociación Bioanalistas del Instituto Dominicano del Seguro Social. Lcda. Florencia Méndez, Presidenta de la Cooperativa de Servicios múltiples, BIOCOP, Reverendo Eugenio Toro, Arquidiócesis de la Provincia de Higüey.

Esta noche se presentó una conferencia inaugural con el tema central de Bioseguridad con el experto conferencista Dr. Edwin Sevilla de México. El Congreso fue dedicado a la destacada profesional Dra. Rosanna Elías de Quiñones. Esta selección realizada por el Colegio como Presidenta de Honor por su amplia

trayectoria en el quehacer del Bioanálisis a la cual se le rindió un homenaje, leída su semblanza y se le entregó placa de reconocimiento.



Lcda. Zoila Rita García, Dra. Rosanna Elías de Quiñones
Presidenta de Honor, Licda. Angelita Ángeles, Presidenta
del Colegio Dominicano de Bioanalistas, CODOBIO

Aspecto Científico

El trabajo científico se desarrolló en dos fases: Una fase Pre congreso aquí se elaboró una agenda científica con 14 cursos pre-congresos iniciados desde el mes de abril y que abarcó hasta el mes de octubre. Estos fueron realizados en diferentes regiones del territorio nacional y relacionado al lema del evento. Entre los cuales Interpretación de los resultados del control de Calidad, Normas ISO 15189, Calidad en la Toma de Muestra Microbiológicas y Preparación de Medios de Cultivos, Vigilancia en las Infecciones Nosocomiales, Interpretación y Análisis de un Hemograma, Control de Calidad Básico, Curso de Parasitología, Curso de Bioseguridad y una Jornada Trombosis, todos impartidos por expertos en el tema.

La Fase Congreso



Participantes del Congreso durante la plenaria

Durante los días 26, 27, 28 y 29 de noviembre pudimos disfrutar de un programa científico muy diverso con temas de vanguardia, la Bioseguridad desde el punto de vista de la gestión de riesgo, Nuevas Tecnologías y la Vigilancia Epidemiológica, con la finalidad de concientizar al profesional del laboratorio clínico sobre su responsabilidad de conocer y propiciar un ambiente adecuado de trabajo para lograr una mejor calidad de vida y se refleje en la calidad de los servicios, de cara a la tendencia de hoy centrada en el énfasis preventivo más que curativo y en la importancia del trabajo multidisciplinario que esto exige, que incluye el papel activo de los profesionales de salud. La agenda científica, incluyó: Mesas redondas, simposios, conferencias ma-

gistrales, cursos intracongreso, simposios satélites, reuniones de grupos y plenarios.

Se realizó con el apoyo científico de 115 expositores de los cuales 31 eran internacionales y 84 profesionales nacionales. Contó con el aval académico de la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD), Ministerio de Salud Pública (MSP), Colegio Dominicano de Bioanalistas (CODOBIO), Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI) y la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

Contenido temático

- Sector Salud y la Reforma Sanitaria
- Política Nacional de Calidad
- Garantía de Calidad y el Sector Salud
- Normas ISO 9001-2012 y herramientas automatizadas
- Normas ISO 15189-2012 y su estado actual en República Dominicana
- Bioseguridad y Medio Ambiente
- Bioseguridad y Tecnología
- Metrología en el Sector Salud y su implicación Jurídica
- Perfil del Profesional del Laboratorio Clínico en el Futuro
- Certificación y Recertificación del Profesional del Laboratorio Clínico
- Importancia de la Implementación de un Programa de Tamizaje Neonatal en República Dominicana
- Vigilancia Epidemiológica en República Dominicana en el Marco del Reglamento Internacional Sanitario
- Hacia la Acreditación en República Dominicana: Experiencias de Laboratorios Acreditados
- Laboratorio de Neurología
- Bioética y el Profesional del Bioanálisis
- Avances Tecnológicos en la Salud
- Terapias Celulares y Medicina Regenerativa
- Nutrición y Cáncer
- Mujer y Cáncer

Eventos Sociales

Miércoles 25 de noviembre 2015: Cena de Bienvenida con los representantes casas comerciales y conferencistas internacionales. El acto de cierre fue en la noche de clausura; discurso de agradecimiento por la Licda. Angelita Ángeles y discurso de cierre por la Licda. Zoila Rita García, Presidenta del Congreso, posteriormente se efectuó una fiesta y presentación de orquesta.



Autoridades e invitados especiales al Congreso durante la
Cena de Clausura



NOTICIAS Y NOVEDADES

Fuente de información:
Revista FABA informa y
www.sebiocli-ec.org



Aporte de IFCC en el fortalecimiento científico Congressos

La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina del Laboratorio, apoya el fortalecimiento científico de los profesionales en las ciencias y medicina de laboratorio a nivel mundial, a través de sus diferentes Divisiones, Comités y Grupos de Trabajo, sea de forma electrónica, presencial, proporciona becas para intercambio científico, aporta para que expositores renombrados presenten: talleres, cursos, conferencias en diferentes países federados a esta institución, este artículo hará mención del aporte que presentó en el XXII Congreso COLABIOCLI 2015.

Cuatro Simposios, los temas fueron:

SIMPOSIO: Avances en el Laboratorio para Pediatría

Expositores: Dr. Khosrow Adeli (Canadá)
Dr. Tahir Pillay (Sudáfrica)
Dr. Edgard Delvin(Canadá)

SIMPOSIO: Innovaciones en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular

Expositores: Dr. Maurizio Ferrari (Italia)
Arnol Von Eckartstein (Suiza)
Andrea Ferreira González (USA)

SIMPOSIO: Trazabilidad

Expositores: Dr. Raúl Girardi (Ar)
Lothar Siekmann (Al.)
M, Gerhard Schumann (Al)
Cas Weykam (Holanda)
Anja Kessler, (Alemania)

SIMPOSIO: Beneficios de la estandarización de las pruebas de laboratorio / Por qué es necesario?

Expositores:
Dr. Ian Young (Reino Unido)
Dr. Graham Beastall (Reino Unido)
Dr. Katleen Van Uytvanghe (Be)
Greg Miller (Estados Unidos)
Ian Young (Reino Unido)

IFCC a través de su programa VLP cubrió el costo de los pasajes de dos expositores: Dr. Gabriel Carballo (Arg) quien participó con la conferencia: Control Externo de la Calidad en Inmunología, una materia pendiente y la plenaria: Qué debemos saber de los anticuerpos anti-Nucleares (Hep-2). Historia y Armonización.



Dr. Maurizio Ferrari Presidente de IFCC, durante su presentación

Dra. María A Véliz (Arg.) en el SIMPOSIO Bioquímica Clínica y Hepatología Moderna con los temas: Marcadores bioquímicos en las enfermedades agudas y crónicas del Hígado; y, El Laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades metabólicas del hígado.

Comité de Trazabilidad de IFCC y PTB- Taller de TRAZABILIDAD

Con el aporte técnico científico de IFCC a través de su Comité de Trazabilidad presidido por el Dr. Lothar Siekmann y el Instituto nacional de metrología de Alemania Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) de forma simultánea a el Congreso se desarrolló los días 25 y 26 de septiembre en el hotel Holiday inn Express de la ciudad de Quito el Workshop: "Implementación del concepto de trazabilidad en el laboratorio clínico en Latinoamérica", para fortificar la integración a través de las sociedades de laboratorio clínicos con los Institutos nacionales de metrología (INM) y los organismos nacionales de acreditación (NABs), además de proveer una vista general a las actividades que todos los grupos mencionados pudieran dar en beneficio de la calidad en el laboratorio clínico, al realizar un trabajo en conjunto.

El grupo de participantes de diferentes países en un número cercano a 40 entre profesionales y expositores especialmente de Alemania pudieron intercambiar experiencias, criterios y conceptos importantes referidos a la calidad, acreditación y trazabilidad en el laboratorio clínico, por ser el país anfitrión Ecuador tuvo mayor número de asistentes provenientes del Instituto Nacional de Metrología, del Servicio de Acreditación Ecuatoriano y miembros de su Comité Técnico para laboratorios clínicos, otros países que estuvieron presentes fueron Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Jamaica, México, El Salvador, Brasil, Paraguay, Perú.

Por IFCC:
Dres Lothar Siekmann
(Presidente del Comité de trazabilidad)
Gerhard Schumann y Annya Kessler de Alemania
Dr. Cas Weyman de Holanda
John Anetor de Nigeria

Por PTB participaron:
Imilce Zuta Chong de Perú
Anna Kruij de Alemania

Los países presentaron sus experiencias así mencionamos la de Argentina a través de FBA que tuvo dos participaciones en el evento. La primera en conjunto con el Dr. Raúl Girardi y la Dra. Patricia Gatti haciendo una descripción sobre las actividades entre ambos, la FBA como sociedad científica y el INTI como instituto metrológico, relacionadas con la trazabilidad en las determinaciones analíticas y en las mediciones espectrofotométricas y volumétricas. La segunda a cargo del Dr. Raúl Girardi sobre la descripción del rol de los laboratorios de referencia como laboratorios de calibración y la producción de material de referencia certificado



FBA en el XXII Congreso de
la COLABIOCLI 2015
Firma de convenios
Convenio con INSPI

En el marco de este congreso, el 25 de septiembre la Fundación Bioquímica Argentina firmó un convenio marco de colaboración científico-técnico y académico con el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) del Ministerio de Salud de Ecuador. El acuerdo, en un principio se orientará a la provisión de materiales de Control Externo de Calidad en Química Clínica, Software para el manejo de los datos y asistencia técnica por parte de la FBA.



Convenio con la Universidad Central del Ecuador

En el mismo ámbito el sábado 26 de septiembre, la Fundación Bioquímica Argentina rubricó un Convenio Marco con la Universidad Central de Ecuador y uno específico con la Facultad de Ciencias Químicas.

La relación institucional establecida en este acuerdo académico permitirá la mutua colaboración entre las partes en todas aquellas actividades que hagan al mejor cumplimiento de los fines de los signatarios, o que permitan brindar un servicio a la comunidad de sus respectivas jurisdicciones o áreas de influencia. En el acuerdo específico se prescribe que, de común acuer-



Dra. María del Carmen Pasquel
Presidenta del Comité Organizador y
Dra. Reina López con los expositores del Simposio:
Avances en el Laboratorio para Pediatría
Dr. Edgard Delvin(Canadá) - Dr. Tahir Pillay (Sudáfrica)
Dr. Khosrow Adeli (Canadá-Presidente CPD)

con fines de calibración y/o validación.

Todos los países federados pueden beneficiarse de los diferentes mecanismos que ofrece IFCC para apoyar el adelantamiento técnico-científico de los profesionales de ciencias y Medicina de Laboratorio.

Fuente de información: Revista FABA informa



En nombre del INSPI firmó su
Director Ejecutivo, Ing. Edison Santiago Apunte Castillo
y por FBA su Presidente, Dr. Roberto García

Asistió al acto el Dr. Juan Pablo Grammatico, miembro del
Comité Ejecutivo del PAL de la FBA

do, ambas entidades adoptarán Programas de Cooperación y Coordinación para la ejecución conjunta de proyectos de educación continua, destinada al perfeccionamiento de recursos humanos, el intercambio de información científica, técnica y la formación de docentes universitarios. Al acto asistió por la FBA su Presidente, Dr. Roberto García, y por la Universidad Central de Ecuador, la Decana de la Facultad de Ciencias Químicas, Dra. Isabel Fierro Aguas. Además estuvieron presentes la Dra. María del Carmen Pasquel Carrera -egresada de esa alta casa de estudios, y Presidenta del Comité Científico del congreso COLABIOCLI 2015, la Dra. María Saldarregal, Presidenta de la Sociedad Ecuatoriana de Bioquímica Clínica (SEBIOCLI) y el Dr. Roberto Chediak, ex Profesor de facultad.



Dr. Roberto García
 Presidente de FBA
 Dra. María del Carmen Pasquel
 Presidenta del Comité Organizador XXII Congreso COLABIOCLI 2015
 Dra. Isabel Fierro
 Decana de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador (UEC)
 Dra. María Saldarreaga
 Presidenta de SEBIOCLI Nacional y
 Dr. Roberto Chediak
 Ex Decano de la Facultad de Ciencias Químicas (UCE)



Programa de Educación Continua del 2016 y las noticias más sobresalientes del 2015 del Colegio Mexicano de Ciencias de Laboratorio Clínico, A.C.



Por: Dra Lorena Brennan B.
 Member WG-IANT /CPD/IFCC.
 México

27 de Febrero 2016

11° Reunión Anual de Aseguramiento de la Calidad y Actualización en Tópicos de Nutrigénica, Nutrigenómica, e Inmunología.

Lugar: Universidad de San Luis Potosí, San Luis Potosí.
 Inscripciones en: peec@fcq.uaslp.mx o al TEL +52 (01) (444) 8262300

14 -15 Marzo 2016

Tema: Curso PCR en Tiempo Real.

Lugar: Universidad de Guadalajara (UDG). Guadalajara, Jal.

Abril 12, 2016

Tema: Point of Care Testing. Importancia, Aplicación Diagnóstica y Acreditación

Lugar: Siemens Healthcare Ciudad de México
 Patrocina: Siemens Mesoamérica, Healthcare Diagnostics

Abril 21-22, 2016

Tema: Banco de Sangre

Lugar: Oaxaca, Oaxaca.

Mayo 20, 2016

Tema: Biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer

Lugar: Hotel Camino Real Polanco, Ciudad de México
 IFCC Simposio - Roche Diagnostics Global y Roche Servicios México SA de CV.

20-21 Mayo

Tema: Biología Molecular en el Diagnóstico Clínico.

Lugar: Facultad de Ciencias Químicas, UAM, Cuernavaca, Morelos

Junio 17.18, 2016

Tema: Coagulación y Hemostasia

Lugar: Hotel El Diplomático Ciudad de México
 Instituto LICON S.C.

Agosto 15-16, 2016

Tema: Inmunoematología

Lugar: Hotel El Diplomático, Ciudad de México
 Instituto LICON S.C.

DIPLOMADOS

Diplomado en Microbiología

Lugar: Veracruz, Veracruz

Fecha: Junio 2016 a Febrero 2017

Diplomado en acreditación de Laboratorio Clínico y Banco de Sangre. CMCLC, A.C. en colaboración con la Entidad Mexicana de Acreditación, A.C.

Lugar: Ciudad de México

Fecha: Por definir

Informes:

cmclc@infinitemail.com

<http://www.cmclcmx.org/>

NOTICIAS DEL CMCLC, A.C.

1. PREMIO NACIONAL DE CIENCIAS. El Dr. en Ciencias José Francisco Muñoz Valle, Vicepresidente del Colegio Mexicano en Ciencias de Laboratorio Clínico recibió el premio nacional de la Academia de Ciencias en el área de Ciencias Naturales 2014 por parte del Presidente de México, Enrique Peña Nieto, el 13 de Abril de 2015. El Dr. Muñoz Valle, es Profesor Investigador Titular C, adscrito al Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UDG, es Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 3 y Fundador del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas del CUCS. Se ha distinguido por su labor en docencia e investigación, así como por la formación de recursos humanos a nivel Licenciatura, Especialidad, Maestría, Doctorado y Posdoctorado. El Dr. Muñoz Valle es también el Representante Nacional ante la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) del CMCLC, A.C.

2. SIMPOSIO REGIONAL ASPECTOS DE DIAGNOSTICO CLINICO EN LA DIABESIDAD. En el mes de marzo en la ciudad de Tapachula, Chiapas, se organizó el primer simposio regional sobre Aspectos de Diagnóstico Clínico de la Diabetes con la participación de connotados investigadores de las universidades e institutos de salud de Chiapas, Yucatán, Morelos, y Ciudad de México. El temario cubrió aspectos de fisiología, genética, inmunológicos, nutricionales, epidemiológicos y clínicos. Esta actividad fue auspiciada por la IFCC, y la Universidad Autónoma de Chiapas. También se impartió el curso Planeación e Implementación en Control de Calidad por el Mto Juan Manuel Vargas Morales, Segundo Secretario Propietario suplente del CMCLC, A.C.

3. TALLER INTERCAMBIO DE EXPERIENCIAS SOBRE LA INTERPRETACION DE LA ISO 15189. Este taller estuvo patrocinado por el Laboratorio de Referencia de Alemania PTB, y la Cooperación Interamericana de Acreditación, IAAC, se realizó en Guatemala, con la participación de varios países de América Latina, y España. Por México, participaron como ponentes la Dra. Rosa Isabel Sierra Amor, Presidenta del CMCLC, y Miembro del Comité Ejecutivo de la IFCC, y la Mta Sandra Quintana, Coordinadora del Comité de Laboratorios Clínicos de la Entidad Mexicana de Acreditación, A.C.

4. CONFEDERACION LATINOAMERICANA DE BIOQUIMICA CLINICA. La participación del CMCLC, A.C. durante el Congreso de Bioquímica Clínica de la COLABIOCLI celebrada en Quito, Ecuador el pasado mes de septiembre, estuvo a cargo de la Dra Rosa Isabel Sierra Amor, presidenta, y del Mto Juan Manuel Vargas Morales, Segundo Secretario Propietario suplente. Ambos participaron con ponencias y presentación en cartel. Durante la Asamblea de la COLABIOCLI, MEXICO ganó la Segunda Vocalía por el periodo de funciones 2016-2017. La representación del CMCLC, queda en la presidenta Dra. Rosa Isabel Sierra Amor, y la Maestra Ma. Jezabel Vite Casanova, Primera Secretaria Propietaria

como suplente.

5. CONGRESO MUNDIAL DE PATOLOGIA CLINICA Y ANATOMOPATOLOGIA. La Fuerza de Trabajo de Jóvenes Investigadores de la IFCC/Task Force Young Scientist presentó varias conferencias durante el Congreso WASPaLM celebrado en Cancún QRO el pasado mes de noviembre, donde el Dr. Francisco Muñoz-Valle participó con una conferencia sobre los programas de posgrado en ciencias de laboratorio clínico en México. Esta actividad estuvo coordinada por la Dra. Rosa Isabel Sierra Amor, presidenta del CMCLC, y Miembro del Comité Directivo de la IFCC. También estuvieron presentes el Prof. Maurizio Ferrari, presidente IFCC y la Dra. Lai-Meng Looi, Presidente WASPaLM, el Dr. Michael Oellerich, Ex Presidente WASPaLM, y el Dr. Pradeep Kumar Dabla Chair IFCC-TFYS. Este congreso estuvo auspiciado por la IFCC.

6. IFCC. El CMCLC a través de sus asociados participa en las diferentes actividades de IFCC:

EB Member, IFCC
C-CLM corresponding member, IFCC
C-MB corresponding member, IFCC
C-TLM corresponding member, IFCC

WG-IANT member, IFCC
WG-eJIFCC editorial board member, IFCC
WG-eNews corresponding member, IFCC
Mentoring program

7. CURSOS Y CONFERENCIAS. El CMCLC avaló los cursos organizados por el Grupo CELTEC y Quality Consulting, el Instituto Licón S.C., Laboratorio BIOGEN, la 9ª Conferencia Internacional de Calidad BIO RAD, y con el Colegio de QFB México, dictando conferencias en temas de bioquímica clínica.



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana de
Bioquímica Clínica

CURSO A DISTANCIA

“Gestión de la Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio”

2016



USAC
Universidad de San Carlos
de Guatemala

Organiza: Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI)

Plataforma Educativa: colabiocli.info/campus

Material de referencia: Curso de Gestión de la Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio, III Edición, 2015 OPS/OMS

>> **Coordinación Académica:** Dr. Juan Pablo Grammatico, Dr. Laureano Cuevas.

>> Invitación

A todos los profesionales de los laboratorios de salud de América Latina, los invitamos a participar en el Curso a distancia de Gestión de la Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio.

La Escuela de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, certificará la participación en el curso reconociendo 352 horas de duración, y otorgando 11 créditos académicos a los participantes que completen satisfactoriamente las actividades de evaluación.

Este curso ha sido impartido exitosamente en varios países de América Latina en el marco del acuerdo de cooperación entre OPS y la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica COLABIOCLI. Las tres ediciones de la “modalidad a distancia”, realizadas en 2009, 2010 y 2012, permitieron capacitar 600 personas de 20 países.

El Curso de Gestión de Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio, III Edición, 2015, ha sido editado por el Proyecto Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud (CHA) RSI, Alerta y Respuesta ante Epidemias y Enfermedades Transmisibles por el Agua (CHA/IR) de la Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. OPS, 2015

Creemos firmemente que este curso a distancia es una contribución importante para incrementar el número de laboratorios que puedan implementar un sistema de gestión de la calidad en América Latina.

Atentamente,
Dra. Graciela Queiruga
Presidente de COLABIOCLI

>> Contenidos Temáticos

- 1 Conceptos y Normas de calidad.
- 2 Planificación del sistema de calidad.
- 3 Gestión por procesos.
- 4 Documentación del sistema de calidad.
- 5 Gestión de los recursos humanos.
- 6 Gestión de los recursos materiales.
- 7 Gestión de los proveedores.
- 8 Satisfacción del cliente - usuario.
- 9 Conformidad y mejora continua.
- 10 El costo de la calidad.

Duración: 8 meses (352 horas)

Fecha de inicio: 18 de abril de 2016

Arancel: u\$s 450

>> Objetivo General del Curso

Promover la implementación de sistemas de gestión de la calidad en los laboratorios de salud de América Latina.

>> Objetivos Específicos

Al terminar este curso, el participante dispondrá de los conceptos y herramientas necesarios para:

:: Dominar los fundamentos de un proceso de calidad:

- a. Entender y satisfacer los requerimientos del cliente-usuario.
- b. Orientarse a la minimización de errores.
- c. Dar prioridad y trabajar más en la prevención que en la corrección.
- d. Asumir y asegurar un compromiso de parte de todo el personal de la organización, tanto directivo como operativo.
- e. Conocer y aplicar herramientas de mejora continua.

:: Determinar los puntos básicos que es necesario tener en cuenta para poner en marcha un sistema de gestión de la calidad.

:: Analizar e identificar los elementos principales de la organización y las buenas prácticas que es preciso incorporar al sistema de calidad, incluidos la gestión y control de los procesos y procedimientos, de los equipos, reactivos, materiales y proveedores, de la capacitación del personal y de los documentos del sistema.

:: Diseñar un Plan de Acción que permita implementar un sistema de calidad en su institución.

>> Modalidad

El curso se desarrollará a distancia, mediante la utilización de un aula virtual Moodle, con material de estudio, foros de discusión y trabajos prácticos.

El material didáctico elaborado por OPS consta de 10 módulos referidos a temas de gestión de la calidad.

Cada participante contará con la supervisión y asesoramiento de un tutor académico que lo acompañará durante todo el desarrollo del curso.

Los participantes deberán entregar informes periódicos para su revisión y evaluación. El tiempo de tratamiento para cada módulo será de 20 días.

Se aconseja que las actividades prácticas se apliquen directamente en el laboratorio del participante, de modo que durante el curso vaya avanzando en la socialización del conocimiento y la implementación concreta de su sistema de gestión de la calidad.

Ventajas de la Modalidad a Distancia

Permite la atención personalizada del alumno, facilitando la concreción del curso sin tener que dejar su lugar de residencia. Los horarios de estudio los fija el participante,



Por: Dr. Juan Pablo Grammatico

Argentina

>> Informes e inscripción

www.colabiocli.info

contacto@colabiocli.info



EVALUACIÓN DEL RAD51C
ARTICULO CIENTÍFICO
GANADOR DEL PREMIO WIENER LAB 2015
al mejor Trabajo de Investigación
XXII CONGRESO COLABIOCLI 2015

RAD51C como predictor de susceptibilidad genética en familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Palabras Claves

Cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH), BRCA 1/ 2 negativo, RAD51C.

Resumen

Dado el alto porcentaje de casos de cáncer de mama con alta agregación familiar que no se explican por alteraciones en los principales genes de susceptibilidad, BRCA1 y BRCA2, se planteó este estudio con el objeto de conocer la prevalencia mutacional del gen RAD51C en nuestra población. Se realizó un estudio transversal sobre pacientes que cumplen criterios de alto o moderado riesgo de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) y en los que no se había encontrado ninguna variante génica en BRCA1, BRCA2 y CHEK2 relacionada con el aumento de riesgo (familias o pacientes BRCA). El cribado mutacional de los pacientes casos índice se realizó por secuenciación tipo Sanger. Las secuencias obtenidas se analizaron mediante los softwares SeqScape v2.5™ y Sequencing Analysis 5.2. Para el análisis de las variantes se consultaron las principales bases de datos, se realizaron estudios bioinformáticos y de cosegregación familiar con el fin de evaluar la patogenicidad de las mismas. En un primer análisis de los datos, se había realizado el estudio de RAD51C a 25 familias BRCA, encontrando 4 variantes génicas, dos intrónicas (c.-26C>T y c.904+34T>C) y dos exónicas (c.404C>T y c.859A>G). Todas ellas están descritas en las bases de datos. La variante c.404C>T, clasificada como patogénica, se encuentra en una familia en la que coexiste el cáncer de mama y el de ovario, incluso en el mismo individuo. El hallazgo de una variante patogénica nos sitúa en una frecuencia mutacional del 4%, porcentaje que se prevé sobreestimado al tener un tamaño muestral pequeño.

1. Ana Isabel Sánchez Bermúdez

Investigador principal

Correo electrónico:

ana.sanchez.bermudez@gmail.com

2. M^a Desamparados Sarabia Meseguer

3. Xavier Gabaldó Barrios

4. Miguel Marín Vera

5. Gema Marín Zafra

6. Jose Luis Alonso Romero

7. Verónica Castillo Guardiola

8. Francisco Ruiz Espejo

Introducción

Antecedentes y estado actual del tema

El cáncer de mama (CM), con más de un millón de casos al año en el mundo, es el cáncer más frecuente y una de las principales causas de mortalidad en la mujer en el mundo occidental (1). Por otro lado, el cáncer de ovario (CO) es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados (2).

Entre un 5 y un 10% de todos los casos presentan un componente hereditario, atribuible a mutaciones heredadas de forma autosómica dominante en varios genes de susceptibilidad. Un 15 % adicional de mujeres con cáncer de mama presenta algún antecedente familiar, aunque sin un patrón de herencia claro(3).

Recientemente, se identificó el gen RAD51C (17q22-q23) relacionado con BRCA1 y BRCA2 por sus interacciones en el proceso de Recombinación Homóloga (RH). La RH es un proceso fundamental para la conservación de los organismos, pues mantiene la integridad genómica mediante la reparación de las rupturas de la doble hebra de DNA (DSBs)(4). La proteína RAD51C se acumula en los lugares de lesión del DNA, actúa en algunas fases del proceso de reparación y participa además en la activación de CHEK2 y en el paro del ciclo celular como respuesta al daño en el DNA.

Un importante estudio fue publicado en 2010 por Meindl y col. en el cual se realiza el análisis de RAD51C mediante secuenciación y DHPLC (cromatografía líquida desnaturizante de alto rendimiento) en 1.100 probandos de familias alemanas con CM/CO sin mutaciones detectadas en BRCA1 ni en BRCA2 (BRCA). Como resultados se identificaron seis mutaciones monoalélicas que conferían un aumento de riesgo para CM y CO(5). Se evidenció una prevalencia mutacional en el gen RAD51C de 1,3% (6).

El objetivo principal de este estudio es calcular la prevalencia mutacional de RAD51C en nuestra población así como el rendimiento diagnóstico del estudio de BRCA1 y BRCA2. Como objetivo secundario, describiremos las variantes génicas encontradas así como la penetrancia de éstas en las familias portadoras e intentaremos averiguar la implicación clínica de las variantes clasificadas como variantes de significado clínico incierto (VSCI) y su posible asociación con el riesgo a desarrollar cáncer. Todo ello nos llevará a la posibilidad de considerar la inclusión del test genético de RAD51C como marcador de susceptibilidad a presentar CMOH.

Metodología

Reclutamiento de pacientes

En el estudio se realiza sobre familias que cumplen al menos uno de los criterios clínicos de alto o moderado riesgo de presentar síndrome cáncer de mama y ovario hereditario que propone la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y en los que no se ha encontrado ninguna variable patogénica en los genes BRCA1 o BRCA2 (BRCA2 (BRCA2)). De estos pacientes, serán seleccionadas para la realización del test RAD51C aquellas familias que presente casos de cáncer de mama bilateral o cáncer de ovario. Los criterios de la SEOM son los siguientes:

Criterios de alto riesgo

1. Un caso de cáncer de mama menor o igual a 40 años.
2. Diagnóstico de cáncer de mama y ovario mismo individuo.
3. Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es menor de 50 años o bilateral.
4. Un caso de cáncer de mama menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar 1º o 2º grado.
5. Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de 1º o 2º grado.

6. Dos casos de cáncer de ovario en familiares de 1º y 2º grado.

7. Un caso de cáncer de mama en el varón y familiar de 1º o 2º grado con cáncer de mama u ovario.

Criterios de moderado riesgo

1. Dos familiares en 1º grado si ambos se han diagnosticado entre los 51 y 60 años.

2. Un familiar en 1º y 2º grado (madre o hermana y tía hermana o abuela materna), si la suma de sus edades en menor o igual a 118 años.

Estudio genético

A continuación se detallan los procedimientos a seguir en el Laboratorio de Diagnóstico Genético.

Extracción y cuantificación de ADN genómico

Trabajamos a partir de una muestra de sangre periférica en tubo con anticoagulante EDTA. Desde 400 unidades de la muestra se extrae el ADN (ácido desoxirribonucleico) genómico de todos los casos índices mediante el sistema automático de Promega (Maxwell 16 Blood DNA Purification Kit). Tras la extracción, se mide la concentración y pureza del ADN mediante espectrofotometría utilizando el equipo de Thermo Scientific, Nanodrop 1000.

Amplificación y purificación de ADN genómico

Utilizamos como secuencia de referencia la isoforma a, la más larga del gen RAD51C (NM_058216.1, OMIM *602724). Se amplifican cada uno de los 9 exones del gen RAD51C mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

Los cebadores utilizados para las amplificaciones vienen detallados en la **tabla 1**, la temperatura de melting media (Tª m) recomendada por el fabricante y el tamaño de los amplicones resultantes.

Exón	Tª m	Cebador	Tamaño del amplicón (bp)
1	58º	F 5'-T AGCAGAATCTAACGGAGACT-3' R 5'-ACAAGACTGCGCAAAGCTG-3'	294
2	58º	F 5'- TCCACTCCTAGCATCACTGTT -3' o = R @CCACCCTTAAAAGGAGAAC -3'	399
3	60º	F 5'-TCATGATTTGGTTGTTTGTTCATC-3' R 5'- GGTCTCAGATGGGCACAAAT-3'	274
4	60º	F 5'- TGCCAATACATCCAAACAGG-3' R 5'- CAGGCAAACGCTATTTTGAC-3'	249
5	60º	F 5'- TCTTGGAGAGAGAGAGCATT-3' R 5'-CAGGCAAACGCTATTTTGAC-3'	299
6	62º	F 5'- TGGGGTTTCACAATCTTGG-3' R 5'- GTCTGCTTTCATGAAGCGTATAGT-3'	251
7	60º	F 5'- TCTTGGAGAGAGAGAGCATT-3' R 5'- GTCTGCTTTCATGAAGCGTATAGT-3'	243
8	62º	F 5'- ACGGGTAATTTGAAGGGTGT-3' R 5'- AGCATCAAAAGCTGTCCTCA-3'	362
9	62º	F 5'- GCCTGGCCCTAGAATAAAAGT-3' R 5'- GGTATTTTCCCATTCACTTCA3-3'	341

Tabla1: Cebadores del gen RAD51C.

En la **tabla 2** se especifica los componentes para la reacciones de amplificación. El kit enzimático escogido para las amplificaciones es el kit de Promega Go Taq Hot Start polymerase. Ciclo de PCR: 94°C durante 2', seguido de un programa de 30-35 ciclos que incluye

tres temperaturas: 94°C 1' (desnaturalización de hebra molde), 58°C-62°C (T^a anillamiento varía en función del cebador) 45'', 72°C 45'' (tiempo de extensión); por último una fase de extensión final 72°C 7' y 4°C indefinidamente.

Componente de PCR	Volumen (µL)
H ₂ O	10,875
Buffer (5x)	5,0
DNTP's (2nM)	2,5
Cl ₂ Mg (25 nM)	2,0
Cebador F + R (10µM + 10µM)	1+1
Taq (5U/µL)	0,125
DNA (20ng/µL)	2,5
Vol. total	25

Tabla 2: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Para verificar la correcta amplificación de los fragmentos, se realiza una electroforesis en gel de agarosa al 2% con tampón TBE 1X (Tris 89 mM -ácido bórico 89 mM-EDTA (2 mM) a pH 8,4. Bio-Rad (161-0770)) utilizando para el revelado GelRed (0,1 µL GelRed/1µL gel) (GelRed Nucleic Acid Gel Satin, 10000X in Water. Catalog number: 41003. Biotium).

A continuación se purifican los amplicones mediante un método enzimático, con el kit Exosaplt (usb. Affimetrix.).

Secuenciación automática directa

Mediante una secuenciación bidireccional podemos detectar alteraciones en la secuencia génica. Realiza-

mos una nueva PCR con el amplicón purificado empleando el Kit BigDye Terminador (BDt) v1.1 de Applied Biosystems, una adaptación de la reacción enzimática dideoxi de Sanger (1977). Las secuencias se analizan por electroforesis capilar en el equipo ABI3130, un analizador de cuatro capilares (Applied Biosystems).

En la **tabla 3** se especifica la reacción de secuenciación. Esta vez utilizamos los mismos cebadores que para la PCR pero a una concentración de 3,2 µM.

El programa del termociclador para la reacción de secuenciación consta de una desnaturalización a 96°C 1', seguido de un programa de 25 ciclos de tres temperaturas, 96°C 10'', 50°C 5'' y 4' a 60°C terminando a 4°C indefinidamente.

PCR de secuenciación	Vol (µL)
H ₂ O	0,75
Buffer enhancer sequencing (10x)	1,75
Big Dye	0,5
Cebador F ó R (3,2 µM)	0,5
Amplicón purificado	1,5
Vol. Total	5

Tabla 3: Reacción de secuenciación

Purificación de la reacción de secuenciación

Tras la reacción de secuenciación se eliminan los restos de dNTP's sobrantes y posibles impurezas con las columnas EdgeBio (Performa DTR (Dye Terminator Removal) Gel Filtration Cartridges. Este Kit se basa en la descripción de Sambrook et al. (1989) de filtración de ADN en gel para separar fragmentos de más de 16 pares de bases (pb) de restos de dideoxinucleótidos marcados, dNTP's y otras sales o compuestos de bajo peso molecular (elimina hasta el 98% de sales presentes).

Análisis de los resultados

Alteraciones en la secuencia

El análisis de las secuencias se realiza con los softwares: "SeqScape v2.5™" y "Sequencing Analysis 5.2". Clasificamos las variantes encontradas como: Mutaciones (publicadas en las distintas bases de datos), Variantes de Significado Clínico Incierto (VSCI) (aquellos cambios cuya influencia en la susceptibilidad a presentar CMOH aún no esté establecida) o Polimorfismos (variantes que no modifican el riesgo de aparición del CMOH y que se encuentran en población sana un porcentaje mayor al 1%).

En todos los casos, las variantes detectadas se consultan en las bases de datos "Leiden Open Variation Database" (LOVD)(7) y "The Human Gene Mutation Database" (HGMD)(8). Se revisará la información y publicaciones contenidas en las distintos recursos del "National Center for Biotechnology Information" (NCBI)(9) para averiguar si han sido descritas con anterioridad y conocer su significado clínico.

En el caso de encontrar una variante génica con sospecha de patogenicidad en un caso índice, tanto conocida como nueva, se procede al estudio del resto de familiares, secuenciando sólo el amplicón donde se detectó la variante.

Cuando detectamos una alteración no conocida podemos utilizar distintas herramientas para intentar esclarecer su implicación clínica. Utilizamos información molecular como el tipo de mutación, la región del gen y la proteína afectada o la conservación filogenética del aminoácido. Incluso se realizan estudios bioinformáti-

cos indicativos de la predicción de patogenicidad. Otra fuente utilizada es la información clínica de la familia para ver la cosegregación de la variante con la enfermedad e incluso la ausencia de la variante a estudio en controles sanos, para lo que se deben estudiar al menos 200 alelos de individuos sanos de la misma población.

Análisis de los datos

Se utiliza el programa SPSS v15.0. La normalidad se contrasta mediante el test de Kolmogorov - Smirnov y la homocedasticidad mediante la prueba de Levene. En caso de incumplimiento de alguna de las condiciones se realizará el análisis mediante pruebas no paramétricas. Se analizan las mutaciones con el fin de evaluar el perfil mutacional de nuestra población, calculando la prevalencia de éstas. También se realiza un análisis por subgrupos clínicos (C. mama bilateral/ C. ovario/ C. mama y ovario), con el fin de realizar un estudio genotipo-fenotipo.

Resultados

Se ha realizado el estudio de forma retrospectiva sobre los 213 casos índice con sospecha de síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH) analizados durante los años 2007-2012 por la Unidad de Consejo Genético del Servicio de Oncología. En el análisis inicial de BRCA se han encontrado 42 mutaciones siendo el 19,72% de los casos. Del total, 23 de estas mutaciones se ha localizado en BRCA1 (54,8%) y 19 en BRCA2 (45,2%).

El estudio del gen RAD51C se ha realizado a 24 familias de las 171 BRCA. Todas ellas cumplían criterios de alto riesgo de CMOH y no eran portadoras de ninguna variante en BRCA1, BRCA2 o CHEK2 descrita, hasta el momento, como mutación en las bases de datos consultadas.

Las familias se clasificaron en tipo 1 aquellas en las que coexistía el CM y CO, en ocasiones presentados por un mismo individuo. Familias tipo 2 aquellas en las que se daban menos de 3 casos de CM, como tipo 3 en las que había más de 3 casos de CM, tipo 4 solo un caso de CM siendo algunos cáncer de mama bilaterales (bCM) y tipo 5 casos de CO. En la **tabla 4** se muestra la distribución seguida hasta ahora.

Tipo de familia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tipo 1 (CM+ CO)	13	54,2
Tipo 2 (<3CM)	1	4,2
Tipo 3 (>3CM)	4	16,7
Tipo 4 (CM)	2	8,3
Tipo 5 (CO)	4	16,7

Tabla 4: Familias estudiadas para el gen *RAD51C*

En la **tabla 5** se especifica la edad media de diagnóstico de los casos índice analizados agrupados en función del tipo de cáncer. Los análisis estadísticos están realizados con el programa SPSS. Al tener un tamaño

muestral (n) pequeño, trabajamos con las variables de forma no paramétrica, por lo que expresamos resultados con mediana y percentiles 25 y 75.

Cáncer probando	Número de casos	Edad de Dx (años)	Percentil 25	Percentil 75
CM<40	4	33,5	33	37,75
CM	4	45	42,75	52,75
bCM	1	48	48	48
CO	10	38	29	52
CMO	5	53	42,5	66
Total	24	43,5	33,25	52,50

Tabla 5: Casos estudiados del gen *RAD51C*

Variantes encontradas

En estas 24 familias se encontraron 4 variantes génicas en total (**detalladas en la tabla 6**). Dos de estas variantes se encuentran en regiones intrónicas y están descritas en la base de datos de SNP del NCBI como clínicamente no patogénicas porque no se prevé que afecten al proceso de splicing (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). Las otras dos variantes encontradas se encuentran en regiones exónicas y están descritas en la bibliografía como patogénica (exón 2 c.404C>T) y no

patogénicas (exón 6 c.859T>C). Aunque es pronto para poder sacar conclusiones, el hallazgo de una variante patogénica nos sitúa en una frecuencia mutacional de 4%, porcentaje que se prevé sobreestimado al tener un tamaño muestral pequeño. pequeño, trabajamos con las variables de forma no paramétrica, por lo que expresamos resultados con mediana y percentiles 25 y 75.

Exón	Cambio nucleótido	Cambio proteína	Descrita previamente	Fenotipo familiar	MAF	SIFT	Mutation taster	Significado clínico
5'UTR	c.-26C>T	-	Rs12946397	-	0,184	-	-	No patogénico
2	c.404C>T	p.Cys135Tyr	CM125259	CM/CO		Deleterea	Causante enfermedad	Patogénico
6	c.859 A>G	p.Thr287Ala	Rs28363317	CM/CO	0.004	Tolerada	Causante de enfermedad	No patogénico
IVS6	c.904+34T>C	-	RS28363318	-	0.224	-	-	No patogénica

Tabla 6: variantes en *RAD51C*

Caracterización de las variantes exónicas

La variante c.404C>T está descrita en la base de datos HGMD como causante de enfermedad. Este cambio de base en el exón 2 es una variante missense que pro-

duce un cambio de una citosina por una timina (figura 1) y a nivel proteico el aminoácido 135 cambia de cisteína a treonina (C135Y).

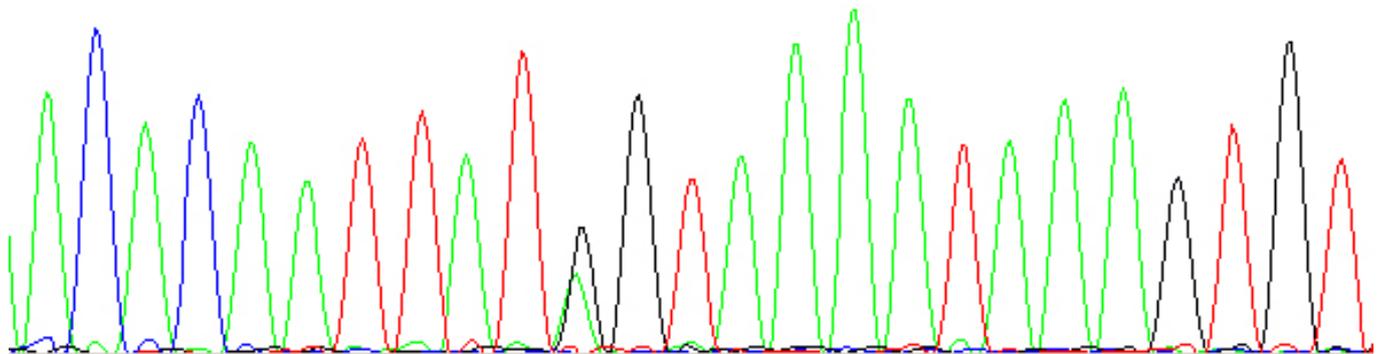
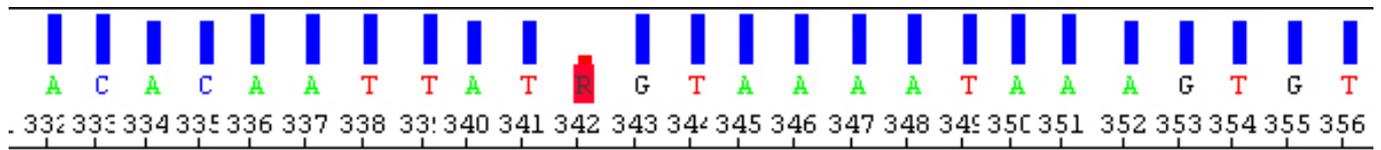


Figura 1: variante c.404C>T

Un importante estudio, realizado en familias españolas, describe por primera vez esta variante donde está catalogada como clínicamente importante(10). En este trabajo se caracteriza esta mutación mediante un ensayo funcional donde se evalúa el potencial de la célula para ejercer la reparación del ADN. El ensayo se basa en la comparación de la formación de focos o agrupa-

ciones de proteína RAD51C en núcleos de fibroblastos, obteniendo como resultado una pérdida de expresión de RAD51C en la población celular modificada genéticamente. En la figura 2 se observan los distintos niveles de expresión. Imagen "A", una célula nativa e imagen "B" una célula con una expresión de RAD51C menor.

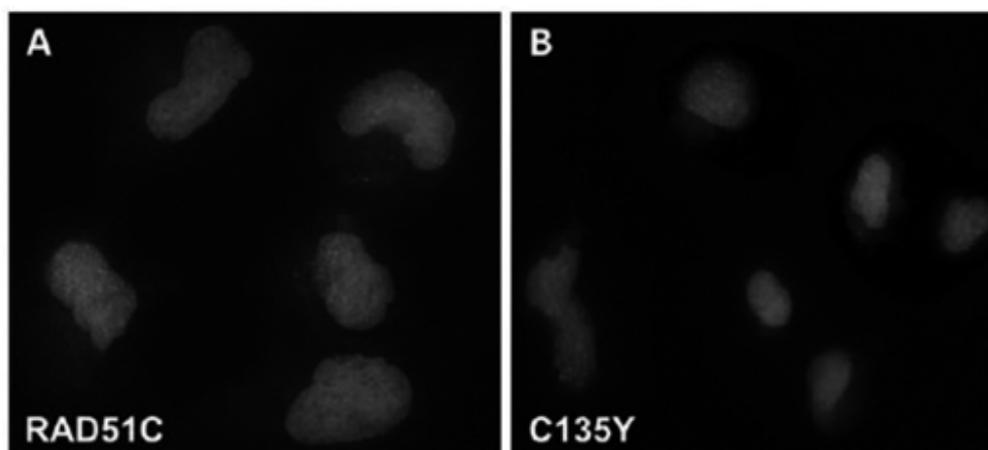


Figura 2: Diferentes grados de expresión de RAD51C en fibroblastos. (A) células wildtype muestran más del 50% (3 de 5) núcleos con más de 10 focos por núcleo. (B) células parcialmente complementadas con RAD51C missense (C135Y), muestran menos del 50% (3 de 7) con un menor número de focos por núcleo.

Según los estudios bioinformáticos realizados mediante programas "in silico" obtenemos que Mutación Taster® la clasifica como causante de enfermedad por la alteración en la funcionalidad de la proteína e incluso se prevé que forme un transcrito aberrante al producir una alteración en el sitio donador de splicing. SIFT® la clasifica como deletérea. Y según los programas de predicción de splicing, se predice la pérdida del sitio donador de splicing con una probabilidad media

de -70,7%. (MaxEnt: -100%, NNSPLICE: -98,9%, HSF: -13,3%).

La variante c.859 A>G está descrita en las bases de datos HGMD y LOVD como variante no patogénica. Este cambio de base en el exón 6 produce un cambio en la síntesis de proteína. El aminoácido 287 cambia de treonina a alanina (T287A).

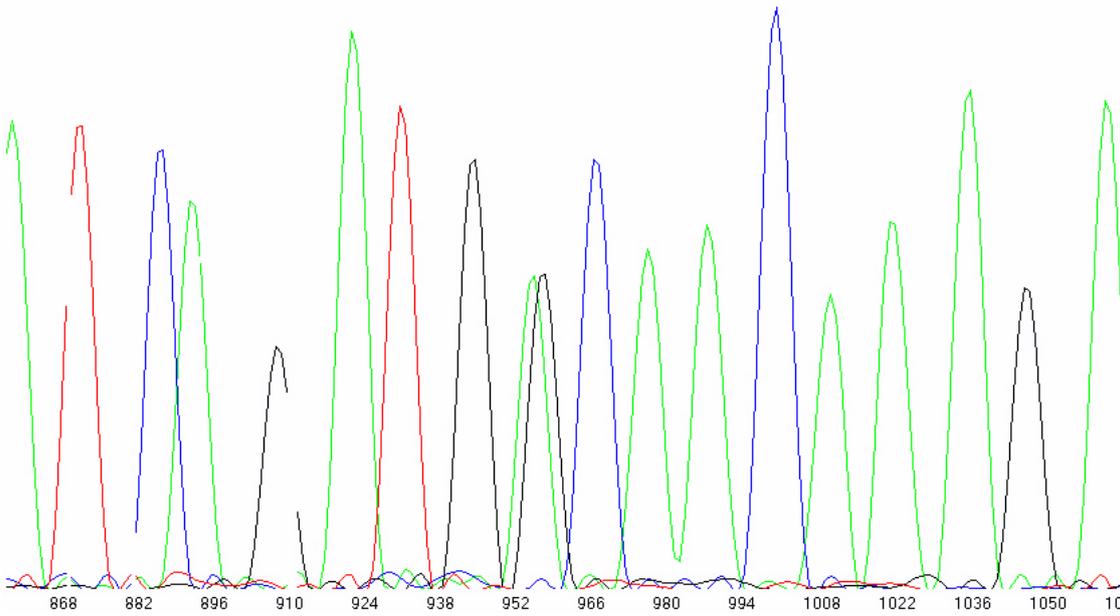
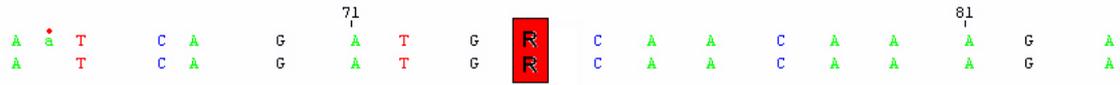


Figura 4: Variante c.859A>G

Se encuentra descrita en la base de datos dbSNP, con una frecuencia alélica de 0,004/20. Esto significa que el alelo "G" se ha visto con una frecuencia del 0,4% y que se ha visto 20 veces en una población de 1.000 individuos.

En un estudio de población española, se encontró esta variante en 18 casos de 516, clasificándola como no patogénica(11).

En los estudios Bioinformaticos también se encuentran discrepancias. Mutation taster la clasifica como causante de enfermedad y SIFT como tolerada.

A continuación se describe el estudio de conservación filogenético donde se muestra el alineamiento entre especies de la proteína RAD51C en las regiones en las que se encuentran las variantes encontradas (Cys135Tyr y Thr287Ala) obtenido de la base de datos HomoloGen perteneciente al NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene>). En ambos casos son aminoácidos altamente conservados entre especies (Figura 5). Se resalta con sombreado la posición donde se ha detectado el cambio. Por orden de aparición: ref/NP_001006101.1/[D.rerio], ref/XP_415870.3/[G.gallus], ref/XP_001104781.2/[M.mulatta], ref/XP_511913.3 [P.troglodytes], ref/NP_478123.1/[H.sapiens].

C135Y			
<u>NP 001006101.1</u>	73	ALDLLHQEQLGSIIVTFCSGLDDAIGGGVVPVGKTTEICGAPGVGKTQLCM	122
<u>XP 415870.3</u>	78	ALELEEEETQGFIIITFCSALDNILGGGVQLTKITEICGAPGVGKTQLCM	127
<u>XP 001104781.2</u>	78	ALELLEQEHTQGFIIITFCSALDDILGGGVPLMKTTEICGAPGVGKTQLCM	127
<u>XP 511913.3</u>	78	ALELLEQEHTQGFIIITFCSALDDILGGGVPLMKTTEICGAPGVGKTQLCM	127
<u>NP 478123.1</u>	87	ALELLEQEHTQGFIIITFCSALDDILGGGVPLMKTTEICGAPGVGKTQLCM	136
T287A			
<u>NP 001006101.1</u>	270	TTRVSNQSQSKLVPALGESWGHAATQRLILHWEGQRRLASLYKSPSQMEAT	319
<u>XP 415870.3</u>	278	ITRFGQNQSMMLVPALGESWGHAATVRLIFHWDNTQRLATLYKSPSQKEST	327
<u>XP 001104781.2</u>	278	ITKIDKNQALLVPALGESWGHAATIRLIFHWDRKQRLATLYKSPSQKEST	327
<u>XP 511913.3</u>	278	ITKIDRNQALLVPALGESWGHAATIRLIFHWDRKQRLATLYKSPSQKECT	327
<u>NP 478123.1</u>	287	ITKIDRNQALLVPALGESWGHAATIRLIFHWDRKQRLATLYKSPSQKECT	336

Figura 5: Por orden de aparición: *ref/NP_001006101.1/[D.verio]*, *ref/XP_415870.3/G.gallus*, *ref/XP_001104781.2/[M.mulatta]*, *ref/XP_511913.3 [P.troglodytes]*, *ref/NP_478123.1 [H.sapiens]*.

En cuanto a las variantes intrónicas, c.- 26C>T y IVS6+34T>C, decir que están descritas en la bibliografía como clínicamente no importantes. La variante previa al exón 1 (c.- 26C>T) se encuentra descrita en la base de datos dbSNP, con una frecuencia alélica de 0,184/400 y la variante encontrada en la región intrónica tras el exón 6 (IVS6+34T>C) esta descrita en la base de datos dbSNP, con una frecuencia alélica de 0,224/488.

Relación genotipo-fenotipo de la variante patogénica

La variante génica c.404C>T ha sido encontrada en el caso índice de la familia 232, clasificada como tipo 1 (CMO). El caso índice de esta familia (Figura 7) es una mujer de 74 años portadora en heterocigosis de la variante génica c.404C>T que codifica el cambio C135T en la proteína. Esta mujer fue diagnosticada a los 67 años de un cáncer de mama que presentaba recepto-

res estrogénicos negativos, progestágenos negativos, androgénicos negativos y Her2 neu negativo (RE-/RP-/RA-/HER-). A la edad de 73 años se le ha diagnosticado un cáncer de ovario considerado un tumor diferente y no una metástasis de tejido mamario ya que presentaba un patrón fenotípico distinto (RE+60-70%/WT1+) Receptores estrogénicos positivos, con una expresión del 70%, factor WT1 (Antígeno 1 del tumor de Wilm) positivo, considerado un factor específico de tejido ovárico(12). Su madre y su hermana murieron de cáncer de páncreas a la edad de 77 y 65 años, respectivamente. Un hermano sufrió cáncer de garganta a los 62 años. De momento, se han incluido en el estudio dos hijas de la probando de 48 y 41 años que no han presentado hasta el momento patología siendo el resultado del estudio genético negativo para la mutación. Está pendiente ampliar el estudio al resto de hijos y hermanos.

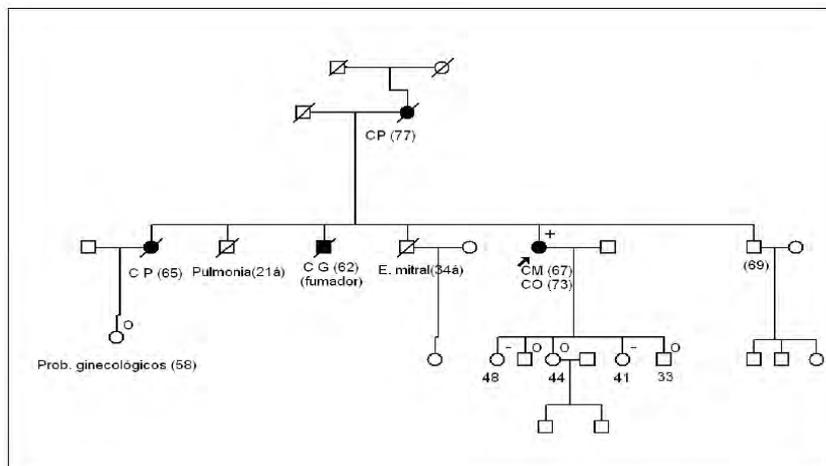


Figura 7: Árbol familiar de F232. +: portador de la variante, -: no portador, o: pendiente de estudio. CP: Cáncer de páncreas. CG: Cáncer de garganta. CM: Cáncer de mama. CO: cáncer de ovario. Entre paréntesis la edad de diagnóstico.

Discusión

Acorde con otros estudios epidemiológicos, el análisis realizado a nuestros pacientes seleccionados según los criterios de riesgo de síndrome de CMOH, ha demostrado que los genes BRCA1 y BRCA2 se asocian a una proporción de casos de cáncer de mama y ovario hereditario de aproximadamente el 20%(3). En nuestro estudio, hemos realizado el análisis de RAD51C a 24 familias encontrando 4 variantes génicas descritas anteriormente en población española. Se trata de 2 variantes intrónicas, c.-26C>T y IVS6+34T>C, categorizadas como polimorfismos y dos variantes exónicas, c.404C>T y c.859T>C, caracterizadas como patogénica y no patogénica respectivamente. Aunque es pronto para poder sacar conclusiones, el hallazgo de una variante patogénica nos sitúa en una frecuencia mutacional del 4%, porcentaje que se prevé sobreestimado. Es el tamaño muestral la principal limitación del estudio, ya que es necesario el análisis de un grupo mayor de familias para alcanzar todos los objetivos planteados.

El primer estudio en el que se evidenció una asociación del gen RAD51C con la susceptibilidad al CM y CO fue publicado por Meindl y col. en 2010, mostrando una frecuencia mutacional en familias con CMOH de 1,3 % (5). Este descubrimiento motivó otros trabajos durante los últimos años, con el objetivo de confirmar esta observación en diferentes poblaciones. Sin embargo, algunos de estos estudios han detectado mutaciones en un número claramente menor al descrito inicialmente(13)(14).

Varios estudios se han realizado sobre población española, Blanco y col, obtiene 3 mutaciones sobre 516 familias, calculando una prevalencia mutacional de 0,6 %. En el análisis por subgrupos de este estudio, se observa que dos de las mutaciones encontradas han

sido en las 89 familias en las que coexiste el cancer de mama y ovario, situando una prevalencia mutacional en este grupo de un 2,25%(11). En el trabajo de Osorio y col sobre 785 familias españolas, se encuentran 5 variantes patogénicas, observándose 4 de ellas en las 300 familias con CM/CO, situando en 1,3% la frecuencia mutacional de estas familias(10). En concordancia con estos resultados, es de destacar que la variante patogénica descrita en nuestro trabajo, c.404C>T, también ha sido hallada en una familia en la que coexistía el CM y el CO.

Existen estudios que han identificado mutaciones de RAD51C tanto en cancer de ovario familiar como en cancer de ovario sin antecedentes. En una cohorte de 277 familias finlandesas con CMOH se asoció un aumento de riesgo para familias con cancer de mama y cancer de ovario (OR 13,59 con un intervalo de confianza del 95% (IC): 1,89-97,6 p=0,026) pero especialmente para familias con cancer de ovario en ausencia de cancer de mama (OR 213 IC: 25,6-1769 p=0,0002), incluso con cancer de ovario sin antecedentes familiares (OR 6,31 IC:1,15-34,6, p=0,033)(15).

A pesar del bajo número de mutaciones descritas hasta ahora, la frecuencia en los casos de cancer de ovario familiar y el aumento de riesgo para este tipo de tumor es significativamente elevada, por lo que se podría considerar la realización del test genético de RAD51C en aquellas familias en las que el estudio de BRCA1 y BRCA2 no haya sido informativo y que presenten al menos un cancer de ovario. Es importante resaltar, que son necesarios más estudios relacionados con la penetrancia de este gen, para así poder esclarecer cuál es su papel en la susceptibilidad al CMOH.

Bibliografía

1. Graña Suárez B. Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario: desarrollo de una guía clínica y análisis de los genes ATM, TP53 en familias de alto riesgo para cáncer de mama no asociado a BRCA1 y/o BRCA2. 2013 Feb 11 [cited 2013 Mar 31]; Available from: <http://dspace.usc.es/handle/10347/7279>
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Feb 25;
3. Díez O, Gutiérrez-Enríquez S, Ramón y Cajal T. Breast cancer susceptibility genes. *Med Clínica*. 2006 Mar 4;126(8):304–10.
4. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *BioMed Res Int*. 2015; 2015:341723.
5. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2010 May;42(5):410–4.
6. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(19):323–30.
7. Home - LOVD - An Open Source DNA variation database system [Internet]. [cited 2013 Jul 4]. Available from: <http://www.lovd.nl/3.0/home>

8. HGMD® home page [Internet]. [cited 2013 Jul 4]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
9. National Center for Biotechnology Information [Internet]. [cited 2013 Sep 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
10. Osorio A, Endt D, Fernández F, Eirich K, de la Hoya M, Schmutzler R, et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet*. 2012 Jul 1;21(13):2889–98.
11. Blanco A, Gutiérrez-Enríquez S, Santamariña M, Montalban G, Bonache S, Balmaña J, et al. RAD51C germline mutations found in Spanish site-specific breast cancer and breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;147(1):133–43.
12. Zhu W, Michael CW. WT1, monoclonal CEA, TTF1, and CA125 antibodies in the differential diagnosis of lung, breast, and ovarian adenocarcinomas in serous effusions. *Diagn Cytopathol*. 2007 Jun;35(6):370–5.
13. Romero A, Pérez-Segura P, Tosar A, García-Saenz JA, Díaz-Rubio E, Caldés T, et al. A HRM-based screening method detects RAD51C germ-line deleterious mutations in Spanish breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Oct;129(3):939–46.
14. Vuorela M, Pylkäs K, Hartikainen JM, Sundfeldt K, Lindblom A, von Wachenfeldt Wäppling A, et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):1003–10.
15. Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2011 Aug 15;20(16):3278–88.



Prostatitis bacteriana aguda: relevancia de niveles PSA séricos y urocultivo en el diagnóstico temprano

Palabras Claves

Prostatitis, PSA, urocultivo.

Resumen

Las prostatitis representan una entidad nosológica relevante teniendo impacto económico, sanitario y de calidad de vida. La sintomatología es inespecífica, caracterizada por dolor perineal, genital, disuria, poliaquiuria y disfunción sexual. En la actualidad los métodos diagnósticos son controvertidos y las terapias antibióticas irregulares. **Objetivos:** Estudiar urocultivos y niveles de PSA total séricos, en hombres entre 45-70 años, para diagnosticar precozmente las prostatitis agudas e identificar las cepas bacterianas. **Materiales y métodos:** Se analizaron 204 pacientes. PSA (quimioluminiscencia), urocultivos (convencionales). **Resultados:** Los niveles de PSA del grupo control y PBA fueron analizados por test T de Student mostrando una diferencia significativa entre ambos grupos, con una media de 0,89 y 5,07 ng/mL respectivamente. Además, se observó que el grupo control tuvo un 0% de urocultivos positivos, mientras que el grupo PBA un 48%, con prevalencia de cepas de E.Coli (56,25%), siguiendo en significancia las de K. pneumoniae (12,50%), Enterococcus fecalis y Ps auriginosa (8,33%). **Conclusiones:** En la prostatitis bacteriana aguda existe infección parenquimatosa de la glándula prostática, por uropatógenos habituales, que sin tratamiento puede provocar sepsis o absceso prostático. Por esto, es importante obtener valores de referencia para la determinación de PSA en una población específica, así como la prevalencia de las cepas bacterianas circulantes. De acuerdo a los resultados obtenidos se propone: 1) usar como valor de corte PSA < 3,0 ng/mL; 2) realizar cultivos y cuantificación de PSA total séricos a todos los hombres con clínica sugestiva de prostatitis aguda antes de iniciar una terapia antibiótica.

Francisconi M. G 1*, Castillo A. L2* y Riberi M. I3*

1 Área de Microbiología

2 Jefa del Servicio de Laboratorio

3 Área de Endocrinología

* Laboratorio Castillo-Chidiak SRL.

Córdoba, República Argentina

Correspondiente al autor:

Dra María Inés Riberi

Dirección: Manzana 77 Lote 19. Barrio

Nuevo Jardín. Córdoba, Capital.

Teléfono: 0351- 157309347

E-mail: inesriberi@outlook.com

Introducción

Antecedentes y estado actual del tema

Las prostatitis representan una entidad nosológica con una prevalencia muy relevante en nuestro país teniendo un notable impacto económico, de salud pública y de calidad de vida para hombres menores de 50 años. La sintomatología es ambigua, los métodos de diagnóstico usados actualmente son controvertidos y las terapias antibióticas son poco eficaces, si el diagnóstico no es preciso. El término prostatitis comprende un amplio espectro de síntomas inespecíficos del tracto genitourinario masculino inferior caracterizados fundamentalmente por dolor perineal o genital, síntomas miccionales como disuria o poliaquiuria y disfunción sexual en sus diversas manifestaciones (1).

La prostatitis constituye uno de los problemas clínicos más dificultosos tanto para el paciente que lo sufre como para su familia y el médico. Esta afirmación es sostenida por gran parte de los urólogos y adquiere mayor relevancia si se tiene en cuenta que los estudios epidemiológicos muestran que la prostatitis rivaliza con el cáncer y la hiperplasia benigna en términos de incidencia y prevalencia. Es el diagnóstico urológico más común en hombres entre 20 y 40 años, siendo el tercero en frecuencia en los hombres mayores de 50, y representando el 8% de las consultas urológicas. Su prevalencia resulta difícil de evaluar debido a las limitaciones de los métodos diagnósticos y a la confusión con el resto de patologías prostáticas. Diversas publicaciones mostraron que las prostatitis se presentan en un 11% de sujetos menores de 50 años y en un 8,5% de varones mayores de esa edad (2). Estudios realizados en 30.000 profesionales de la salud entre 40 y 75 años, mostraron un 16% de síntomas compatibles con prostatitis (3), ligeramente superiores al 10% de la prevalencia global (4).

En la prostatitis bacteriana aguda (PBA) existe una verdadera infección parenquimatosa de la glándula prostática, generalmente causada por uropatógenos habituales, que si se deja evolucionar sin tratamiento puede provocar una diseminación bacteriana, e incluso una sepsis de origen urinario o un absceso prostático que ponen en riesgo la vida del paciente (1). Se caracteriza por un aumento en el número de células inflamatorias dentro del parénquima prostático. Se encuentran leucocitos polimorfonucleares en la luz glandular, en los conductos, en el epitelio y en su estroma adyacente (5). Podemos mencionar que existen dos tipos de uropatógenos responsables de la etiología de las prostatitis bacterianas, los Gram negativos y los Gram positivos. Dentro del primer grupo la causa más común de la prostatitis la constituye la familia de las enterobacterias. El microorganismo más común encontrado en los estudios de cultivos fue *Escherichia Coli* (E.Coli) tipificado en un 65% a 80% de las infecciones prostáticas (6). Con menor frecuencia se identificaron *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* species, *Klebsiella* species y *Enterobacter aerogenes* en 10-15% de las muestras estudiadas (5). En el segundo grupo (bacterias Gram positivas) los enterococos son los responsables del 5% al 10% de las infecciones prostáticas. El papel de otros organismos Gram positivos comensales de la uretra anterior aun no está claramente determinado (5). Existen diversos protocolos que se realizan para llegar al diagnóstico de prostatitis, que al tener diversos síntomas inespecíficos suelen no estar sistematizados y enfocados a una afección en particular. Las clasificaciones actuales y definición de las categorías de prostatitis proponen utilizar como método de diagnóstico para las prostatitis agudas, análisis de rutina, como el urocultivo y hemocultivo. En 1968 Meares y Stamey (7) publican el método de localización de la infección prostática, mediante la prueba de los cultivos cuantitativos y la visualización de leucocitos en la orina fraccionada, obtenida antes y después del masaje prostático, llamada también prueba de los cuatro vasos. En 1978 Drach y col. (8) basados en los hallazgos clínicos, y en la técnica de Meares y Stamey, introducen un sistema de clasificación de las prostatitis (denominación tradicional), para racionalizar el tratamiento y la evaluación de los pacientes. El cultivo fraccionado, descrito por Meares y Stamey (7), es el método más utilizado en el diagnóstico de las prostatitis y también el más fidedigno (1). Sin embargo, esta prueba es muy laboriosa y lenta, razón por la cual se requiere de métodos de tamizaje más rápidos con el fin de instaurar una terapia antibiótica eficaz. Además, se publicó que la técnica de cultivo fraccionado de orina y el hallazgo de bacterias en orina post-masaje son pruebas confirmatorias de prostatitis bacteriana aguda, pero estos procedimientos pueden causar el riesgo de infección diseminada de la glándula prostática y en general los resultados son irregulares (1). Debido a estos antecedentes, es de suma importancia estudiar estrategias de diagnóstico menos invasivas, que reducen la posibilidad del absceso prostático producido como consecuencia de un masaje prostático. Por esta razón, adquiere importancia como herramienta diagnóstica de las prostatitis bacterianas agudas el examen de urocultivo convencional a partir de orina de chorro medio.

La determinación de distintas sustancias secretadas por la próstata es útil en el conocimiento de su funcionamiento y, por ello, un parámetro válido en la evaluación de la prostatitis. El antígeno prostático específico (PSA) total en sangre es usado en la actualidad como un marcador específico de cáncer de próstata pero también es de mucho interés en la evaluación de afecciones benignas de la próstata. La cuantificación en suero de PSA es de gran utilidad en el diagnóstico de las prostatitis, ya que está ampliamente publicado que el PSA total sérico aumenta en las prostatitis agudas y tras la resolución de la enfermedad disminuye a valores normales, mientras que en las otras categorías solo se observan valores anormales de PSA en un bajo porcentaje. Estudios clínicos mostraron una elevación en la concentración del PSA en pacientes con prostatitis (inflamación de la próstata) y con hiperplasia benigna de la próstata (HBP) o agrandamiento de la próstata (9). Sin embargo, la presencia de valores altos mantenidos de PSA total tras un episodio de prostatitis crónica obliga siempre a descartar un cáncer de próstata (10).

Por estas razones, esta patología se ha convertido en un desafío clínico y bioquímico con alta incidencia en nuestra sociedad, por lo cual es necesario determinar nuevas estrategias para un diagnóstico rápido y eficaz.

Objetivos

Nuestro interés está enfocado en establecer un diagnóstico simple, rápido y poco invasivo, en estos términos el cultivo convencional de orina tendría un rol importante en el diagnóstico temprano analizado simultáneamente con la concentración de PSA total medidos en suero de pacientes con clínica y sintomatología características de prostatitis bacteriana aguda. Se estudió:

- 1) La relación entre los resultados de urocultivos convencionales y los niveles de PSA total séricos medidos en hombres de 45 a 70 años sanos y con diagnóstico de prostatitis bacteriana aguda.
- 2) La circulación de cepas bacterianas causantes de prostatitis bacterianas agudas en dos centros de salud polivalentes de la provincia de Córdoba Capital, Argentina.

Materiales y métodos

Toma de muestras: En el presente trabajo de investigación bioquímica se procedió a analizar las muestras obtenidas de 204 pacientes hombres entre 45 y 70 años de edad, sanos y aquellos que se presentaron con diagnóstico de prostatitis aguda a la Clínica SANAGEC y Sanatorio del Salvador de la provincia de Córdoba, desde Mayo del 2014 hasta Marzo del 2015.

Metodologías empleadas: Para el estudio de los niveles de PSA total en suero se usó inmunoanálisis quimio-luminiscente de micropartículas (CMIA) determinado por el equipo Advia Centaur-CP (Siemens, Alemania) siguiendo las indicaciones del fabricante.

Los urocultivos se analizaron con un protocolo de rutina partiendo de una orina obtenida con indicaciones específicas.

Examen microscópico del sedimento: se procedió a centrifugar 10 mL de orina 15 minutos a 2.500 rpm y desechar 9,5 mL, luego se observó microscópicamente 20 μ L del pellet entre porta objeto y cubre objeto (en 40X) y se identificó tipo de células y cantidad, presencia de leucocitos, hematíes, cristales, gérmenes, etc (11).

Cultivo de las muestras de orina: se sembró en medio de cultivo diferencial Agar-CLDE (Agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos) se aisló y contó las bacterias presentes en la orina. Este medio favorece el crecimiento de patógenos y contaminantes urinarios, debido a la ausencia de electrolitos, impide la proliferación de especies de *Proteus* y se puede diferenciar entre las bacterias fermentadoras de la lactosa y las no fermentadoras. Es comúnmente utilizado para el crecimiento de bacilos Gram negativos, pero también crecen cocos Gram positivos y levaduras presentes en las orinas patológicas (12). Se utilizaron asas calibradas de 5 μ L.

Luego de inocular con el asa calibrada en la superficie de la placa de agar, se sembró por completo en estrías sobre todos los cuadrantes de modo que pueda realizarse un recuento semicuantitativo de colonias luego de la inoculación (13). Se incubó a 37°C durante 24 horas y se observó el crecimiento obtenido.

Recuento e interpretación de los resultados: Las pautas actuales indican que, para un único aislamiento, una densidad >100.000 UFC/mL indica infección, <10.000 UFC/mL indica contaminación uretral o vaginal, por lo tanto se deben evaluar nuevamente las densidades entre 10.000 y 100.000 UFC/mL basándose en la información clínica (14). Finalmente se usó la tinción de Gram tradicional para distinguir los microorganismos según posean o no pared bacteriana. Se observó de color violeta las bacterias Gram positivas y de rosa las Gram negativas, y se las clasificó según su morfología en cocos, bacilos y espirilos.

Marchas de identificación: Se procedió en base a los resultados de la tinción de Gram con el siguiente esquema, adaptado y modificado según Koneman (15) y Murray (16); **Cocos Gram Positivos:** Prueba de Filancia hidróxido de potasio (HOK). Prueba de la Catalasa: **Catalasa Positiva:** Prueba de la Coagulasa en tubo. Prueba de la Desoxirribonucleasa (DNasa). Fermentación de Manitol. Sensibilidad a la Novobiocina. Catalasa Negativa: Bilis esculina. Siembra en Medio cromogénico: agar Strepto Grupo B. **Bacilos Gram Negativos:** Prueba de Filancia, hidróxido de potasio (HOK). Actividad de citocromo-oxidasa, disco de oxidasa. Fermentación de hidratos de carbono, agar triple azúcar hierro (TSI). Producción de Indol (SIM). Movilidad (SIM). Producción de sulfuro de hidrógeno SH₂ (SIM). Utilización de Citrato. Producción de ureasa. Descarboxilación de Lisina y Ornitina. Producción de fenilalanina desaminasa. **Levaduras:** Tubo germinativo.

Métodos estadísticos: Los datos de los urocultivos fueron analizados usando una tabla de contingencia (2x2 entradas) mediante una prueba exacta de Fisher. Los datos obtenidos a partir de la determinación hormonal de PSA fueron transformados por raíz cuadrada para ajustarlos a una distribución Gaussiana y posteriormente fueron analizados con una prueba t de Student. Los valores de PSA se expresaron como medias \pm error medio standart (SEM). El criterio de significancia empleado en todos los casos fue $p < 0,05$.

Los estudios realizados en el presente trabajo están de acuerdo con la Declaración de los principios éticos de Helsinki para la investigación médica en seres humanos.

Resultados

Los valores de PSA total séricos en el grupo control (pacientes sin síntomas de prostatitis bacteriana aguda) y en el grupo PBA (pacientes con sintomatología compatible con prostatitis bacteriana aguda) fueron analizados por un test t de comparación de medias mostrando una diferencia significativa entre ambos grupos $t = 10,81$; (77-115), $*p < 0,0001$ (Fig.1).

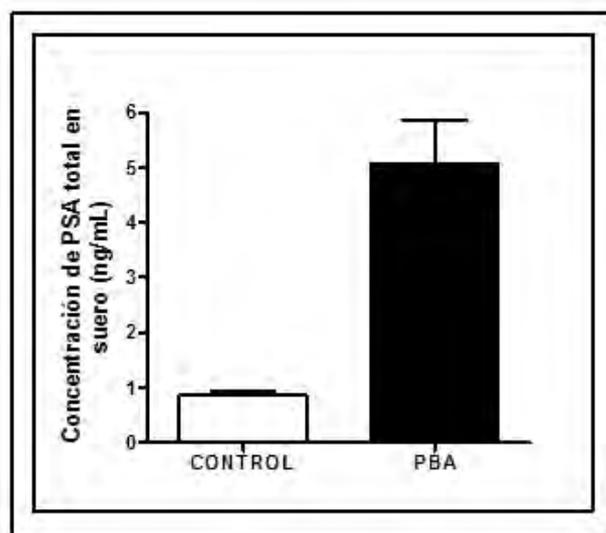


Fig.1- Gráfico de barras donde se muestran las diferencias entre los niveles de PSA total séricos medidos en el grupo control y el grupo de pacientes con prostatitis bacteriana aguda (PBA), $*p < 0,0001$.

Tabla 1- Se muestran las medias y los errores medios estándar de los niveles de PSA total sérico para el grupo control y el grupo PBA analizados por quimioluminiscencia.

Tabla 1- Valores de PSA total medidos en suero.

Valor de PSA	MEDIA	SEM	TOTAL de casos
CONTROL	0,86	\pm 0,073	116
PBA	5,07	\pm 0,79	78

Los resultados obtenidos con la técnica de urocultivo se analizaron con una tabla de contingencia (2x2) mediante una prueba exacta de Fisher, mostrando que la variable "PBA" es altamente significativa, $*p < 0,0001$. En la Fig.2 podemos observar que el grupo control arrojó un 0% de resultados positivos, mientras que en el grupo de pacientes con PBA se observó un 48% de los casos analizados con urocultivo positivo.

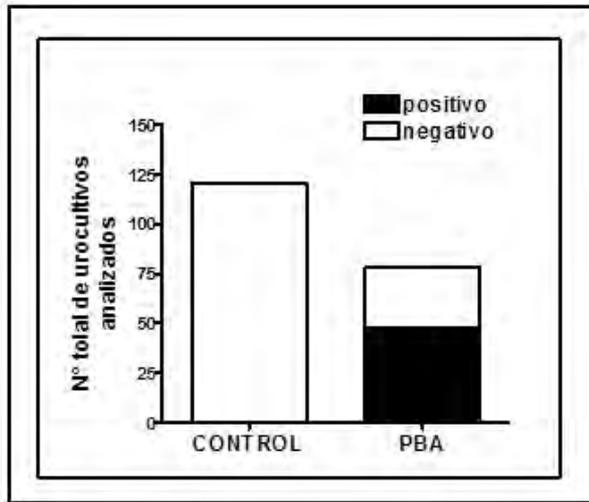


Fig.2- Gráfico de barras realizado aplicando una prueba exacta de Fisher para los resultados de urocultivos en el grupo control y en el grupo PBA, $*p < 0,0001$.

Además, se estudió la prevalencia de las bacterias tipificadas en cada caso de urocultivo positivo. En esta investigación podemos ver que las cepas tipificadas con mayor frecuencia fueron de *E.Coli* (56,25%), siguiendo en significancia las de *K.pneumoneae* (12,50%), *Enterococcus fecalis* y *Ps auriginosa* (8,33%), mientras que las demás bacterias se encontraron en menor proporción. (Tabla 2)

Tabla 2- Prevalencia de cepas bacterianas encontradas en urocultivos de pacientes con prostatitis bacteriana aguda.

Cepa bacteriana	Número de cultivos identificados	Porcentaje de cultivos tipificados
<i>E. Coli</i>	27	56,25%
<i>K. pneumoneae</i>	6	12,50%
<i>Enterococcus fecalis</i>	4	8,33%
<i>Stafilococcus sp.</i>	1	2,08 %
<i>Ps auriginosa</i>	4	8,33%
<i>St. Coagulasa negativo</i>	2	4,16%
<i>Acinobacter sp.</i>	1	2,08 %
<i>St. aureus</i>	1	2,08 %
<i>Enterococcus sp.</i>	1	2,08 %

Tabla 2 - Muestra los porcentajes obtenidos en los urocultivos analizados en el grupo de pacientes con síntomas y clínica compatibles con prostatitis bacteriana aguda.

Conclusiones

El presente estudio provee evidencia clara que en pacientes ambulatorios de 45-70 años con síntomas compatibles con prostatitis bacteriana aguda se registró un aumento significativo en las medias de los niveles de PSA total medidas en suero comparado con los pacientes del grupo control, es decir, personas sanas. Se observó una media de 0,89 ng/mL para el grupo control, mientras que el grupo PBA registró una media de 5,07 ng/mL. De acuerdo a artículos previos realizados por distintos grupos de investigación (9,17) nuestros resultados mostraron una tendencia similar, donde se observó que un 70% de los casos de hombres con prostatitis aguda bacteriana poseen una concentración elevada de PSA total sérico. Esta elevación en los niveles del antígeno prostático es transiente. Los mecanismos patofisiológicos aun no son claros, pero hay evidencia de que la liberación del PSA total al torrente sanguíneo puede ser consecuencia de un incremento de la permeabilidad vascular y una disrupción del epitelio de la glándula debido al proceso inflamatorio (18,19). Por otro lado, Gamé et al. (20) describieron una disminución significativa en la relación PSA total/PSA libre un mes después de una terapia antimicrobiana efectiva, indicando la importancia de los niveles de PSA para el diagnóstico y tratamiento de las prostatitis agudas. También ha sido publicado, que si los valores de PSA total se mantienen elevados en el tiempo, esto puede estar asociado a un cáncer de próstata en un 20% de los casos (21).

El diagnóstico de las prostatitis bacterianas agudas se basa fundamentalmente en el hallazgo de leucocitos y bacterias en orina. Es por esto, que el urocultivo es uno de los principales ensayos bioquímicos usados en la actualidad para evaluar y diferenciar los casos de esta patología prostática.

En la población estudiada se pudo observar un 0% de cultivos positivos en el grupo control, mientras que el grupo PBA registró un 48% de cultivos positivos. En los casos evaluados de pacientes con síntomas y clínica de prostatitis bacteriana aguda encontramos un incremento significativo de los urocultivos positivos. Los resultados de prevalencia de cepas bacterianas en pacientes con síntomas de prostatitis bacteriana circulantes en nuestra ciudad son expresados en la Tabla 2, mostrando una tendencia similar a lo reportado anteriormente.

La causa más común de la prostatitis la constituye la familia de las enterobacterias, estudios previos mostraron que los patógenos prostáticos más frecuentes son gérmenes Gram negativos, *E. Coli*, *Klebsiella* y *Pseudomona* (22). En el presente estudio se identificó la bacteria *E. Coli* en 56,25% de los casos analizados, siendo la cepa encontrada con mayor frecuencia en los pacientes sintomáticos con PBA, circulante en la ciudad de Córdoba. Nuestros resultados están de acuerdo a lo publicado previamente por Andreu et al. (6), donde se registró que la bacteria *E.Coli* está presente en un 65-80% de los casos de pacientes con prostatitis bacteriana aguda. Además, estos resultados son acordes con la investigación realizada en muestras de pacientes con prostatitis bacteriana y con biopsia

transrectal (23,24) donde se observó que *E.Coli* es la bacteria más importante causante de infecciones. Además, en el 2012 Nagy y Kubej (25) revelaron en su publicación que el principal agente etiológico causante de las prostatitis bacterianas en el hombre fue *E. Coli*, encontrándose en un 53,7% de los cultivos analizados y seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%) y *Klebsiella* (33,8%) en muestras de orina.

El presente estudio de investigación bioquímica intenta mostrar la importancia de obtener los valores de referencia para la determinación del antígeno prostático ajustada a una población específica, así como la prevalencia de las cepas bacterianas circulantes en Córdoba causantes de prostatitis en nuestra comunidad. Este trabajo es relevante desde dos puntos de vista, 1) debido a que la media aritmética de PSA total fue de 5,07 registrada para el grupo con sintomatología PBA, se propone usar como valor de corte PSA < 3,0 ng/mL, 2) realizar urocultivos y cuantificación de PSA total séricos a todos los hombres con clínica sugestiva de prostatitis aguda antes de iniciar el tratamiento, orientando al personal médico a la instauración de una terapia antibiótica eficaz y la pronta resolución de esta enfermedad prostática que afecta a un gran número de hombres en nuestra comunidad.

Bibliografía

- 1- Jiménez Cruz JF, Broseta-Rico E. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 Supl 4: 47-56.
- 2- Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol*. 2001; 165:842-5.
- 3- McNaughton-Collins M, Meigs JB, Barry MJ, Walker E, Giovannucci E, Kawachi I. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol*. 2002; 167:1363-6.
- 4- Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network*. *J Urol*. 1999;162: 369-75
- 5- Bennett B, Richardson P, Gardner W. *Histología y citología de la prostatitis*. *Enfermedades de la Próstata*. Lepor H., Lawson R (ed), Bogotá: Editorial Médica Panamericana: 1994.
- 6- Andreu A, Stapleton A, Fennell C, et al. Urovirulence-determinants in *Escherichia coli* strains-causing prostatitis. *J Infect Dis*. 1997; 176:1416-1422.
- 7- Meares EM, Stamey TA. *Invest Urol*. 1968; 5 Supl 5: 492-518.
- 8- Drach GW, Meares EM, Fair WR, Stamey TA. Classification of benign disease associated with prostatic pain prostatitis or prostatodynia. *J Urol*. 1978; 120:266-76.
- 9- Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Brisciani A, et al. Prostate-specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol*. 1996; 30:24-27.
- 10- Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int*. 2004; 93:93-6.
- 11- Carroll KC, Hale DC, Von Boerum DH, et al. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. *Am J. Clin Pathol* 1994; 101: 100-103.
- 12- Mackey JP and Sandys GH *Diagnosis of urinary infections*. *Br Med J* 1966; 1:1173.

- 13- Thomson RB and Miller JM Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray P.R., Baron E. J., Jorgensen J.H., Pfaller M. A. and Tenover F. C. (ed.), *Manual of clinical microbiology*, 8^o ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 2006. p. 286-330.
- 14- Clarridge JE, Pezzlo MT, and Vosti KL Cumitech 2A, Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Coordinating ed., A.S. Weissfeld. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1987.
- 15- Washington C. Winn, Stephen D. Allen, William M. Janda, Elmer W. Koneman, Gary W. Procop, Paul C. Schrenckenberger, Gail L. Woods. Koneman. *Diagnóstico Microbiológico: texto y atlas en color*. 6^o ed. Editorial panamericana: 2006. 2:p. 81-84, 6: p.216-220, 12: p.612-623, 13: p.684, 21: p.1165.
- 16- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi G.S, Pfaller MA. *Microbiología Médica*. 4^a ed. Madrid: Elsevier España S.A.: 2002. p. 17-52.
- 17- Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen when PSA is used in the detection of acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1989; 33: 465.
- 18- Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primates. *The Prostate*. 1992; 20: 105–11.
- 19- Moon TD, Clejan S, Neal DE Jr. Prostate specific antigen and prostatitis II. PSA production and release kinetics in vitro. Society of Goteborg, Sweden. *The Prostate*. 1992; 20: 113–6.
- 20- Gamé X, Vincendeau S, Palascak R, Milcent S, Fournier R, Houlgatte A. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol*. 2003; 43 Supl 6:702-5.
- 21- Letran JL, Brawer MK. Prostate specific antigen and prostatitis. In: Nickel CJ, editor. *Textbook of prostatitis*. Oxford, United Kingdom: ISIS Medical Media; 1999. p. 241–4.
- 22- Nickel Curtis, *Urol. Clin N.A.* 1999; 26 Supl 4: 737.
- 23- Crawford ED, Haynes AL Jr, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol* 1982. 127. p. 449-51.
- 24- Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 164. p.76-80.
- 25- Nagy V, Kubej D. Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotics and clinical findings. *Urol Int*. 2012; 89 Supl 4:445-50.



Nuevos aportes de la celularidad y de los parámetros bioquímicos en la categorización y en el diagnóstico etiológico del derrame de cavidades serosas

Laboratorio de Citología, Laboratorio de Química Clínica, Laboratorio de Gastroenzimología Clínica

Fecha: Agosto 2015
Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Investigación Clínica

Palabras Claves

Recuento celular, parámetros bioquímicos, derrame ascítico, derrame pleural, exudados infecciosos, exudados neoplásicos.

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la utilidad de diferentes puntos de corte aplicados a la celularidad y a distintos parámetros bioquímicos (metabólicos y enzimáticos) para contribuir al diagnóstico etiológico del derrame. Analizar marcadores bioquímicos que ayuden a diferenciar los exudados de tipo infecciosos de los de tipo neoplásico.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se estudiaron 150 de pacientes con derrame pleural y 152 con derrame ascítico. Se realizó el recuento celular total/mm³ y diferencial y la determinación simultánea en líquido pleural, líquido ascítico y suero de glucosa (GLU), proteínas (PT), albúmina (ALB), colesterol (COL), triglicéridos (TG), lacticodehidrogenasa (LDH), creatinquinasa (CK), alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FAL), amilasa (AMI), bilirrubina total (BT). Métodos estadísticos: Chi cuadrado yates corregido (χ^2) y Fisher. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS: Las etiologías más frecuentes en el derrame ascítico y pleural de causa trasudado fueron la cirrosis y la insuficiencia cardíaca respectivamente y las de causa exudado, en primer término, la infecciosa, seguida de la neoplásica.

Autores:

Angeleri, A., Rocher, A., Pandolfo, M., Caracciolo, B., Palaoro, L., Perazzi, B

Angeleri Anabela-Bioquímica de planta del laboratorio de Citología.
Grado Académico: Bioquímica, especialista en Bioquímica Clínica Área Citología

Rocher Adriana- JTP Bioquímica Clínica II, Materia Citología
Grado Académico: Dra. de la Universidad de Bs As, Bioquímica, especialista en Bioquímica Clínica Área Citología

Pandolfo, Marcela- Jefe del Área asistencial del laboratorio de Química Clínica
Grado Académico: Bioquímica

Caracciolo, Beatriz Mirta
Bioquímica de planta del laboratorio de Citología.
Grado Académico: Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica-Área Bacteriología clínica

Palaoro, Luis
-Profesor Adjunto Regular-Universidad de Buenos Aires - Facultad de Farmacia y Bioquímica - Departamento de Bioquímica Clínica - Cátedra de Bioquímica Clínica II - Materia: Citología
Grado Académico: Dr. de la Universidad de Bs As, Bioquímico, especialista en Citología

Perazzi, Beatriz
Bioquímica de planta.-Laboratorio de Química Clínica
Profesor adjunto regular. Cátedra de Microbiología Clínica
Grado Académico: Dra. de la Universidad de Bs As, Bioquímica, especialista en Bioquímica Clínica Área Bacteriología clínica

Expositor: Anabela Angeleri

TE sector: 5950-8658
Teléfono particular: 02320410942
Teléfono móvil: 1560039979
Email: anabela.angeleri@gmail.com

En el líquido pleural, el punto de corte para el recuento celular total mayor de 500/mm³, incrementó la detección del derrame pleural de causa exudado sin afectar los de causa trasudado. De los parámetros bioquímicos estudiados, la relación de LDH (>0.6) mostró mayor utilidad en la diferenciación y caracterización del derrame pleural. Las relaciones de PT (>0,5), ALB (>0,5), COL (>0,3) y el valor de BT (>0.5 mg/dl) podrían resultar también adecuados para dicha diferenciación, y en menor medida las relaciones de CK y AMI (>0.5). El valor de GLU < 60 mg/dl no mostró utilidad, excepto en el empiema.

Los exudados de causa infecciosa superaron el punto de corte de > 500 células en mayor proporción que los neoplásicos. Las relaciones de ALB, COL y TG detectaron con mayor sensibilidad los exudados neoplásicos. Sin embargo los exudados infecciosos superaron el punto de corte para la CK en mayor proporción.

En el líquido ascítico, el recuento mayor de 300 células /mm³ incrementó la detección del derrame ascítico de causa exudado, al igual que la relación de AST (>0.5); Tanto LDH (>0.6) y COL (0.4), como PT y ALT (>0.5) resultaron aceptables.

Los exudados de causa infecciosa superaron el punto de corte de > 300 células en mayor proporción que los neoplásicos. Las relaciones de PT, COL, LDH, AST y el valor de COL > 60 mg/dl detectaron con mayor sensibilidad los exudados neoplásicos.

Introducción

Líquido Pleural:

La cavidad pleural es un espacio virtual con una pequeña cantidad de líquido entre las capas visceral y parietal de la pleura. Este líquido sirve como lubricante para facilitar el movimiento de los pulmones por los cambios de volumen que se presentan durante la respiración.

El líquido pleural es un ultrafiltrado del plasma, con escasa celularidad (1). Este líquido es producido por la pleura parietal y reabsorbido por la pleura visceral según un proceso continuo. Se forma por filtración del plasma a través del endotelio capilar, a una velocidad controlada por la presión capilar, la presión oncótica plasmática y la permeabilidad capilar. La reabsorción se efectúa a través de los capilares y de los linfáticos en la pleura visceral (2).

La acumulación de cantidades clínicamente detectables de líquido pleural se considera anormal dando origen al denominado derrame pleural (3). El líquido pleural puede indicar la presencia de enfermedad pulmonar o extra pulmonar. En algunos casos la etiología del derrame resulta obvia por la historia clínica del paciente por ejemplo: derrame pleural bilateral en el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva, cuyo tratamiento resolverá el derrame pleural evitando así exploraciones adicionales (4). En otros casos, la causa y la significancia clínica no es aparente. En aproximadamente el 70 a 80% de los casos, la identificación presuntiva o definitiva de la causa del derrame puede determinarse analizando el líquido pleural obtenido por toracocentesis. Dependiendo de la etiología del derrame, éste puede clasificarse en exudado o trasudado. Los trasudados derivan de ultrafiltración del líquido a través de una membrana pleural intacta. Su presencia implica un proceso no-inflamatorio y se produce cuando el líquido se acumula debido a un desequilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica. Las causas más comunes de trasudados incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis y la embolia pulmonar (5, 6,7). (Tabla 1)

logía del derrame resulta obvia por la historia clínica del paciente por ejemplo: derrame pleural bilateral en el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva, cuyo tratamiento resolverá el derrame pleural evitando así exploraciones adicionales (4). En otros casos, la causa y la significancia clínica no es aparente. En aproximadamente el 70 a 80% de los casos, la identificación presuntiva o definitiva de la causa del derrame puede determinarse analizando el líquido pleural obtenido por toracocentesis. Dependiendo de la etiología del derrame, éste puede clasificarse en exudado o trasudado. Los trasudados derivan de ultrafiltración del líquido a través de una membrana pleural intacta. Su presencia implica un proceso no-inflamatorio y se produce cuando el líquido se acumula debido a un desequilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica. Las causas más comunes de trasudados incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis y la embolia pulmonar (5, 6,7). (Tabla 1)

Trasudado	Exudado
Insuficiencia cardíaca congestiva	Infecciones: -Derrame paraneumónico -Tuberculosis -Amebiasis -Abseso Subfrénico
Cirrosis	Enfermedades Malignas: -Carcinoma Primario de Pulmón -Carcinoma Metastásico -Linfoma -Leucemia -Mesotelioma
Síndrome nefrótico	Enfermedades del tejido conectivo: -Artritis reumatoidea -Lupus Eritematoso Sistémico
Estados Hipopotremémicos	Iatrogénicos: -Inducidos por Drogas- (Amodorona, Bromocriptina, Metrotexate, etc) Radioterapia
Embolismo Pulmonar	Otras causas inflamatorias -Embolismo Pulmonar -Pancreatitis -Uremia -Exposición al asbesto -Síndrome de Dressler
Dialisis Peritoneal	Enfermedades Linfáticas quilotórax (trauma y malignidad) Linfangiomatosis Hemotórax (trauma y espontáneo)
Uremotorax	
Atelectasia aguda	
Mixedema	
Post-cirugía torácica y abdominal	
Efusión post-parto	

Tabla 1: Causas de derrame Pleural

Los exudados pleurales implican afectación de la pleura por un proceso inflamatorio o maligno que causa aumento de la permeabilidad capilar. Las causas más comunes son la neumonía, el cáncer, la embolia pulmonar y, sobre todo en los países en desarrollo, la tuberculosis. Algunas de las causas de los derrames pleurales se muestran en la Tabla 1.

Para discernir entre las numerosas causas de exudados, y tomar la conducta adecuada según la patología del paciente, se requieren análisis ulteriores del líquido (bioquímico, microbiológico y citológico) y, con frecuencia, pruebas diagnósticas no invasivas (tomografía computarizada helicoidal, tomografía pulmonar) o invasivas (broncoscopia, biopsia pleural con aguja o toracoscopia). (2,3)

Uno de los primeros autores que evaluó algunos parámetros bioquímicos para diferenciar los derrames pleurales como trasudados o exudados fue Chandrasekhar et al (8), quien propuso el uso de los valores absolutos de lactato deshidrogenasa (LDH) y de proteínas en el líquido pleural para hacer esta diferenciación. Light combinando estos dos parámetros definió los siguientes criterios para diferenciar el derrame pleural de causa trasudado del de causa exudado con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%: Proteínas en líquido pleural/proteínas suero > 0.5; LDH líquido pleural /LDH suero > 0.6; LDH en líquido Pleural > 200U/L (o 2/3 del valor de la LDH en suero) (9,10).

Light utilizó también el recuento celular para distinguir los exudados de los trasudados usando un punto de corte de ≥ 1000 células/mm³ (9).

Para mejorar la especificidad del diagnóstico, numerosos investigadores han utilizado otros analitos para diferenciar exudado de trasudado: Gradiente de albúmina (GASA): albúmina (suero) - albúmina (líquido pleural); Colesterol; Triglicéridos; Amilasa; Glucosa; PH; Ácido hialurónico (5,10, 11). Sin embargo, existen controversias entre diferentes autores.

Líquido Ascítico:

El Líquido peritoneal (líquido ascítico) es un ultrafiltrado del plasma, cuya formación depende del equilibrio entre la presión hidrostática capilar, la presión oncótica plasmática, la permeabilidad capilar y la reabsorción linfática; se encuentra entre la capa visceral y parietal de la cavidad peritoneal. La cavidad peritoneal contiene normalmente menos de 50 ml de líquido y tapiza las paredes de la cavidad abdominal y forma pliegues (los mesos, los epiplones y los ligamentos) que envuelven, total o parcialmente, gran parte de las vísceras situadas en la cavidad (12). La ascitis es la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal. La causa más común de ascitis es la cirrosis hepática en aproximadamente 75 a 80% de los casos. La ascitis ocurre en aproximadamente el 50% de estos pacientes dentro de los diez años siguientes al diagnóstico de cirrosis con un deterioro progresivo de la clínica de estos pacientes; solo el 50% estos sobreviven dos años después de la aparición de la ascitis. (13,14) Otras causas de ascitis son la peritonitis tuberculosa, tumores malignos, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, enfermedad pancreática y diálisis.

La patogenia de la formación de ascitis es multifactorial (15,16). Determinadas patologías causan ascitis por aumento de la presión hidrostática como la cirrosis, síndrome de Budd Chiari, insuficiencia cardíaca con-

gestiva etc.; otras disminución de la presión osmótica como síndrome nefrótico con pérdida de proteínas, malnutrición, enteropatía con pérdida de proteínas, algunas incremento en la permeabilidad de capilares peritoneales como peritonitis infectiva (bacteriana y tuberculosa) y enfermedad maligna del peritoneo y otras drenaje de líquido dentro de la cavidad peritoneal como la ascitis quillosa, pseudoquillosa, pancreática y urinaria. La paracentesis diagnóstica debe ser realizada de forma rutinaria en pacientes con ascitis de comienzo reciente, los que requieren hospitalización debido a la ascitis y aquellos con ascitis y deterioro clínicos inexplicables (5).

Los mecanismos que contribuyen a la ascitis maligna incluyen obstrucción del drenaje linfático relacionado al tumor, incremento de la permeabilidad capilar y sobre activación del sistema-renina-angiotensina-aldosterona, producción de líquido neoplásico y de metaloproteasas que degradan la matriz extracelular (17).

Tradicionalmente, el concepto de exudado-trasudado se basó en la concentración de proteínas del líquido ascítico para identificar los exudados peritoneales (18). Diferentes niveles de proteína en el líquido ascítico se han sugerido como puntos de corte para la identificación de los exudados, que van desde 25 a 30 g / l. El uso de éste único parámetro bioquímico clasifica de forma errónea muchos exudados de causa infecciosa o maligna dando un nivel de proteína en el líquido en el rango de trasudado, mientras que algunos trasudados como la cirrosis y insuficiencia cardíaca congestiva pueden ser clasificados como exudados por dar valores elevados de proteínas en el líquido (19,20). La diferencia de la concentración de albúmina entre el suero y líquido ascítico (GASA) refleja directamente la presión coloidosmótica e indirectamente el grado de hipertensión portal. Pare y col sugirieron que el gradiente de albúmina (GASA) es un mejor discriminador de la hipertensión portal que la concentración de proteínas del líquido ascítico (21). Los pacientes con ascitis relacionada a hipertensión portal tienen un GASA \geq a 1,1 g / dl (trasudados) y aquellos que presentan ascitis con presión portal normal el GASA es < a 1,1 g /dl (exudados). Tabla 2; (19, 20,22, 23).

Boyer utilizó una adaptación de los criterios de Light para diferenciar el derrame ascítico de causa exudado del de causa trasudado, utilizando la concentración de proteínas y de LDH, así como el cociente entre el suero y líquido ascítico. Este líquido se clasifica como exudado cuando dos o más de los siguientes parámetros están presentes: proteínas líquido ascítico / suero \geq 0.5; LDH líquido ascítico / suero \geq 0.6; LDH líquido ascítico \geq 400 U / L.

Por otra parte, respecto a la celularidad, en la literatura se continúa utilizando un punto de corte de más de 500 células/mm³, para clasificar el derrame ascítico como de causa exudado (24).

Existen también otros parámetros bioquímicos que pueden ser útiles para la evaluación de la etiología de la ascitis: bilirrubina, colesterol, triglicéridos, glucosa, adenosina deaminasa, amilasa, fosfatasa alcalina, glutamiltransferasa, ácido hialurónico (5,10).

Existen también controversias entre los distintos autores en cuanto a la utilidad de los diferentes parámetros bioquímicos en la categorización del derrame ascítico.

Los mecanismos que contribuyen a la ascitis maligna incluyen obstrucción del drenaje linfático relacionado al tumor, incremento de la permeabilidad capilar y sobre activación del sistema-renina-angiotensina-aldosterona, producción de líquido neoplásico y de metaloproteasas que degradan la matriz extracelular (17).

Hipertensión portal Gradiente de Albúmina ≥ 11 g/L	Presión portal Normal Gradiente de Albúmina < 11 g/L
Cirrosis	Carcinomatosis peritoneal
Hepatitis alcohólica	Ascitis pancreática
Insuficiencia cardíaca congestiva	Ascitis biliar
Insuficiencia hepática fulminante	Peritonitis tuberculosa
Metástasis hepática masiva	Síndrome nefrótico
Trombosis de vena Porta	Serositis por enfermedad vascular del colágeno
Síndrome de Budd-Chiari	Obstrucción e infarto intestinal
Enfermedad veno-oclusiva	Chlamydia/Gonococo
Hígado graso del embarazo	
Mixedema	
"Mezclas" de ascitis (cirrosis con PBE)	

Tabla 2: Clasificación de la ascitis según la presión portal

Objetivo

Evaluar la utilidad de diferentes puntos de corte aplicados a la celularidad y a distintos parámetros bioquímicos (metabólicos y enzimáticos) para contribuir al diagnóstico etiológico del derrame. Analizar marcadores bioquímicos que ayuden a diferenciar los exudados de tipo infecciosos de los de tipo neoplásico.

Materiales y métodos

Se estudiaron 150 de pacientes con derrame pleural (DP) y 152 muestras de pacientes con derrame ascítico (DA), internados en el hospital en el período comprendido entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014. Se realizó el recuento celular total/mm³ (RT) (en hemocitómetro, por duplicado) y diferencial (Coloración de Giemsa, Papanicolaou (PAP), AgNOR), y la determinación simultánea en líquido pleural (LP), líquido ascítico (LA) y suero (S) de los siguientes parámetros bioquímicos (PB) por métodos internacionalmente recomendados en autoanализador Hitachi 917-Roche: glucosa (GLU), proteínas (PT), albúmina (ALB), colesterol (COL), triglicéridos (TG), lacticodehidrogenasa (LDH), creatinquinasa (CK), alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FAL), amilasa (AMI), bilirrubina total (BT).

Los puntos de corte utilizados en el estudio fueron, en el DP: RT > 1000 células x mm³. y > 500 células x mm³. Los PB L/S: LDH $> 0,6$; PT $> 0,5$; ALB $> 0,5$; COL $> 0,3$;

TG $> 0,3$; CK $> 0,5$; AMI $> 0,5$; ALT $> 0,5$; AST $> 0,5$; FAL $> 0,5$ y los valores de COL > 60 mg/dl, BT $> 0,5$ mg/dl y GLU < 60 mg/dl.

En el DA: RT $> a 500$ células x mm³ y > 300 x mm³. Los PB L/S: LDH $> 0,6$; PT $> 0,5$; COL $> 0,4$; AST $> 0,5$; ALT $> 0,5$; CK $> 0,5$; FAL $> 0,5$; AMI $> 0,5$; el valor de BT $> 0,5$ mg/dl; GLU < 60 mg/dl y el GASA S-LA $> 1,1$ g/dl.

La utilidad de la celularidad y de cada parámetro bioquímico para la identificación de exudado y trasudado fueron evaluados en terminos de sensibilidad (S), especificidad (EP) y Eficiencia (EF).

Métodos estadísticos: Chi cuadrado yates corregido (χ^2) y Fisher. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

Se revisaron las historias clínicas y las muestras se diferenciaron en Exudado (E) o trasudado (T) de acuerdo a la patología. Se determinó la proporción de pacientes con patología de E y T que superaron los puntos de corte propuestos para el RT y para cada PB. Los Exudados se clasificaron en exudados infecciosos (EI) y exudados neoplásicos (EN). El mismo análisis se realizó para determinar si algún PB permitía diferenciar la etiología de los exudados en Inflammatorios o Neoplásicos.

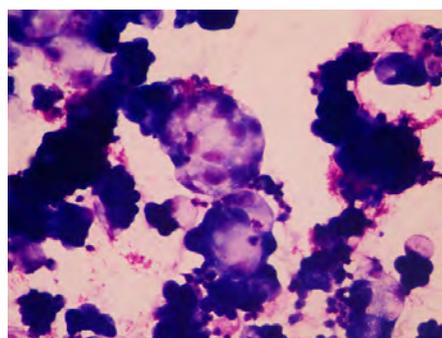
Resultados

La etiología más frecuente (Tabla 3) entre los E del DP fue la infecciosa o derrame paraneumónico (43%), seguida de la neoplásica (25%) correspondiendo el 4% a derrames paraneoplásicos y el 21% a derrames neoplásicos. Entre los trasudados (T), la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca (26%) y otras patologías alcanzaron al 5%.

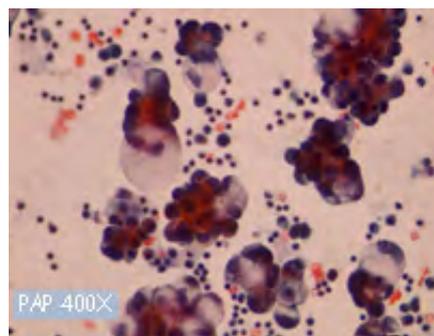
Las etiologías más frecuentes en el DA de causa E fue la infecciosa (22%) y la neoplásica (19%), de éstos, el 12 % resultaron derrames paraneoplásicos y el 7% derrames neoplásicos. En los DA de causa T, las patologías mas comunes fueron la cirrosis (29%), insuficiencia cardíaca 4% y otras patologías alcanzaron al 12%.

Dentro de los derrames malignos, en el DP, el adenocarcinoma de pulmón (Fig. 1-a y b) fue la metástasis mas frecuente seguida del linfoma y en el DA el adenocarcinoma de estómago (Fig. 2- a y b), junto al linfoma (Fig. 5); Hubo 3 casos (1 adenocarcinoma de pulmón, 1 gástrico y 1 de mama), en donde el diagnóstico citológico con coloración de PAP fue "no concluyente" (Fig. 4). En estos casos se empleó la técnica de AgNOR (la plata tiñe las proteínas no histonas de los organizadores nucleolares), la cual confirmó el diagnóstico de malignidad, dando un valor >14 (VR: 13.78 +/- 3.89) (25).

Figura 1: Derrame pleural



a- Células neoplásicas en disposición glandular (adenocarcinoma de pulmón)
Coloración de Giemsa-400x

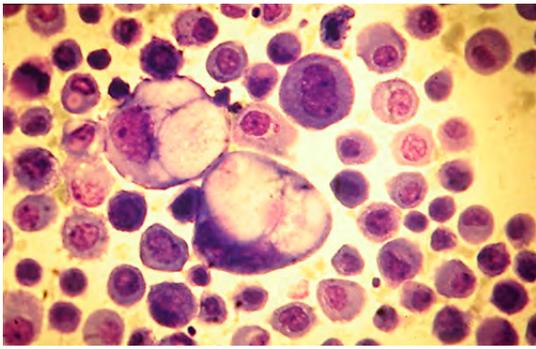


b- Células neoplásicas en disposición (adenocarcinoma de pulmón)
Coloración de PAP

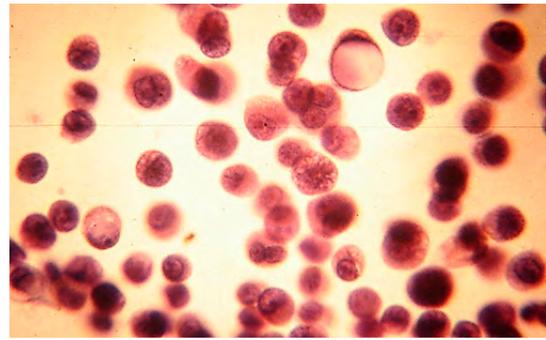
	Líquido pleural	Líquido Ascítico
Exudados	102 (68%)	83 (55%)
Enf. Infecciosas	64 (43%)	34 (22%)
Neoplasias	37 (25%)	29 (19%)
Derrame paraneoplásico	6 (4%) -3 (2%) adenocarcinomas de pulmón -3 (2%) linfoma	19 (12%) 7(5%) adenocarcinoma gástrico 6(4%) linfomas 2(1%) adenocarcinoma de colon 2(1%) adenocarcinoma de hígado 2(1%) carcinoma renal de células claras
Derrame neoplásico	31 (21%) -18(12%) adenocarcinomas de pulmón (1 PAP no concluyente, AgNOR> 14) - 10(7%) linfomas - 3(2%)Ca de mama	10 (7%) - 3(2%) adenocarcinomas de estómago (1 PAP no concluyente, AgNOR> 14) -3(2%) Linfomas -2(1%) Ca de células germinales de testículo -1(1%) Ca de ovario -1(1%) Ca de mama
		(PAP no concluyente) AgNOR > 14
Trasudados	48 (32%)	69 (45%)
Insuficiencia Cardíaca	39 (26%)	6 (4%)
Cirrosis	2 (1%)	45 (29%)
Otras patologías	7 (5%)	18(12%)

Tabla 3: Etiologías del derrame pleural y ascítico

Figura 2: Derrame ascítico

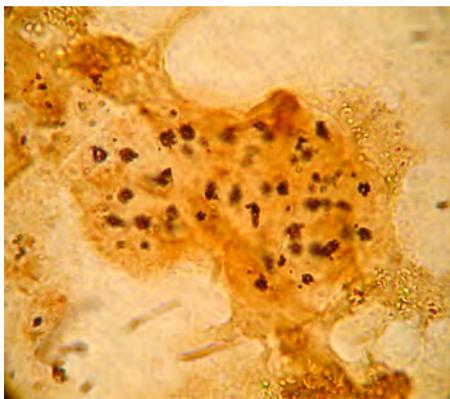


a- Células neoplásicas aisladas (adenocarcinoma gástrico) - Coloración de Giemsa-400x



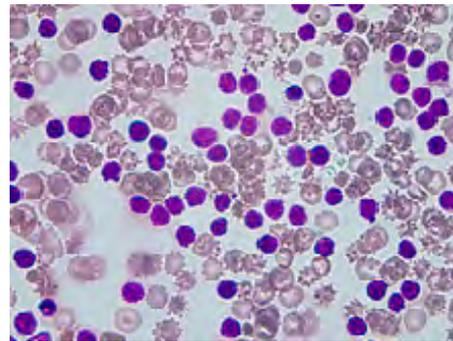
b- Células neoplásicas aisladas (adenocarcinoma gástrico) - Coloración de PAP

Figura 4:



Células neoplásicas en disposición Glandular- (Adenocarcinoma gástrico) AgNOR-1000x

Figura 5:



Células linfoides de aspecto inmaduro (linfoma)-coloración de giemsa-500x

Recuento celular total y parámetros bioquímicos en la categorización entre exudados y trasudados en el Derrame Pleural

En el LP, utilizando un punto de corte de RT mayor de 1000/mm³, se detectaron 48 de 102 E (S: 47 %, EP: 100%) (Tabla 4) y empleando el punto de corte mayor de 500/mm³ se incrementó la S en la detección de DP de causa E a un 78% (EP: 100%) sin afectar los de causa T. La relación de LDH mostró una S del 90% y una EP del 94% en la diferenciación y caracterización

de los DP de causa E respecto de los DP de causa T. Las relaciones de PT, ALB, COL, y BT > 0,5 mostraron una adecuada S, aunque menor que la de la LDH en la detección del DP de causa E (S: 72, 73, 73 y 71% y EP: 85, 79, 90, 71% respectivamente) y las relaciones de CK y de AMI mostraron una S aún menor (57 % y 64% respectivamente), con una EP de 69% para ambos PB. El GASA mostró también una baja S (56%) y una buena EP (86%) (Tabla 4).

La GLU no mostró utilidad en esta diferenciación, excepto en el empiema.

	> 500 células /mm ³	> 1000 células /mm ³	PT LP/S > 0,5	ALB LP/S > 0,5	COL LP/S > 0,3	TG LP/S > 0,3	LDH LP/S > 0,6	Bt > 0,5 mg/dl	CK LP/S > 0,5	AMI LP/S > 0,5	GASA < 1,1
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
E: 102	80(78)	48(47)	74 (72)	75(73)	75(73)	45(44)	92(90)	72(71)	58(57)	65(64)	57(56)
T: 48	0 (0)	0 (0)	7(15)	10(21)	5 (10)	2 (4)	3 (6)	14(29)	15(31)	15(31)	41
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,04	0,01	<0,05

PT: proteínas totales; ALB: albúmina; COL: colesterol; TG: triglicéidos; LDH: Lactico deshidrogenasa; BT: bilirrubina total
CK: creatinquinasa; AMI: amilasa

Tabla 4: Categorización del derrame pleural en trasudado y exudado según el recuento celular y los parámetros bioquímicos

La Sensibilidad (S), Especificidad (EP) y la Eficiencia (EF) para el RT y para cada PB se muestran en la Tabla 5.

Utilizando el RT y los PB en el diagnóstico etiológico entre EI y EN (Tabla 6), se observó que con el punto de corte de > 1000 células/mm³, el 55% de los EI y el 32% de los EN superaron este valor, en cambio con un

RT > 500 células, se observó una diferencia mas significativa entre EI (87%) y EN (64%) (p: 0,01). Las relaciones LP/S de ALB, COL y TG detectaron con mayor sensibilidad los EN (86%, 86% y 65% respectivamente) respecto de los EI. Sin embargo, los EI fueron detectados con la relación LP/S de CK con una S de 69 % en forma estadísticamente significativa respecto a los EN (35%) (p: 0,001).

Tabla 5: Sensibilidad, especificidad y eficiencia del recuento celular total y de los parámetros bioquímicos en la categorización del derrame pleural

PB propuesto	Sensibilidad %	Especificidad %	Eficiencia %	P
>500 células	78	100	85	$<0,0001$
>1000 células	47	100	64	$<0,0001$
LDH LP/S $>0,6$	90	94	91	$<0,0001$
PT LP/S $> 0,5$	72	85	76	$<0,0001$
ALB LP/S $>0,5$	73	79	75	$<0,0001$
COL LP/S $>0,3$	73	90	79	$<0,0001$
TG LP/S $> 0,3$	44	96	60	$<0,0001$
BT $> 0,5$ mg/dl	71	71	71	$<0,0001$
CK LP/S $>0,5$	57	69	61	0,04
AMI LP/S $>0,5$	64	69	65	0,01
GASA $< 1,1$	56	86	65	$<0,05$

PT: proteínas totales; ALB: albumina; COL: colesterol; TG: triglicéridos; LDH: Lactico deshidrogenasa; BT: bilirrubina total
CK: creatinquinasa; AMI: amilasa; GASA: diferencia entre albumina en suero y líquido ascítico

Tabla 6: Proporción de pacientes con patología asociada a exudado Infeccioso y exudado neoplásico según el recuento celular y los parámetros bioquímicos en el derrame pleural

	> 500 células /mm ³	> 1000 células /mm ³	PT LP/S $> 0,5$	ALB LP/S $>0,5$	COL >60 mg/dl	COL LA/S $> 0,3$	TG LP/S $>0,3$	LDH LA/S $> 0,6$	BT $>0,5$ mg/dl	AMI LA/S $>0,5$	CK LP/S $>0,5$
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
EI n=64(43%)	56(87)	35(55)	46(72)	44(68)	30(47)	42(66)	22(34)	56 (87)	42 (66)	38 (60)	44 (69)
EN n=37(25%)	24(64)	12(32)	29(78)	32(86)	24(65)	32(86)	24(65)	35(95)	30 (82)	27(73)	13(35)
P	0,01	0,02	0,28	0,04	0,06	0,02	0,003	0,21	0,08	0,13	0,001

PT: proteínas totales; ALB: albumina; COL: colesterol; TG: triglicéridos; LDH: Lactico deshidrogenasa; BT: bilirrubina total
CK: creatinquinasa; AMI: amilasa

Recuento celular total y parámetros bioquímicos en la categorización entre exudados y trasudados en el Derrame Ascítico

Utilizando el punto de corte de RT mayor 500/mm³, se detectaron 47 de 83 exudados (S: 57 %, EP: 100%) y con el RT > 300 células x mm³ se incrementó la S en la detección de DA de causa E a un 78% (EP: 97%), sin afectar los de causa T. (Tabla 7)

De los PB estudiados la relación de AST mostró mayor utilidad en la diferenciación y caracterización de los DA de causa E respecto de los de causa T; observándose una S de 80% y EP de 85%. La relación de la LDH mostró una S de 78% y EP del 90% y las de PT, COL, ALT una S de 72, 70 y 70 % y EP de 85, 85 y 81 % respectivamente. (Tabla 7). El GASA (>1.1 g/dl) detectó correctamente 61 de los 89 (88%) trasudados.

	> 300 células/mm ³	> 500 células/mm ³	PT L/S > 0,5	COL L/S > 0,4	LDH L/S > 0,6	ALT L/S > 0,5	AST L/S > 0,5
	n ₁ (%)	n ₂ (%)	n ₁ (%)	n ₁ (%)	n ₁ (%)	n ₁ (%)	n ₁ (%)
E: 83	65 (78)	47 (57)	60 (72)	58 (70)	65 (78)	58 (70)	66 (80)
T: 69	2 (3)	0 (0)	12 (17)	10 (15)	7 (10)	13 (19)	10 (15)
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001	<0,0001

PT: proteínas totales; COL: colesterol; LDH: Lactodeshidrogenasa; ALT: alaninoaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa

Tabla 7: Categorización del derrame ascítico en trasudado y exudado según el recuento celular y los parámetros bioquímicos

La S, EP y la EF para el RT y para cada PB se muestran en Tabla 8.

El valor del RT > 300 detectó el 91% de los EI y el 65 % de los EN. Las relaciones de PT, COL, LDH, AST y el

valor de COL > 60 mg/dl detectaron con mayor sensibilidad los EN (93, 90, 90,93 y 69) respecto de los EI en forma estadísticamente significativa (Tabla 9).

PB propuesto	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Eficiencia (%)	P
>300 células	78	97	85	<0,0001
>500 células	57	100	79	<0,0001
AST L/S > 0,5	80	85	81	<0,0001
LDH L/S > 0,6	78	90	83	<0,0001
PT L/S > 0,5	72	85	78	<0,0001
COL L/S > 0,4	70	85	75	<0,0001
ALT L/S > 0,5	70	81	74	0,001

PT: proteínas totales; COL: colesterol; LDH: Lactodeshidrogenasa; ALT: alaninoaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa

Tabla 8: Sensibilidad, especificidad y eficiencia del recuento celular total y de los parámetros bioquímicos en la categorización del derrame ascítico

Discusión

El valor que desempeña el recuento celular total y diferencial es variable para la diferenciación y caracterización del DP y DA. Sin embargo existen patologías cuyo valor es crítico, como en la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), donde un recuento celular en el LA de más de 250 PMN / mm³ es diagnóstico de PBE, y en otras, donde la detección de células neoplásicas define la etiología del derrame.

La literatura continúa utilizando el punto de corte de más de 1000 células/mm³, para clasificar como exudado un DP (2,3,9,30) y de 500 células para un DA (23). En este trabajo se propone disminuir dichos puntos de corte a 500 células totales/mm³ y a 300 células totales/mm³ para mejorar la categorización del DP y DA respectivamente.

La sensibilidad de la citología convencional para detectar células malignas en derrames serosos varía entre el 40 y el 90% según la bibliografía reciente (24, 27, 28). La elevada frecuencia de falsos negativos, se debe principalmente (mas del 70%) a errores de muestreo, y en menor medida a errores de interpretación o del estudio del material (26).

Al igual que lo descrito en la literatura, los derrames malignos mas frecuente fueron el adenocarcinoma, seguido del linfoma. La Sensibilidad de la citología en la detección de células neoplásicas fue de 85,7% en el DP y de 78% en el DA utilizando las coloraciones de Giemsa y Papanicolaou en conjunto. Las citologías "no concluyente", empleando la metodología convencional (diagnóstico morfológico), fueron resueltas empleando la técnica de AgNOR como método complementario y de este modo se aumentó la S al 92%.(29) No se detectaron falsos positivos, en concordancia con la baja frecuencia descrita en la literatura, que refiere que son producidos por una interpretación excesiva de una atipia reactiva (26).

Con respecto a los parámetros bioquímicos utilizados en el LP para la diferenciación entre exudados y trasudados, la relación de LDH mostró ser el parámetro más útil para la diferenciación de DP (S: 90%; EP: 94%), al igual que lo describen otros autores, que relatan S entre 86% y 93% y EP entre 82% y 95%, para detectar Especificidad (2, 3, 9, 11, 31,32). Las relaciones de PT (S: 72 y EP: 85) y ALB (S: 73 y EP: 79), mostraron menor utilidad que la relación de LDH para dicha diferenciación, a diferencia de lo que describen otros autores, que relatan S entre 88% y 97% y EP entre 85% y 91% para las PT (2,3,9,11,30) y S de 92% y EP de 58% para la ALB utilizando un punto de corte de 0.43.(32) El gradiente de ALB (GASA) mostró aún menor utilidad para la caracterización de DP (S: 56 y EP: 86), al igual que lo describen algunos autores con S de 63% y EP de 81% (33); sin embargo otros detectaron S 85% y EP de 92% (11, 34). La relación de COL también mostró menor utilidad que la de LDH para dicha diferenciación fundamentalmente en relación a la S:73%, a diferencia de lo que describen otros autores, que utilizando el mismo punto de corte relatan S de 89 a 93%, sin

embargo la EP: 90 %, fue superior a la descrita en la literatura (EP:71 a 81%) (11, 31, 35, 36, 37). El valor de BT > 0.5mg/dl también resultó de menor utilidad que la relación de LDH para dicha diferenciación (S: 71% y EP: 71%). Algunos autores utilizaron la relación de BT \geq 0,6, obteniendo S entre 81% y 90% con baja EP entre 38% y 61% (11, 37, 38). La relación de CK mostró aún menor utilidad para la caracterización de DP (S: 57% y EP: 69%). Algunos autores relatan S del 99% con EP del 67% para la concentración de CK (7 UI/L) en LP y S 82% y EP de 86% para la relación LP/S > 0.4 (37). Los valores de GLU < 60 mg/dl, aceptados para la diferenciación de DP, en este trabajo no mostraron ninguna utilidad, a diferencia de lo relatado en la literatura (2,39).

Los cocientes de ALT, AST y FAL (>0.5), no contribuyeron en la diferenciación del DP.

Con respecto a los parámetros bioquímicos utilizados en el LA para la diferenciación entre exudados y trasudados, la relación de AST > 0.5, mostró mayor utilidad en la diferenciación del DA, S: 80% y EP: 85%, a este respecto no existen referencias en la literatura. El incremento observado de AST en los DA de causa exudado podría atribuirse a que estos procesos se relacionan con una elevación en el número de células, junto con una mayor destrucción celular lo que traería aparejado la liberación de esta enzima de ubicación intracelular. Otro parámetro que mostró utilidad en la diferenciación de la causa del DA fue la relación LA/S de LDH > 0,6, con una S y EP de 78 y 90%. Las relaciones de PT (>0.5) y COL (>0.4), mostraron menor utilidad que la relación de AST para dicha diferenciación, superando levemente la LDH en la detección del DA de causa E (S: 72 y EP: 85 para PT y S: 70 y EP : 85% para el COL) . Algunos autores han descrito que una relación de PT < 0,5 y un COL < 55 mg/dl fueron capaces de diagnosticar con un 94% de eficiencia los procesos cirróticos diferenciándolos de los malignos e infecciosos (5,40). Asimismo, Boyer y col en 1978 ya habían definido un DA de causa exudado, como aquel que cumplía con al menos dos de los siguientes criterios: relación LA/S de PT \geq 0,5; relación LA/S de LDH \geq 0,6 y LDH en LA \geq 400 UI/l (24). También Rana y col. relataron que niveles de colesterol mayores de 70 mg/dl se relacionaban con las ascitis de origen maligno, con una especificidad del 100% y eficiencia diagnóstica del 94% (41).

La relación de ALT podría resultar también de utilidad en la diferenciación del derrame, aunque la de AST superó a la de ALT (S: 70% y EP: 81%) en la detección del DA de causa E. El gradiente de albúmina (GASA) resultó un buen marcador de hipertensión portal asociado fundamentalmente a procesos cirróticos, al igual que lo describe la literatura, ya que se recomienda como un marcador para diferenciar las ascitis causadas por hipertensión portal de otras causas de ascitis, con eficiencia diagnóstica mayor al 90% (22, 23,40, 42, 43). El valor de BT > 0,5 mg/dl no mostró utilidad en la caracterización del DA a diferencia de lo que describen algunos autores que relatan una sensibilidad y especificidad del 72 y 86 % respectivamente, utilizando una

relación $>0,6$ (44). Los valores de GLU < 60 mg/dl no mostraron ninguna utilidad en la diferenciación del DA, en coincidencia con lo descrito en la literatura (14). Por otra parte, los valores de amilasa (> 100 UI/l) tampoco mostraron utilidad en la diferenciación del DA. Al respecto la literatura refiere que la medida de amilasa en LA es útil para detectar las ascitis de origen pancreático o en raras ocasiones puede elevarse en tumores no pancreáticos (45).

Las infecciones más prevalentes en el DP fueron la neumonía, que en algunos casos se complicó a Shock séptico, seguida de tuberculosis y en menor proporción el empiema, y en el DA la PBE y en menor frecuencia la peritonitis secundaria.

Respecto de los EN, los derrames malignos fueron la mayor causa de DP, seguido de los derrames paraneoplásicos, a diferencia del DA, en donde los derrames paraneoplásicos superaron a los neoplásicos. Efectos locales como obstrucción linfática, atelectasia o sistémicos, como embolia pulmonar, hipoalbuminemia del tumor o complicaciones de la terapia utilizada explican el desarrollo de los derrames paraneoplásicos (46).

Los EI generan liberación de mediadores inflamatorios y los EN además, factores de crecimiento y permeabilidad, como el factor endotelial vascular (VEGF) y el factor de permeabilidad vascular (VPF), que influyen en la agresividad de las neoplasias produciendo daño directo sobre las membranas serosas (47,48,49).

En los EI se produce pasaje de células inflamatorias como leucocitos, macrófagos e hiperplasia de células mesoteliales, y en el caso de tumores invasivos a las serosas se adiciona la presencia de células neoplásicas. Mientras más dañada se encuentren las membranas, habrá mayor pasaje de PT, ALB y mayor recambio celular que generará el aumento en los líquidos serosos de enzimas intracelulares como la LDH, AST, CK y otros analitos como COL, TG.

Tanto en el DP como en el DA el recuento celular fue superior en los EI respecto de los EN probablemente debido al gran pasaje activo de células inflamatorias provenientes del estroma subyacente, a diferencia de los EN en donde la cantidad de células que ingresen a la cavidad dependerá de la exfoliación y de la extensión del tumor en las serosas, como así también de la reactivación del mesotelio.

Las relaciones L/S de ALB, COL y TG en DP y de AST, PT, LDH, COL y el valor de COL $> a 60$ mg/dl en DA detectaron con mayor sensibilidad los EN respecto de los EI, probablemente debido a la mayor destrucción de las membranas serosas en el proceso neoplásico. En particular en el DA la relación de AST, además detectó con mayor sensibilidad los EN probablemente no solo por su localización intracelular, sino también por su ubicación peritoneal. En la literatura, Porcel y col. Reportan que los EN superan el valor de COL $> de 60$ mg/dl con una sensibilidad de 85% en el DP, al igual que lo observado en este trabajo (3). También la literatura cita al COL como un marcador de malignidad en el

DA (41, 50). Por otra parte, la relación de CK en el DP de origen infeccioso fue superior a la de origen neoplásico, lo cual sería conveniente confirmar en otro estudio incrementando el tamaño muestral.

Conclusiones

Se sugiere la utilización de un nuevo punto de corte para el recuento celular de más de 500 células /mm³ para el líquido pleural y de más de 300 células/ mm³ para el líquido ascítico. De los parámetros bioquímicos la relación de LDH mostró la mayor utilidad en la diferenciación del derrame pleural en asociación con las relaciones de ALB, COL, PT y el valor BT.

Mientras que para la diferenciación del derrame ascítico la relación de AST (un parámetro aún no descrito en la literatura) mostró la mayor utilidad en asociación con las relaciones de LDH, PT, COL y ALT.

El recuento celular y diversos parámetros bioquímicos contribuyeron al diagnóstico etiológico del derrame pleural y ascítico ya que el recuento celular fue más elevado en los exudados infecciosos respecto de los exudados neoplásicos. Además las relaciones de ALB, COL, TG y las de AST, PT, LDH, y COL en derrame pleural y ascítico respectivamente detectaron con mayor sensibilidad los exudados neoplásicos.

Nuestro estudio fue realizado de acuerdo a los principios de Declaración de Helsinki para investigación en sujetos humanos (51).

Referencias

1. Ligh RW. Physiology of the pleura space. In: Ligh RW. Pleural diseases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins. 2007: 11-15
2. Ligh RW- Pleural Effusion. N Engl J Med 2002; 346: 1971-7
3. Porcel-Perez J, Vives Soto M, Esquerda Serrano A, Jover Sanz A. Puntos de corte de los parámetros bioquímicos del líquido pleural: su utilidad en el diagnóstico diferencial de 1040 pacientes con derrame pleural. Anales de medicina interna 2004; 2:113-7
4. Perterman TA, Brothers SK. Pleural effusions in congestive heart failure and in pericardial disease. N Engl J Med 1983; 30and patient experience. Chest 1987; 91: 817-22
5. L.J. Burgess. Biochemical analysis of pleural, peritoneal, pericardial effusions. Review. Clinica Chimica Acta 343 (2004) 61-84
6. Seneff MG, Corwin RW, Gold LH, et al. Complications associated with thoracentesis. Chest 1986; 90(1):97 – 100.
7. Sahn SA. Pleural fluid analysis: narrowing the differential diagnosis. Semin Respir .Med 1987; 9:22-9

8. Chandrasekhar AJ, Palatao A, Dubin A, Levine H. Pleural fluid lactic acid dehydrogenase activity and protein content. *Arch Intern Med* 1969; 123:48– 50.
9. Ligth RW, McGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC, pleural effusions: the diagnostic separation of transudates on exudates. *Ann intern Med* 1972; 77:507-13
10. Milevoj Kopcinovic L, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions. *Biochemia Medica* 2014; 24(1):123–37
11. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to differentiate between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604 –9.
12. Ruuyou BA. Care of patients with ascites. *N Enrrl I Med* 1994; 330:337-42
13. McHutchison JG. Differential diagnosis of ascites. *Semin Liver Dis* 1997;17:191 – 202
14. Runyon BA, Hoefs JC. Is the concept of “exudative” ascites useful”? *Hepatology* 1984;4:982.
15. Menzies RI, Alsen H, Fitzgerald JM, Mohapeloa RG. Tuberculous peritonitis in Lesotho. *Tubercle* 1986; 67:47–54.
16. Caldwell SH, Battle EH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff’s diseases of the liver*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1999. p. 503–44
17. LeBlanc K, Arnold RM. Evaluation of malignant ascites. 2010; 13: 1027
18. Rovelstad RA, Bartholomew LG, Cain JC, et al. The value of examination of ascitic fluid and blood for lipid and for proteins by electrophoresis. *Gastroenterology* 1958; 34:436– 50.
19. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum- ascites albumin gradient is superior to the exudates-transu- date concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215 – 20
20. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 260– 73.
21. Pare P, Talbot J, Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology* 1983; 85:240-4.
22. Beg M, Husain S, Ahmad N, Akhtar N. Serum/Ascites Albumin Gradient in Differential Diagnosis of Ascites. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*. 2001; 2: 51-54
23. Rector Jr WG, Reynolds TB. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of “transudative” and “exudative” ascites. *Am J Med* 1984; 77:83–5
24. Boyer TD, Kahn AM, Reynolds TB. Diagnostic value of ascitic fluid dehydrogenase, protein and white blood count levels. *Arch Intern Med* 1978; 138:1103-5
25. Rocher A., Blanco A. M., Palaoro L. Utilidad de la técnica de AgNOR en la interpretación de los derrames de cavidades serosas. *Revista Médica de Chile*, 2000 (128), 963-968.
26. Weinstein L, Cibas S., Citopatología de derrames (pleural, pericárdico y ascítico). In: Barbara F. Alkinson-Atlas de diagnóstico citopatológico-segunda edición-Editorial Elsevier. 2004. 105-118
27. Prieto M, Gomez-Lechon MJ; Hoyo M, Castell JV, Carrasco D, Berenguer J. Diagnosis of Malignant Ascites Comparison of Ascitic Fibronectin, Cholesterol, Serum-Ascites Albumin Difference. *Digestive Diseases and Sciences*. 1988; 33, 833-8.
28. Motherby H, Nadjari B, Friegel P, et al. Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 1999; 20:350–7.
29. Rocher AE, Guerra F, Rofrano J. et al. LA. Sensitivity and specificity of cytodiagnosis of body fluids in a laboratory of urgencies. *Biotech Histochem*. 2011; 86 (5):326-32.
30. Porcel J, Vives M, Vicente de Vera M, Cao G, Rubio M, Rivas M. Useful test on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Am Clin. Biochem* 2001; 38(6): 671-5.
31. Romero S, A Candela, C Martín, L Hernández, C Trigo and J Gil. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates *Chest* 1993; 104 (2): 399-404.

32. Ruiz García R, Márquez de Prado Urquía MM, Borque de Larrea L. Separación de trasudados y exudados pleurales mediante la cuantificación de parámetros bioquímicos. *Rev Clin Esp* 2004; 204(10):511-20.
33. Manaswini M, Kumari S, R Nanda, Pattnaik M, Mohapatra P. Pleural fluid mda and serum-effusion albumin gradient in pleural effusion. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2008; 23 (1): 81-84.
34. Roth B, O'Meara T, Cragun W. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98; 546-549.
35. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, et al. Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid. *Chest* 1987; 92(2):296-302.
36. Valdes L, Pose A, Suarez J, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99(5):1097-1102.
37. Muzaffer M.; Ozkan A.; Fusum A.; Omer C.; Necla O; Simon E. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from trasudates Light s criterios, cholesterol, bilirrubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clinica Chimica Acta* 1997; (264) 149-162
38. Meisel S, Shamis A, Thaler M, et al. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990; 98(1):141-4.
39. Sahn S. Pathogenesis: clinical features of diseases associated with a low pleural fluid glucose. In: Chretien J, Bignon J, Hircsha A (eds). *The pleura in Health and disease*. Marcel dekker, New York. 1985; 267 -82
40. Gupta R, Misra SP, Dwivedi V, Misra S, Kumar S, Gupta C. Diagnosing ascites: value of ascitic fluid total protein, albumin, cholesterol, their ratios, serum-ascites albumin and cholesterol gradient. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 295-9.
41. Rana SV, Babu SG, Kocchar R. Usefulness of ascetic fluid cholesterol as a marker for malignant ascites. *Med Sci Monit* 2005; 11: 136-42.
42. Seth AK, Rangarao R, Pakhetra R, Baskaran V, Rana PVS, Rajamanf S. Accuracy of serum - ascites albumin gradient in the a etiological diagnosis of ascites. *MJAFI* 2002; 58: 124-6
43. Akrivadis EA, Kapnias D, Hadjigavriel M, Mitsiou A, Goulis J. Serum/ascites albumin gradient: its value as a rational approach to the differential diagnosis of ascites. *Sacnd J Gastroenterol* 1996; 31: 814-7.
44. Elis A, Meisel S, Tishler T, Kitai Y, Lishner M. Ascitic fluid to serum bilirrubin concentration ratio for the classification of transudates or exudates. *Am J Gastroenterol* 1998; 138: 1103-5
45. Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 172-4.
46. Bielsa L, Panades M, Egido R, Rue M, Salud A, Matias-Guiu X, Rodriguez-Panadero F, Porcel J. Rentabilidad del estudio citológico del líquido pleural en el derrame maligno *An. med. interna* , 2008; 25(4):173-177
47. Michael A. Jantz Veena B. Antony. *Pathophysiology of the Pleura Respiration* 2008;75: 121–133
48. Senger R, Galli J, Dvorak M, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983 (219): 983–985• 11.
49. Garrison N, Vaclin D, Galloway H, Heuser S. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann Surg* 1986 (203): 644–651.
50. Benítez V, Sylvia; López, María Cristina; Ascanio, Belitza; Serfati, Samuel; Quintero, Mario. Colesterol en líquido ascítico: Utilidad en el diagnóstico de las ascitis malignas. *GEN*; 57(4):211-215, oct.-dic. 2003.
51. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310:2191-2194.



El Professional Scientific Exchange Programme (PSEP) de la IFCC otorga un pequeño número de becas todos los años para facilitar el intercambio de jóvenes científicos.



Por: Santiago Fares Taie

Licenciado en Bioquímica,
Facultad de Ciencias Exactas, (UNLP),
Argentina. Becado

El programa se encuentra disponible para jóvenes de países miembros de la IFCC, y las sociedades nacionales pueden postular un candidato a la beca por año.

Objetivos del programa

- Promover la cooperación internacional entre laboratorios.
- Facilitar el intercambio de jóvenes científicos de laboratorio entre sociedades miembros de la IFCC.
- Intercambiar y desarrollar habilidades o información científica de alto nivel.
- Introducir nuevas o mejoradas habilidades científicas en el laboratorio de origen del joven postulante.

El Hiperinsulinismo Congénito (HI) es una enfermedad multigenica caracterizada por la secreción desregulada de insulina, la cual provoca una hipoglucemia moderada o severa en neonatos o niños. HI es un desorden heterogéneo con síntomas inespecíficos: irritabilidad, letargo, convulsiones, hipotermia, coma, daño neurológico irreversible y muerte. Morfológicamente, la lesión pancreática se clasifica en dos formas: difusa o focal. En el HI difuso se ve afectado la totalidad del parénquima pancreático, mientras que en el HI focal solo se encuentra afectada un área delimitada del páncreas. La incidencia en población general es de 1:40,000 nacidos vivos, pero puede alcanzar una incidencia de hasta 1:2,500 en poblaciones de consanguinidad.

Los objetivos del intercambio fueron aprender el diagnóstico genético molecular de HI, estudiar los distintos algoritmos de trabajo, identificar e interpretar mutaciones halladas en los 9 genes que se estudian en CHOP y UPenn (ABCC8, KCNJ11, GCK, GLUD1, HNF1A, HNF4A, UCP2, HADH y MCT1), y confeccionar los respectivos informes.

Asimismo, el objetivo principal de la experiencia fue desarrollar los estudios genéticos para HI en el Centro de Hiperinsulinismo Congénito de CEMIC en Argentina. De esta forma buscamos poder brindar un servicio integral para los niños con sospecha de HI, obtener resultados genéticos en menor tiempo (TAT: Turn Around Time) y a un menor costo, y realizar un análisis profundo de las mutaciones y polimorfismos presentes en nuestra población. Actualmente, las muestras de ADN para el análisis genético de HI se envían al exterior debido a la falta de laboratorios que realicen los estudios en el país y en Latino América.

El estudio genético de la patología ayuda a predecir las distintas formas de HI: focal o difuso, predice la respuesta al tratamiento farmacológico (Diazóxido) y ofrece información valiosa para ofrecer consejo genético de padres y niños. Es importante poder predecir qué niños tendrán HI focal ya que éstos niños se verá beneficiados con el PET-CT (estudio de imágenes), el cual permitirá identificar la ubicación precisa de la lesión para su remoción quirúrgica.

Relato de mi experiencia:

En el año 2015 el PSEP me permitió realizar un intercambio durante 12 semanas en Filadelfia (Estados Unidos) con expertos en Hiperinsulinismo Congénito.

Tuve la oportunidad de visitar los siguientes centros:

- Congenital Hyperinsulinism Center en The Children's Hospital of Philadelphia (CHOP)
- Genetic Diagnostic Laboratory en la University of Pennsylvania (UPenn).



Vista panorámica de UPenn y CHOP

Las técnicas moleculares que utilizamos son las siguientes:

- PCR, Diseño de primers, PCR set up
- qPCR para análisis de Delección/Duplicación
- Secuenciación por Sanger
- Preparación de la "Library" para Ion Torrent
- Cuantificación de DNA con Bioanalyzer
- Secuenciación de Nueva Generación (Ion Torrent)
- Análisis de Mutaciones: Identificación e interpretación
- Predicción del efecto de mutaciones en modelos "in silico"

En el periodo de la visita tuve la oportunidad de participar en otras actividades como: Reuniones Genéticas Semanales donde los profesionales de la salud (Médicos, Genetistas, Laboratoristas, Enfermeras, Asistentes sociales, etc.) se reúnen para analizar el estado de los pacientes en seguimiento tanto internados como ambulatorios; y Rondas Genéticas donde profesionales de los distintos servicios de genética del hospital exponen sus actividades. Asimismo pude observar la realización del estudio de imágenes con el PET-CT, y colaboré en la realización de un trabajo de investiga-

ción con resultados preliminares muy satisfactorios.

Esta fantástica experiencia no hubiera sido posible sin la ayuda de la Dra. Alejandra Arias (Presidente CUBRA) y la Dra. Silvia Quiroga (CEMIC) quienes me apoyaron y trabajaron para conseguir la beca IFCC PSEP.

También aprovecho para agradecer al Dr. Charles Stanley (CHOP), a la Prof. Arupa Ganguly (UPenn) y a todos los profesionales que trabajan con ellos por aceptarme en sus laboratorios y compartir sus experiencias y conocimiento. Gracias a ellos la estadía en Filadelfia fue muy placentera y divertida, además de generar un ambiente de trabajo muy agradable. Siempre se mostraron atentos y dispuestos a enseñar.

Finalmente agradezco al Dr. Maurizio Ferrari (Presidente IFCC) y a toda la IFCC por su generosidad, por haberme dado la oportunidad de tener una experiencia extraordinaria, y fundamentalmente por posibilitar el desarrollo de los estudios genéticos de Hiperinsulinismo Congénito en Argentina.



Genetic Diagnostic Laboratory - UPenn



Congenital Hyperinsulinism Center Laboratory - CHOP



Entrevista realizada por:

Radio El Microscopio

Entrevistado:

Inhibidores de Zonulina para evitar Enfermedades Autoinmunes - PARTE 2



Dr. Alessio Fasano
*Director del Centro de Investigación en
Enfermedad Celíaca*

Entrevista al Dr. Alessio Fasano, Director del Centro de Investigación en Enfermedad Celíaca y del Centro de Investigación de Biología de las Mucosas. Es Profesor de Pediatría, Medicina y Fisiología en la Universidad de Maryland, Facultad de Medicina, en la ciudad de Baltimore, estado de Maryland, Estados Unidos.

La Enfermedad Celíaca es una enfermedad autoinmune crónica del intestino delgado provocada por la exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos. En esta definición se involucra a los factores genéticos y al factor ambiental, el gluten quedando afuera un tercer factor, que es la pérdida de la permeabilidad selectiva del intestino. La cual se ha descubierto que tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, junto a su moduladora la Zonulina. En esta entrevista se demuestra como la Zonulina puede ser un nuevo blanco en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

REM: ¿Qué es el Síndrome de Intestino Permeable y qué relación mantiene con los trastornos del gluten? ¿Cuál es el rol de la Zonulina en este Síndrome?

AF: El término "Síndrome de Intestino Permeable" se ha usado por muchísimo tiempo, pero aún hay mucha confusión cuando se habla del tema. El intestino es un tubo muy largo, de unos 10 a 12 metros, en un adulto y tiene en su interior una capa simple de células. Una de las funciones de esta capa de células, además de digerir sustancias, es formar una barrera de protección contra sustancias químicas, toxinas, microorganismos y proveer un buen control, del paso de moléculas del ambiente a nuestro cuerpo.

Cuando las uniones entre las células que controlan el paso de sustancias no funcionan bien, y en lugar de estar cerradas o casi cerradas, como tendrían que estar, permanecen abiertas, hay sustancias que ingresan al organismo y dependiendo de la predisposición genética que se tenga, se podrían desarrollar síntomas.

Por ejemplo, en el espectro de los Trastornos Relacionados con el Gluten sin importar si se habla de Enfermedad Celíaca o Sensibilidad al Gluten o Alergia al Trigo, el gluten entra en el cuerpo. En circunstancias normales estas uniones están cerradas, entonces el gluten no debería entrar. El primer paso para desarrollar cualquiera de estas tres condiciones, es tener un intestino que ha perdido la capacidad de mantener afuera lo que no tiene que ingresar al organismo. Las entradas que están típicamente cerradas, en estos casos, están abiertas por un largo tiempo.

Luego, dependiendo de cómo es el paciente, se puede manifestar una reacción autoinmune y desarrollar Enfermedad Celíaca, una reacción alérgica y desarrollar Alergia al Trigo o, incluso, la tercera reacción que es una reacción inmune que es Sensibilidad al Gluten. Ahora bien, la pregunta es ¿Por qué están abiertas estas entradas? ¿Por qué este intestino es permeable? ¿Por qué se desarrolla el Síndrome de Intestino Permeable? Aquí hay más preguntas que respuestas. Lo único que sabemos es que estas entradas están controladas por varias moléculas. La Zonulina es una de las que controla la permeabilidad fisiológica, es la molécula en discordia. Todos producimos Zonulina, para funciones muy específicas, por ejemplo, para abrir las uniones entre las células, solo por un período de tiempo muy corto y bajo condiciones controladas. En las personas con estos problemas y, no sólo me refiero a Trastornos Relacionados con el Gluten, en muchas enfermedades autoinmunes se produce demasiada Zonulina en momentos equivocados y, por tanto, las consecuencias surgen de una pérdida de la barrera intestinal, permitiendo que moléculas, como el gluten, entren en el intestino y causen problemas, si es que se presenta predisposición genética.

REM: ¿Qué rol tienen los inhibidores de Zonulina en la prevención de las asociaciones de otras enfermedades autoinmunes?

AF: Por lo que entendemos, la Zonulina está involucrada en muchas enfermedades autoinmunes. Está involucrada con la Enfermedad Celíaca, con la Diabetes Tipo 1 y hay evidencia de que está involucrada con la Esclerosis Múltiple, para nombrar algunas. Y, nuevamente, el concepto de autoinmunidad, una respuesta inapropiada del sistema inmune a una molécula del ambiente (generalmente proteínas). Sabemos que para la Enfermedad Celíaca, esta molécula es el gluten, pero no sabemos de qué moléculas estamos hablando para la Diabetes o Esclerosis Múltiple. Pero, otros hechos muestran que si una persona no tiene daño en la barrera intestinal que permita la entrada de moléculas, el sistema inmune no puede responder a este enemigo porque no lo ve. Entonces, la Zonulina cumple un rol en la primera etapa de estas enfermedades autoinmunes. Tenemos mucha evidencia en modelos de animales y tenemos evidencia clínica, ya que estamos realizando ensayos clínicos en las que usamos Inhibidores de Zonulina para prevenir autoinmunidad en los casos de Enfermedad Celíaca. En otras palabras, el paradigma del porque desarrollamos enfermedades autoinmunes está cambiando porque junto a los dos ingredientes: los genes, y las características del ambiente (disparador) hay un tercer ingrediente en la ecuación que es la pérdida de la barrera intestinal. Para entender la autoinmunidad se debe saber si los tres son necesarios, si es por dos de los tres o por uno de los tres, o ninguno. Por supuesto no podemos sacar el componente genético, porque no es posible y, quizás, inapropiado. Tampoco, podemos sacar las características del ambiente. Esto sólo se puede hacer con la Enfermedad Celíaca, ya que sólo en ella reconocemos al gluten como la causa ambiental. La cuestión es si podemos eliminar a la barrera intestinal de la ecuación, y esto es lo que se intenta

hacer con los Inhibidores de Zonulina. Hasta ahora, el panorama parece prometedor. Si se bloquea el mal funcionamiento de la barrera intestinal, parece que se pueden evitar las enfermedades autoinmunes.

REM: ¿Es la monoreactividad a la gliadina un punto de partida para condiciones premalignas como Gammapatía Monoclonal o MGUS de Mieloma Múltiple?

AF: Cuando se habla de una situación maligna o premaligna, según lo que entendemos, es un *continuum*. Se parte de un intestino sano a un intestino severamente afectado, a un intestino inflamado crónicamente, pre-cáncer y eventualmente en cáncer. Para la Enfermedad Celíaca, si no se ha tratado un caso de Celiacía por mucho tiempo, se podría eventualmente desarrollar un linfoma intestinal. Si se manifiestan células inmunes monoclonales que son instigadas por el gluten, se pueden desarrollar complicaciones severas como cáncer intestinal.

Si se piensa que el sistema inmune (como soldados), donde los diferentes subgrupos de soldados son los distintos tipos de células inmunes, por ejemplo: la marina, la armada, la fuerza aérea, prefectura y otros. Cuando sólo tenemos soldados de un tipo, lo llamamos monoclonalidad, porque son todos iguales, es un mal indicador de pre-cáncer. A veces, esto sucede porque el instigador, en este caso el gluten, en un determinado contexto genético ha expuesto al individuo a este tipo de respuesta inmune que está fuera de control, donde las células inmunes se empiezan a reproducir muy rápido. Es totalmente distinta a la situación que se da en una inflamación, donde el enemigo es una infección, entonces las células inmunes se expanden, porque se necesita más cantidad de soldados, pero cuando la infección desaparece, el número de células se reduce nuevamente.

Sin embargo, en nuestros casos de estudio, las células se expanden automáticamente, aunque no lo tengan que hacer, y no paran. Y, así se desarrollan las complicaciones. El gluten es considerado, al menos para esta situación, en la Enfermedad Celíaca, como el instigador de este tipo de evolución. Y no deberíamos sorprendernos si hay otras condiciones fuera de lo que conocemos de la Enfermedad Celíaca que lleven a este tipo de resultados que estén relacionados con el gluten.

REM: ¿Cuál es la importancia de la colaboración internacional en lo que se relaciona con la investigación de los Trastornos Relacionados con el Gluten y el desarrollo de los descubrimientos basados en los trabajos con colegas en todo el mundo?

AF: Eso es absolutamente fundamental. No es posible desarrollar un avance significativo, en lo que entendemos por Trastornos Relacionados con el Gluten y, consecuentemente, encontrar soluciones al problema si no trabajamos de manera colaborativa. Primero porque para estas enfermedades complejas se necesitan muchos datos.

Segundo, porque puede haber diferencias regionales en términos de características de la población y tercero porque vivimos en un mundo globalizado. No tenemos excusas para no participar en estudios colaborativos, porque no hay más barreras, en cuanto al tiempo, espacio, comunicación, no hay trabas como las había diez años atrás. Cuando presidí la Conferencia de Consenso en Londres invité a profesionales de todo el mundo y, luego, empezamos a realizar ensayos clínicos multicéntricos para identificar biomarcadores para la Sensibilidad al Gluten y uno de los centros fue Buenos Aires. No puede ser de otro modo.

REM: En su página web existe un programa muy interesante que involucra a pacientes y las actividades sociales. Consideramos que esto es muy importante para alentar a los colegas a hacer estos programas en la comunidad para mejorar la calidad de vida.

AF: Si visitan el sitio web de Celiac Disease Foundation (www.celiac.org), verán que hay trabajos para mejorar la calidad de vida de los pacientes y las familias. Ese es nuestro rol y siempre lo será. Nuestras investigaciones sobre la Enfermedad Celíaca en los Estados Unidos han llevado a desarrollar mejores herramientas para el diagnóstico, investigar la Zonulina y realizar pruebas clínicas para tratamientos alternativos de dietas libres de gluten. Son medios, pero el objetivo principal es la calidad de vida. Desde el comienzo, siempre tuvimos esto presente. Y desde la creación en el año 1996 creemos que esto es muy importante y, de hecho, cuando empecé este proyecto en Maryland la situación era muy desesperante para la comunidad celíaca. No había conocimiento experto sobre la Enfermedad Celíaca, no había laboratorios que monitoreen la enfermedad, no había una industria a cargo de alimentos libres de gluten con quien hablar, los pacientes tenían que cocinar y se comprometían a hacerlo lo mejor que podían. Para nosotros, era obvio que la ciencia era importante e, incluso, sabíamos que había que aumentar la conciencia sobre la enfermedad para que los profesionales de la salud entendieran la Enfermedad Celíaca de manera adecuada y la pudieran diagnosticar, para que los nutricionistas se prepararan para trabajar con dietas libres de gluten, para que el gobierno y los legisladores entendieran que este es un problema de salud serio, porque afecta a mucha gente. Consideremos que esta enfermedad compromete al 1% de la población y está en todos lados, como en Argentina. Imaginemos el desastre que sería si un 95% de las personas con Diabetes no estuviesen diagnosticadas. Imaginemos el costo para el sistema de salud si un 95% de las personas con Esclerosis Múltiple no estuviesen diagnosticadas. Imaginemos sólo eso. Porque diagnosticamos un 100% de personas con Esclerosis Múltiple, un 100% con personas con Diabetes, un 100% de personas con Artritis Reumatoidea, pero solo un 5% de personas con Enfermedad Celíaca. Y eso le cuesta a la sociedad y al individuo una gran cantidad de dinero, una disminución de calidad de vida y de personas que puedan trabajar, entre otras. Esa creo que es la realidad de la Enfermedad Celíaca. Imaginemos cuál sería el impacto de un diagnóstico retrasado en unos 6, 7 o 10 años, entre el comienzo de los síntomas y el tiempo en el que se

diagnostica otra enfermedad autoinmune. Y eso es lo que sucede con la Enfermedad Celíaca. Creo que los aspectos sociales, los aspectos de los sistemas de salud son unas de las consideraciones más importantes para la Enfermedad Celíaca. Sin ningún lugar a duda.

Lea la primera parte de la nota al Dr. Alessio Fasano en:
www.infobioquimica.org.

La entrevista con el Dr. Alessio Fasano (Estados Unidos), Director del Centro de Investigación en Enfermedad Celíaca, fue emitida el Miércoles 22 de Agosto de 2012, en la Emisión 2 de la Radio El Microscopio a través del portal:
www.infobioquimica.org.

El Microscopio es un programa de radio que se transmite a través de Internet, organizado por el Grupo de Trabajo de Traducciones y Nomenclatura Iberoamericana y el Comité de Medicina de Laboratorio Basada en la Evidencia de la IFCC.

Se difunden temas de interés científicos, estratégicos y de actualidad, y así disponer de un espacio para informarnos y conocernos, debatir nuestros problemas y encontrar soluciones.

El programa, de una hora de duración, se emite todos los miércoles a partir de las 13:00 hs., hora de Argentina (GMT - 03).

Puede ser escuchado en cualquier momento.

Comité de Redacción:



María de Carmen Pasquel Carrera
Ecuador



Enrique Abraham
Cuba



Antonio Antúnez de Mayolo
Perú



Eduardo Aranda
Chile



Lorena Michele Brennan Bourdon
México



Rafael Calafell
España



Patrocinio Chueca
España



Hernán Fares Taie
Argentina



Xavier Fuentes Arderiu
España



Elizabeth Guillén
Paraguay



Alvaro Justiniano Grosz
Bolivia



María Esther Lasta
Argentina



Gabriel De Souza Lima-Oliveira
Brasil



Ana Leticia Maselli
Guatemala



Miguelina Rosario
República Dominicana



Beatriz Varela
Uruguay