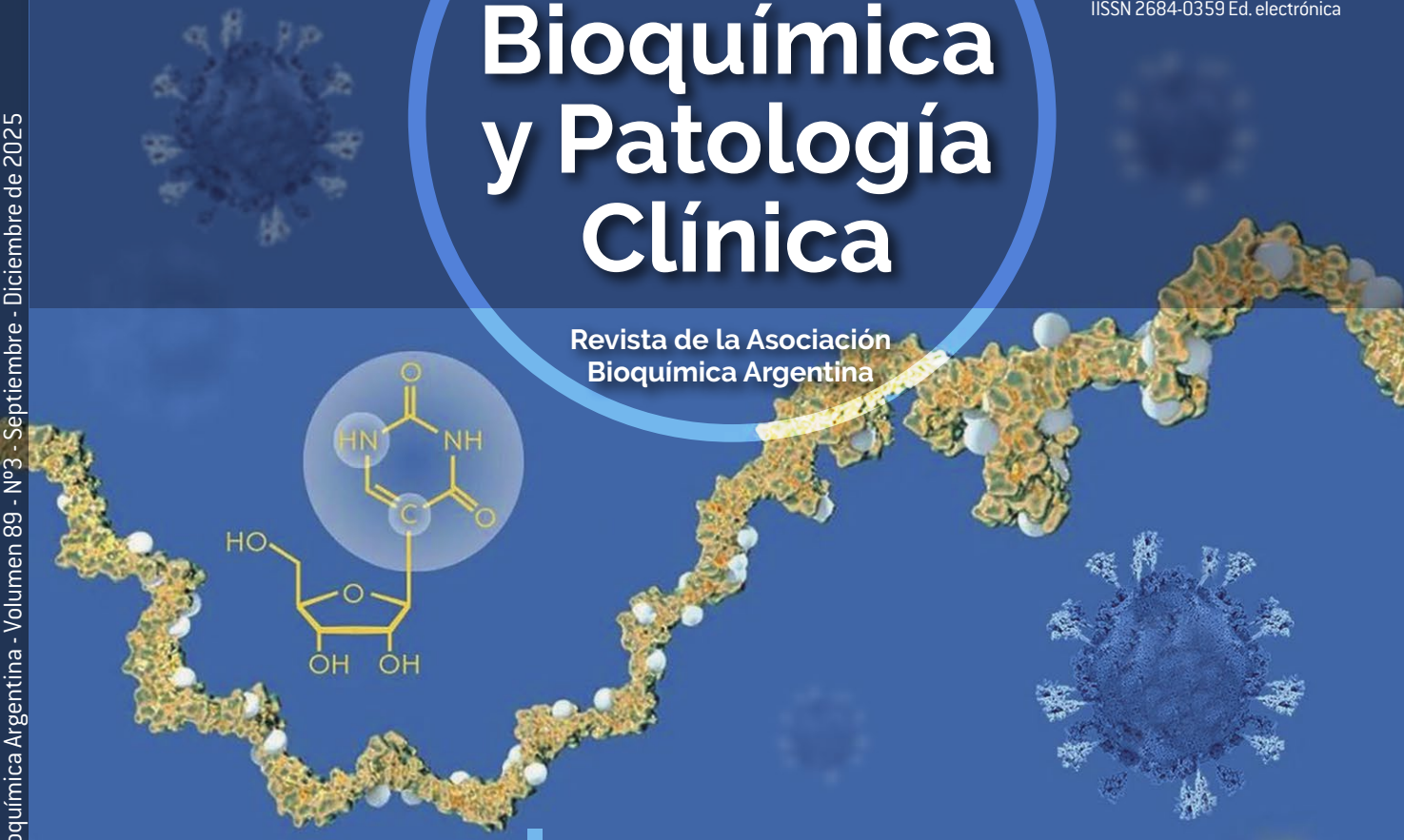
ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA

BYPC

Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina

Vol. 89 - Nº3
Sep.- Dic. de 2025
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
IISSN 2684-0359 Ed. electrónica



Victor Ambros y Gary Ruvkun.
En 2024, ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de los microARN revolucionando nuestra comprensión de la biología celular, abriendo nuevas vías para investigar enfermedades como el cáncer y los trastornos genéticos. Debido a su capacidad para regular una amplia gama de genes, los microARN se han convertido en un área de interés significativo en la investigación biomédica.

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina - Volumen 89 - Nº3 - Septiembre - Diciembre de 2025
ByPC Bioquímica y Patología Clínica

ByPC
Bioquímica y Patología Clínica
Revista de la Asociación Bioquímica Argentina

Vol. 89 - Nº3
Sep. - Dic. de 2025
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
IISSN 2684-0359 Ed. electrónica

SUMARIO

EDITORIAL

Pág. 12 **Residencias bioquímicas: herramienta fundamental de la formación profesional.**
Biochemical residencies: a fundamental tool for professional training.
Bioq. Alejandra Svartz - Bioq. Jaime Kovensky

ARTÍCULOS ORIGINALES

Pág. 14 **Evaluación de indicadores analíticos en la etapa de posimplementación de un sistema de gestión de calidad en el Área de Química Clínica de un laboratorio de análisis clínicos.**
Evaluation of analytical indicators after implementation of a quality management system in the clinical chemistry area of a clinical analysis laboratory.
Colazo, María Laura; De Elias, Rafael; Kiener, Oscar; Kiener, Andrea Gisela; De Elias Boque, Rafael; Boban, María Jose.

Pág. 19 **Utilidad del valor de referencia de cambio en la definición del intervalo mínimo de repetición entre pruebas.**
Utility of the reference change value in defining the minimum interval between tests.
Towstyka, Nadia; Gnarini, María Laura; Erramoundeguy, Mónica; García, Camila; Bagdonas, Mayra; Minetti, Julieta; Brethauer, Alejandra; Palanek, María Laura; Morvillo, Natalia.

Pág. 24 **Incidencia de los agentes virales en líquido cefalorraquídeo. Experiencia de un año.**
Incidence of viral agents in cerebrospinal liquid. One-year experience.
Hasta, Nicolás Agustín; Avellaneda, Micaela.

Pág. 29 **Distribución de genotipos de virus de papiloma humano en muestras citológicas: seguimiento de 10 años en la ciudad de Mar del Plata, Argentina.**
Distribution of human papillomavirus genotypes in cytological samples: 10-year follow-up in the city of Mar del Plata, Argentina.
Guerra, Fernando; Di Gerónimo, Vanesa; Giustina, Silvina; Almirón, Valentina; Rocher, Adriana; Palaoro, Luis; Mendeluk, Gabriela; Quintana Silvina.

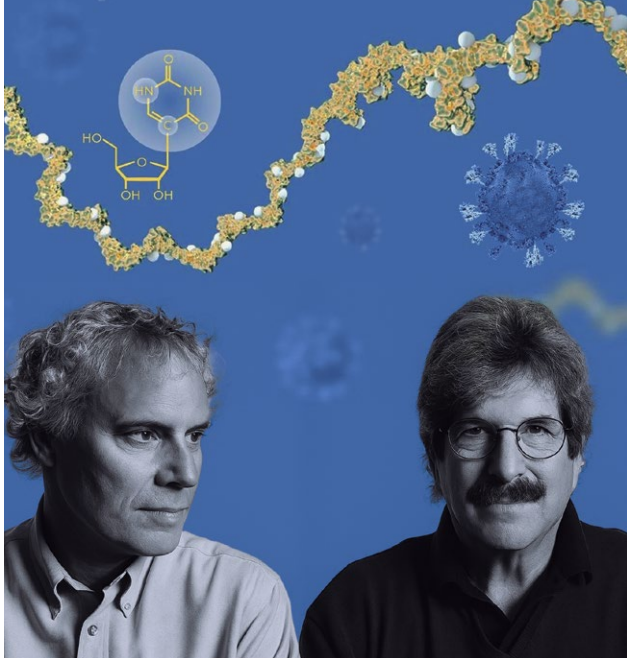
Pág. 36 **Análisis microbiológico de las muestras respiratorias de pacientes en asistencia ventilatoria mecánica en una unidad de cuidados intensivos: comparación de dos períodos.**
Microbiological analysis of respiratory samples from patients on mechanical ventilatory assistance in an intensive care unit: comparison of two periods.
Goldsworthy, Silvia Elizabet; Gonzalez, Magdalena María; Macchi Tamargo, Agustina Yael; Pérez Catalán, Sebastián; Salas Escalante, Rudy Adhemar; Bastanza, Anabela Mailén; Valdi, Mercedes Elba; Pinheiro, Melina Yanel; Pérez, Marcela; Togneri, Ana María.

Pág. 42 **Togneri y col. Portación rectal de bacilos productores de carbapenemasas, en la unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital del conurbano bonaerense. Análisis del impacto de las medidas de control de infecciones mediante un estudio de cohorte.**
Rectal carrying of carbapenemase-producing bacilli in the adult intensive care unit of a hospital in suburban Buenos Aires, Argentina. Analysis of the impact of infection control measures through a cohort study.
Togneri, Ana María; Pérez, Marcela Patricia; Pérez Catalán, Sebastián; Bastanza, Anabela Mailen; Re, Wanda Carla Daniela; Gañete, Marcelo Alejandro; Salas Escalante, Rudy Adhemar; Sztokhamer, Daniel Gustavo; Sampere, Cecilia Liliana; Sablich, Juan Ignacio; Aguirre Herguero, Bernardo Nicolas; Aguirre Zuñiga, Silvia Vanessa; Sanabria, Julieta; Pirrone, Claudia Mabel ; Corral, Pablo Rodrigo Jorge ; Vindigni, Luis.

Pág. 46 **Epidemiología molecular del virus del papiloma humano en el tamizaje del cáncer cervicouterino en Córdoba, Argentina.**
Human Papillomavirus Molecular Epidemiology in Cervical Cancer Screening in Córdoba, Argentina.
Cippitelli, Franco; Rivarola, María Elisa; Sicilia, Paola; Cuba, Facundo; Poklépovich, Tomás; Barbás, María Gabriela; Castro, Gonzalo Manuel; Kademian, Silvia María Eugenia.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Pág. 52 **Hipergammaglobulinemia: su relación con distintos estados clínico-patológicos y el rol del laboratorio**
Hypergammaglobulinemia: its relationship with different clinical-pathological states and the role of the laboratory.
Castellano, Lucia.



TAPA

Victor Ambros y Gary Ruvkun *Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2024 por su descubrimiento de los microARN*

En 2024, Victor Ambros y Gary Ruvkun ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de los microARN y su papel en la regulación genética.

Victor Ambros nació en 1953. Se doctoró en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), fue Investigador Principal en la Universidad de Harvard y ahora es catedrático en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts.

Gary Ruvkun nació en 1952. Se doctoró en la Universidad de Harvard y actualmente es catedrático de Genética en la Facultad de Medicina de esa universidad.

En trabajos pioneros, se descubrió que la información genética pasa del ADN al ARN mensajero (ARNm) mediante un proceso denominado *transcripción* y, de ahí, a la maquinaria celular de producción de proteínas.

En la década de 1960, se demostró que unas proteínas especializadas, conocidas como *factores de transcripción*, pueden unirse a regiones específicas del ADN y controlar el flujo de información genética determinando qué ARNm se produce.

Durante mucho tiempo, se creyó que se habían resuelto los principios fundamentales de la regulación génica. Sin embargo, Ambros y Ruvkun publicaron en 1993 dos artículos en la revista *Cell* que describieron un nuevo nivel de regulación génica, que, tal como se demostró posteriormente, resultó ser muy significativo y conservado a lo largo de la evolución.

Ambros y Ruvkun estudiaron un gusano de 1 milímetro de longitud, *C. elegans*, que posee muchos tipos celulares especializados como células nerviosas y musculares, que también se encuentran en animales más grandes y complejos, lo que lo convierte en un modelo útil para investigar cómo se desarrollan y maduran los tejidos en organismos pluricelulares.

Ambos científicos se interesaron por los genes que controlan el momento de activación de los distintos programas genéticos garantizando que los diversos tipos celulares se desarrollen en el momento adecuado.

Ambos investigadores estaban indagando cómo es el desarrollo del gusano *C. elegans* hasta llegar a un estadio de adulto pasando por varios estadios larvales previamente. En estos estudios, identificaron mutaciones que afectaban a genes que tenían comprometido justamente el pasaje de un estadio larval a otro. Y lo que descubrieron es que el gen lin-4 producía una molécula de ARN inusualmente corta que carecía de código para la producción de proteínas. Habían descubierto el microARN y lo que hacía en este caso: desactivar la expresión del gen lin-14. De la información del gen lin-14, se generaba un ARN mensajero para traducirse en proteína en el citoplasma de la célula, pero, antes, el microARN se pegaba a ese ARN mensajero del gen lin14 e impedía la producción de la proteína, es decir, inhibía la expresión de ese gen.

De este modo, los galardonados con el Nobel de Medicina 2024 habían descubierto un nuevo principio de regulación génica mediado por un tipo de ARN desconocido hasta entonces: el microARN. Este hallazgo ocurrió a principios de los 90 y fue publicado en revistas de alto impacto, pero se pensó que era una excentricidad evolutiva del gusano, y entonces no pasó a mayores. El cambio se dio cuando, años más tarde, Ruvkun identificó otro de estos microARN y encontró que no solamente estaba en el gusano *C. elegans,* sino que también estaba conservado en los mamíferos, incluyéndonos a los humanos. Hoy se sabe que hay más de mil genes de microARN diferentes en los seres humanos y que la regulación génica por microARN es universal entre los organismos pluricelulares.

También se identificaron microARN en el reino vegetal. "El control del tamaño de la planta, la biomasa, el tamaño de las hojas, el tamaño de las semillas está controlado por microARN. También controlan las células madre de las plantas y cómo se establecen los distintos programas para dar lugar a las distintas células vegetales. Su estudio es clave en proyectos de investigación dirigidos a aumentar el rendimiento de la producción del campo."

El descubrimiento de los microARN hecho por Victor Ambros y Gary Ruvkun ha revolucionado nuestra comprensión de la biología celular y ha abierto nuevas vías para investigar enfermedades como el cáncer y los trastornos genéticos. Debido a su capacidad para regular una amplia gama de genes, los microARN se han convertido en un área de interés significativo en la investigación biomédica.

Venezuela 1823 - Piso 3 - CP (1096)
Buenos Aires - Argentina
Tel/ fax: 4384-7415 / Tel: 4381-2907
e-mail: info@aba-online.org.ar
revista@aba-online.org.ar
www.aba-online.org.ar
REGISTRO NACIONAL DE DERECHOS DE AUTOR Nº 034772
Publicación cuatrimestral

ByPC
Bioquímica y Patología Clínica
Revista de la Asociación Bioquímica Argentina

Vol. 89 - Nº3
Sep. - Dic. de 2025
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
IISSN 2684-0359 Ed. electrónica

COMISIÓN DE LA REVISTA

DIRECTOR

Dr. Fernando D. Brites

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

SECRETARIA CIENTÍFICA

Dra. Fabrina Capecce

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

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Orlando Gabriel Carballo

- Laboratorio Rossi.
  Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- Universidades del Hospital Italiano de Buenos Aires.
  Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Isabel Desimone

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

Dr. Jaime Kovensky

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

Dr. Julián Verona

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

CORRECCIÓN DE ESTILO

Lic. Débora Schmer Miranda (Español)
Lic. María Victoria González Eusevi (Inglés)

SECRETARIOS ADMINISTRATIVOS

Sr. Gastón Goldberg
Sr. Jorge Signorelli

ASESORES*

*Las personas integrantes de este cuerpo no forman parte del Comité Editor y por lo tanto no participan en las decisiones editoriales respecto a la aceptación o rechazo de publicación de artículos presentados a la revista. No obstante, eventualmente son consultados por los editores respecto a temas específicos de su campo disciplinar de conocimiento.

Aresio Plaza Lopez. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.
Carlos Alberto von Mühlen. Hospital Molinos de Viento, Porto Alegre, Brasil.
Carlos Calvo Monfil. Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
Dora Ruchanzky. Universidad de la República del Uruguay, Uruguay.
Fernando Antúnez. Hospital Maciel, Administración de Servicios de Salud del Estado, Montevideo, Uruguay.
Ignacio García de la Torre. Hospital General de Occidente y Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.
Luis García de Guadiana Romualdo. Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España.
María Montserrat Blanes González. Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.
Pablo Daniel Lapunzina Badi. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.
Adriana Factorovich. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Alejandra Scaziotta. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Alejandra Ginaca. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Alberto Lazarowski. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Alberto Villagra. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Alicia Arechabala. Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Alicia Blanco. Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Angela Famiglieti. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Belén Bouzas. Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Carlos Vay. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Cesar Collino. Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba. Argentina.
Claudia Ayuso. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Claudia Menghi. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Daniel Bustos. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Eduardo Mormandi. Hospital Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Fernando Goldbaum. Instituto Leloir, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Gabriel Migliarino. Universidad de Morón, Morón, Argentina.
Gabriela Mendeluk. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Gabriela Santiso. Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Gloria Cerrone. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Graciela Ponce. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.
Graciela Ramos. Hospital Carlos G Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Jorge Quarleri. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.
José Margariños. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Laura Boero. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Leticia Madalena. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Luis Cuniberti. Universidad Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Maria José Rial. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
María Laura D´ Ambrosio. Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús, Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Marta Martinuzzi. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Nestor Litwin. Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.
Nilda Fink. Fundación Bioquímica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Nora Slobodianik. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Patricia Otero. Hospital Carlos Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Patricia Sorroche. Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Sara Kauffman. Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Silvia González. Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Stella Carchio. Hospital Prof. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Viviana Osta. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Venezuela 1823 - Piso 3 - CP (1096)
Buenos Aires - Argentina
Tel/ fax: 4384-7415 / Tel: 4381-2907
e-mail: info@aba-online.org.ar
revista@aba-online.org.ar
www.aba-online.org.ar
REGISTRO NACIONAL DE DERECHOS DE AUTOR Nº 034772
Publicación cuatrimestral

BYPC
Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina

Vol. 89 - Nº3
Sep. - Dic. de 2025
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
IISSN 2684-0359 Ed. electrónica

ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA
Fundada el 3 de septiembre de 1934

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE
Dra. Patricia Otero

VICEPRESIDENTE
Dra. Silvia B. González

SECRETARIO
Dr. Alberto Villagra

TESORERA
Dra. Isabel Desimone

VOCALES
1º Vocal Titular
Dra. Viviana Osta

2º Vocal Titular
Dr. Eduardo Mormandi

3º Vocal Titular
Dra. María Rugiero

1º Vocal Suplente
Dra. María José Rial

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

3º Vocal Suplente
Dra. Alejandra Svartz

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titular 1ª
Dra. Silvia Morilla

Titular 2º
Dra. Estella Meyer

Titular 3ª
Dra. Rocío Romero

1º Vocal Suplente
Dra. Florencia Minotti

2º Vocal Suplente
Dr. Jaime Kovensky

COMISIONES INTERNAS

PRENSA Y DIFUSIÓN
Presidente: **Dra. Rocío Romero**
Secretaria: **Dra. Florencia Minotti**
Vocales: **Dr. Eduardo Mormandi**
Dra Fabrina Capecce
Dra. Nuria B. Cañellas

CERTIFICACIÓN
Presidente: **Dr. Alberto Villagra**
Secretaria: **Dra. Alejandra Svartz**
Vocal: **Dra. María José Rial**

COMISIÓN CULTURA
Presidente: **Dra. Silvia Morilla**
Secretario: **Dr. Alberto Villagra**

CURSOS
Presidente: **Dra. Silvia González**
Secretaria: **Dra. M. Soledad Caldirola**
Vocales: **Dra. María José Rial**
Dra. M. de la Paz Domínguez
Dra. Alejandra Svartz
Dra. Rocío Romero
Dra. Laura Colitto

COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR
Dr. Gloria Alvarez
Dra. Liliana Arias
Dra. Alicia Blanco
Dr. Orlando Gabriel Carballo
Dra. Silvia González
Dr. César Colino
Dr. Eduardo Mormandi
Dra. María José Rial
Dra. Sandra Rozental
Dra. Gabriela Santiso
Dra. Nora Slobodianik

PREMIOS Y DISTINCIONES
Dra. Alicia Blanco
Dr. Fernando Brites
Dra. Nilda Fink
Dr. Néstor Litwin
Dr. Miguel Angel De Cristófano

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Instrucciones para los autores

Los trabajos enviados a la Revista ByPC deben ser originales y no deben haber sido publicados o estar postulados simultáneamente en otras revistas u órgano de difusión científica nacional o extranjero, tanto en forma impresa como electrónica.

Para la preparación de manuscritos, se siguen los requerimientos de las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas (ICMJE, según su sigla en inglés) disponible en http://www.icmje.org/icmjerecommendations.pdf . Asimismo, se recomienda consultar las guías para publicación de distintos tipos de trabajos en:
http:/www.espanol.equator-network.org.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista ByPC:
http://www.revistabypc.org.ar/

Cualquier duda podrá despejarse ingresando al instructivo o solicitar asistencia a revistabypc.aba@gmail.com

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor en artículos a publicar en la revista, se debe obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

1. Requisitos para el envío de manuscritos

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

2. Carta al Director

Carta dirigida al Director de la Revista en la cual se solicita la publicación del artículo. Debe contener el título del trabajo, categoría a la cual pertenece (ver ítem 3), nombre y apellido de todos los autores, número de ORCID, dirección, teléfonos y dirección de e-mail del autor de contacto, una dirección de e-mail alternativa, una frase con valor de declaración jurada en la que se manifieste que el artículo cumple con todos los requisitos de publicación en ByPC, y que la última versión del manuscrito ha sido leída y aprobada por todos los autores.

3. Secciones de la revista

Secciones	Extensión máxima palabras	Resumen extensión palabras	Referencias bibliográficas máx.	N° máx. tablas y figuras	N° máx. fotos
Artículo original	2500	250	40	6	2
Comunicación breve y Casos clínicos	1400	150	15	4	-
Actualización o Revisión*, o Artículos especiales	2000 4000	150	20 40		
Comentarios	1300	-	10		
Consensos y guías*	sin especificar	150			
Cartas al editor*	1500	-	5		
Comentarios a libros	800				

* Revisiones, Cartas al Editor, guías y consensos
Las revisiones, cartas al editor, guías y consensos serán usualmente solicitados por el Comité Editorial de la Revista a autores considerados expertos en el campo, la disciplina o la especialidad en cuestión. Sin embargo, serán consideradas para su publicación las que fueran enviadas espontáneamente. Deberán seguir los lineamientos expuestos para la publicación de artículos originales, con la diferencia de que su texto no necesitará contar con resultados y discusión.

4. Preparación de los manuscritos

4.1. Generalidades:

El archivo deberá ser nombrado solamente con el apellido del primer autor y la leyenda "y col." si correspondiese (Ej.: Pérez y col).

El texto debe estar dividido en secciones con los títulos de Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos extensos pueden requerir subtítulos dentro de algunas secciones (especialmente en las secciones de Resultados y Discusión) para aclarar sus contenidos.

Debe estar escrito en procesador de texto Word, en tamaño de página A4, con márgenes de al menos 25 mm, empleando letra Arial tamaño 12. Usar doble espacio, incluyendo la página del título, resumen, texto, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas individuales y leyendas.

Numerar las páginas consecutivamente empezando con la página del título. Poner el número de la página en la esquina inferior derecha de cada página.

4.2 La primera página debe contener:

a) El título, que debe ser conciso pero informativo.
b) El apellido y luego, separado por coma, los nombres completos de los autores, lo cual debe ir seguido de punto y coma, y los datos del siguiente autor. A continuación del nombre de cada autor, se debe colocar, a modo de superíndice, el número que haga referencia al lugar de trabajo al que pertenece dicho autor; y el número de ORCID. El autor al cual debe ir dirigida la correspondencia debe ser destacado con un asterisco también a modo de superíndice (Ej.: Ramírez, Juan Carlos1*; Benítez, Laura2; Romero, Mario3).

c) Cada lugar de trabajo con el número asignado al autor correspondiente. No se deben emplear abreviaturas. Debe constar primero el nombre del servicio o laboratorio, luego el correspondiente al departamento y por último el de la institución, todo separado por comas y seguido de punto. A continuación, se debe incluir el nombre de la ciudad, la provincia y el país, también separados por comas y con punto final (Ej.: Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina).
d) Nombre completo del autor responsable de recibir la correspondencia, su lugar de trabajo, la dirección postal, y la dirección de e-mail.

4.3 La segunda página debe contener:
a) El resumen en castellano de no más de 250 palabras. Debe estar estructurado de la siguiente manera: introducción, objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir dichos subtítulos de manera explícita. El resumen debe establecer los propósitos del estudio o investigación, procedimientos básicos (selección de los sujetos de estudio o animales de laboratorio; métodos de observación y analíticos), los hallazgos principales y las conclusiones más relevantes. Debería enfatizarse en los aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones. Se recomienda incluir los valores correspondientes a los hallazgos más relevantes acompañados de la forma de expresión de los mismos (Ej.: Media ± D.E.) y el tratamiento estadístico, si correspondiese. En el resumen no se deben utilizar abreviaturas.
b) Palabras clave. Los autores deben colocar, e identificar como tales, tres a diez palabras clave o frases cortas que servirán para la indización cruzada del artículo y deben ser publicadas con el artículo.

4.4 La tercera página debe contener:
a) Título en inglés americano. Debe cumplir los mismos requisitos que el título en castellano.
b) Resumen en inglés americano (Abstract). Debe cumplir los mismos requisitos que el resumen en castellano e incluir los siguientes subtítulos: Introduction, Objectives, Materials and Methods, Results y Conclusions.
c) Palabras clave en inglés americano (Key words). Deben cumplir los mismos requisitos que las palabras clave en castellano.

4.5 Las páginas subsiguientes, comenzando cada sección en página aparte, deben contener:
a) Introducción. En la introducción, se debe expresar el contexto o los antecedentes del estudio (por ejemplo, la naturaleza del problema y su importancia) y enunciar el propósito específico u objetivo de la investigación o la hipótesis que se pone a prueba en el estudio u observación. A menudo, la investigación se centra con más claridad cuando se plantea como pregunta. Tanto los objetivos principales como los secundarios deberán estar claros, y deberá describirse cualquier análisis de subgrupos predefinido. Se deben incluir sólo las referencias que sean estrictamente pertinentes y no añadir datos o conclusiones del trabajo que se presenta.
b) Materiales y Métodos. Debe describir detalladamente los sujetos experimentales (humanos o animales), el equipamiento, los reactivos y los procedimientos utilizados, con la inclusión de las marcas registradas cuando corresponda y referencias al utilizar métodos establecidos.
Indicar las consideraciones éticas que correspondan si han participado en el estudio seres humanos (aprobación por comités de ética y obtención de consentimiento informado). ByPC adhiere a las normas éticas establecidas por el Comité de Ética de las Publicaciones (Committee on Publication Ethics -COPE- https://publicationethics.org/). También, indicar las consideraciones éticas que correspondan si se han utilizado en el estudio animales de experimentación (Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, CICUAL).
Se recomienda dividir la sección Materiales y Métodos mediante el empleo de subtítulos en el caso de ser demasiado extenso. Incluir una sección de "Análisis de datos" en la cual se describan las formas de expresión de los resultados y los métodos estadísticos empleados, si correspondiese. Estos deben ser descriptos con suficiente detalle para permitir que un lector experto con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados que se presentan. Cuando sea posible, cuantificar los hallazgos y presentarlos con los indicadores de medida de error o de incertidumbre adecuados (como los intervalos de confianza).
Evitar basarse únicamente en la comprobación de hipótesis estadísticas, como el uso de valores p, que no dan información sobre la magnitud del efecto. Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos deberán corresponder a manuales o artículos habitualmente citados para tal fin (con los números de página incluidos). Definir también los términos estadísticos, abreviaturas y la mayoría de símbolos. Especificar el software utilizado.
En caso que corresponda, se sugiere incluir una sección de "Cálculo del tamaño muestral".
c) Resultados. Presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica en el texto, tablas e ilustraciones, y destacando en primer lugar los hallazgos más importantes. No repetir en el texto los datos de las tablas o ilustraciones; resaltar o resumir sólo las observaciones más importantes.
Los materiales extra o suplementarios y los detalles técnicos pueden situarse en un anexo donde se puedan consultar para no interrumpir la secuencia del texto.
Cuando los datos se resuman en este apartado, los resultados numéricos no sólo deben presentar los derivados (por ejemplo, porcentajes) sino también los valores absolutos a partir de los cuales se calcularon, y especificar los métodos estadísticos utilizados para analizarlos.
Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo y para evaluar su grado de apoyo. Usar gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas; no duplicar datos en los gráficos y tablas. Evitar usos no técnicos de términos estadísticos, como "azar" (que implica un dispositivo de aleatorización), "normal," "significativo," "correlaciones" y "muestra". Cuando sea científicamente adecuado, incluir análisis en función de variables como edad y sexo.
d) Discusión. Destacar los aspectos más novedosos e impor-

tantes del estudio y las conclusiones que de ellos se deducen, contextualizándolos en el conjunto de las evidencias más accesibles. No repetir en detalle datos u otro material que aparezca en la Introducción o en el apartado Resultados.

En el caso de estudios experimentales, es útil empezar la discusión resumiendo brevemente los principales resultados; a continuación, explorar los posibles mecanismos o explicaciones de dichos hallazgos, comparar y contrastar los resultados con los de otros estudios relevantes, exponer las limitaciones del estudio, y explorar las implicaciones de los resultados para futuras investigaciones y para la práctica clínica.

Relacionar las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando hacer afirmaciones rotundas y sacar conclusiones que no estén debidamente respaldadas por los datos. En particular, evitar afirmaciones sobre los costes y beneficios económicos a menos que el manuscrito incluya datos económicos con sus correspondientes análisis. Evitar afirmaciones o alusiones a aspectos de la investigación que no se hayan llevado a término.

Cabe la posibilidad de establecer nuevas hipótesis cuando tengan base, pero calificándolas claramente como tales.

e) Agradecimientos. Una o más declaraciones deben especificar: a) Las contribuciones que necesitan agradecerse pero que no justifican una autoría, tales como apoyo general por una jefatura de departamento; b) Agradecimientos al apoyo técnico; c) Agradecimiento al apoyo financiero y material, que debe especificar la naturaleza del apoyo; y d) Las relaciones que pueden tener un conflicto de intereses.

Las personas que han contribuido intelectualmente al artículo, pero cuyas contribuciones no justifican una autoría, pueden ser mencionadas y sus funciones o contribuciones pueden ser descriptas - por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica de los propósitos del estudio", "recolección de información" o "participación en el ensayo clínico"; tales personas deben haber dado sus permisos para ser mencionadas. Los autores son responsables de obtener los permisos escritos de las personas a quienes se agradece. La ayuda técnica debe ser agradecida en un párrafo aparte de los agradecimientos de otras contribuciones.

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

5.1 Citas bibliográficas:

Es la presentación textual o resumida, de ideas expresadas por otros autores que sirven de apoyo al investigador, se contraponen a lo que él dice o aportan mayor información sobre un tema determinado. Las citas son un tipo de texto incrustado en otro texto. Las citas en estilo Vancouver por lo general utilizan un sistema de secuencia numérica. Son numeradas consecutivamente en el orden de aparición en el texto. Se identifican con números arábigos entre corchetes, ejemplo [1].

a) Tipo de citas

- Cita directa: La que se transcribe textualmente. Ejemplo: "La cita textual breve, de menos de cinco renglones, se inserta dentro del texto entre comillas, y el número correspondiente se coloca al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación" [3].
- Cita corta: Menos de cinco renglones.
- Cita larga: Más de cinco renglones. Se escribe fuera del texto, dejando doble espacio y sangría, entre comillas y en bastardilla.
- Cita indirecta: Mención de las ideas de un autor con palabras de quien escribe. Se escribe dentro del texto sin comillas, el número de la referencia se escribe inmediatamente después de citar su idea. Ejemplo: La mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín [5].

b) Tipo de cita según redacción

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

5.2 Referencias bibliográficas:

- Conjunto de datos suficientemente detallados que permite identificar un documento. En el caso de que la referencia citada disponga de un identificador de objeto digital (DOI) u otro homologable (ARK, Handle, etc) esta información deberá formar parte de la referencia de acuerdo a las normas de Vancouver. Deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que son mencionadas en el texto. Identificar las referencias en el texto, cuadros y leyendas con números arábigos entre corchetes. Las referencias citadas sólo en los cuadros o en las leyendas de las figuras deben ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida por la primera identificación en el texto del cuadro o figura particular.
- Usar el estilo basado en los formatos utilizados por la US National Library of Medicine (NLM) en el Index Medicus. Los títulos de las revistas deben ser abreviados de acuerdo al estilo que utiliza el Index Medicus. Consultar la lista de revistas indizadas en el Index Medicus, publicado anualmente como una separata por la NLM y como una relación en el volumen del mes de enero del Index Medicus.
- Evitar el uso de los resúmenes como referencias. Las referencias a artículos aceptados pero no publicados deben ser designadas como "en prensa" o "en avance"; los autores deben obtener permiso por escrito para citar tales artículos así como la verificación de que ellos han sido aceptados para publicación. La información de los manuscritos remitidos pero no aceptados debe ser citada en el texto como "observaciones no publicadas" con el consentimiento escrito de los autores.

- No citar una "comunicación personal" a menos que proporcione información esencial no disponible de una fuente pública, en cuyo caso el nombre de la persona y la fecha de la comunicación deben ser citados entre paréntesis en el texto. Para los artículos científicos, los autores deben obtener permiso por escrito y confirmación de exactitud de la fuente de la comunicación personal.
- Las referencias deben ser verificadas por el autor o autores en los documentos originales.
- El estilo de Requisitos Uniformes (de Vancouver) se basa principalmente en el estilo estándar ANSI adaptado por la NLM para su base de datos.

a) Artículos de revistas

- Si una revista lleva paginación continua a través de un volumen (como muchas revistas médicas lo hacen), el mes y el número del volumen deben ser omitidos: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124: 980-3.
- Más de seis autores:
  Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br j Cancer 1996; 73: 1006-12.
- La organización como autor:
  The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:2824.
- Sin autor mencionado:
  Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med J 1994; 84: 14.
- Artículo no escrito en inglés:
  Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral inftapatellar seneruptur hos tidligere frisk kv-vinne. Tdsskr Nor Laegeforen 1996; 116: 412.
- Volumen con suplemento:
  Shen M Zhang QF. Risk assessement of nikel carcinogenicity and occupational lung cancer Environ Health Perspect 1994; 102 Suppl 1: 275-82.
- Número con suplemento:
  Paybe DK, Sullivan ME, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23 (1 Suppl 2. 89-97).
- Volumen con parte:
  Ozben T, Nacirarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995; 32 (Pt 3): 303-6.
- Número con parte
  People GH, Mills SM. One Hundred consecutive cases offlap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J 1994,107 (986 PH): 377-8.
- Número sin volumen
  Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110-4.
- Sin número, ni volumen:
  Browell DA, Lennard TW. Inmunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993; 325-33.
- Compaginación en números romanos:
  Fisher GA, Sikie BI. Drug in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr 9(2): xi xii.
- Tipo de artículo indizado tal como es requerido:
  Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. Lancet 1996; 347 1337.
  Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [resumen] Kidney Int 1992; 42: 1285.
- Artículo conteniendo una retractación:
  Garcy CE, Schwarzman AL, Rise ML. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction de Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML. In: Nat Genet 1994; 6.: 426-31]. Nat Genet 1995,11: 104.
- Artículo retractado:
  Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBPgene expresion during mouse development [retractado en Invest Ophthalmo Vis Sci 1994; 35: 31271. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 1083-8.
- Artículo con errata publicada:
  Hamlim JA, Kahn AM. Herniorraphy in symptomatic patients following inguinal hernia repair [publicado con errata en West J Med 1995; 162.2781]. West J Med 1995; 162 28-31.

b) Libros y otras monografías

- Autor (o autores) personal:
  Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.
- El editor(es), compilador(es) como autor:
  Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York; Churchill Linvingstone; 1996.
- Una organización como autor y editor:
  Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medical program. Washington (DC): The Institute; 1992).
- Un capítulo en un libro: Phillips SJ, Whisnant JP Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Kaven Press; 1995. p. 465-78.
- Libro de congreso:
  Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings ofthe 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 199 Oct 1519; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.
- Ponencia de un congreso:
  Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC. Degouler P, Piemme TE, Rienhoff O, editors MEDINFO 92 m Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10, Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

c) Informe científico o técnico

- Emitido por la agencia financiante o auspiciadora:
  Smith P, Golladay K Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Oficce of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report Nº HHSIGOEI69200860.
- Emitido por la agencia ejecutante:
  Field MJ, Tranquada RE, FeasleyJC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract NºAHCPR282942008.

Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

d) Disertación

Kaplan SJ. Post-hospital home health care; the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

e) Patente

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignance. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5.529,067, 1995 Jun Material publicado.

f) Artículo de periódico

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 5000 admissions annually. The Washington Post 1996; jun 21; Sect. A:3 (col5).

g) Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassettel. St Louis (MO): Mosby-Year Book 1995.

h) Material legal

Ley Pública

Preventive Health Amendments of 1993, PubL. Nº 103-183,107Stat, 2226 (Dec. 14, 1993).

Dispositivo no decretado

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong. 1st Sess (1995).

Código de regulaciones federales

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441. 257 (1995).

i) Material inédito

- En prensa o "en avance":
  Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Eng J Med. En prensa 1997

j) Material electrónico

- Artículo de una revista en formato electrónico:
  Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996Jun 5], 1(1): [24 screens]. Available from: VRL: http.// www.cdc.gov/ncidod/EID/eid. htm.
- Monografía en formato electrónico:
  CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Malbach H, CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 20. San Diego: CMEA; 1995.
- Archivo computarizado:
  Hemodynamics 111: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2 Orlando (FL): Computarized Educational Systems; 1993.

6. Tablas

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

7. Figuras

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

8. Ortografía y formas de expresión

- Se debe evitar la utilización de palabras en otros idiomas y, cuando ello sea indispensable, deberán ser colocadas en itálica (Ej.: in vitro).
- El estadístico "p" debe ser escrito en minúscula.
- En la expresión de los resultados, se debe dejar espacio entre la cifras y los símbolos o las unidades (Ej.: $p < 0,05$; 32 ± 2 g/L).
- Unidades: se deben emplear las unidades utilizadas más frecuentemente en nuestro medio para cada analito (Ej.: glucosa, urea, ácido úrico, lípidos, lipoproteínas, apoproteínas en mg/dL).
- Todas las abreviaturas o siglas deben ser aclaradas en el cuerpo del texto del manuscrito la primera vez que aparecen, ubicándolas entre paréntesis, a pesar de que se trate de abreviaturas ampliamente conocidas, por ej. hemoglobina (Hb). Cuando el manuscrito sea redactado en idioma español, se prefiere el uso de abreviaturas y siglas en idioma español. En el caso de que se usen en idioma inglés porque son ampliamente conocidas o usadas en esa disciplina, debería aclararse el término completo en inglés, al menos la primera vez que aparecen en el texto por ejemplo VDRL (Venereal Disease Research Laboratory en inglés). Es conveniente emplear sólo siglas convencionalmente aceptadas, por ej. inmunofluorescencia indirecta (IFI), líquido cefalorraquídeo (LCR) y abreviaturas estándar reconocidas por la Real Academia Española, por ej. número (núm.), sociedad anónima (S.A.) No abreviar términos cortos ni aquellos que se usan pocas veces, no inventar nuevas abreviaturas, a menos que se trate de un término largo que se utiliza muchas veces en el texto y para el cual no existe una abreviatura estándar. No se recomienda utilizar abreviaturas en el Título ni en el Resumen, no comenzar las oraciones con abreviaturas.En la expresión de los resultados, tanto la media como la mediana deben contener la misma cantidad de decimales que sus respectivos desvíos estándar, errores, percentilos o rangos (Ej. $9,25 \pm 0,78$).
- En la expresión de los resultados, la separación entre el entero y los decimales se debe hacer mediante comas y no con puntos, lo cual es propio del idioma inglés (3,25), excepto para el resumen en inglés (Abstract), en el cual se deben emplear puntos (3.25).
- En el texto, cuando un número aparece al principio de la oración, deberá ser escrito en letras (Ej. Veinte pacientes).

EDITORIAL

Residencias bioquímicas: herramienta fundamental de la formación profesional

Las residencias bioquímicas constituyen un pilar fundamental en la formación de posgrado al ofrecer un modelo de capacitación en servicio que integra teoría, práctica y reflexión crítica. Este sistema permite a los profesionales en formación desenvolverse en un entorno de trabajo real, con un nivel de responsabilidad progresiva, lo que favorece la consolidación de competencias técnicas, analíticas y de gestión esenciales para el ejercicio profesional.

La inmersión en los servicios de salud posibilita no solo la adquisición de destrezas específicas en las prácticas de laboratorio, sino también el desarrollo de habilidades transversales, tales como el trabajo en equipo, la comunicación interprofesional y la toma de decisiones fundamentadas en evidencia. De esta manera, las residencias se convierten en un espacio formativo integral donde la experiencia vivencial del trabajo cotidiano se articula con la actualización científica permanente. En este sentido, la importancia de las residencias bioquímicas radica en su capacidad para garantizar una formación sólida, integral y alineada con las demandas actuales de los sistemas de salud contribuyendo así a la calidad de los servicios y al fortalecimiento de la profesión bioquímica en su conjunto.

Este sistema de residencias bioquímicas, si bien constituye un modelo formativo de alto valor académico y profesional, enfrenta diversos obstáculos que pueden comprometer su eficacia y sostenibilidad. Entre las principales amenazas, se destacan las relacionadas con la disponibilidad de recursos, la organización institucional y las condiciones laborales de los residentes.

Asimismo, la heterogeneidad en la calidad de los programas y en los recursos disponibles en los distintos centros formadores puede dar lugar a desigualdades en la experiencia de aprendizaje. La falta de estandarización de los contenidos, la variabilidad en la supervisión y la no evaluación sistemática de competencias constituyen obstáculos adicionales para garantizar una formación homogénea y de calidad. Se observa que, en ciertos entornos, la sobrecarga de tareas asistenciales puede limitar el tiempo destinado a la formación teórica, la investigación y la reflexión crítica, elementos esenciales para el desarrollo integral del residente.

La superación de estos obstáculos no será posible con medidas, como las anunciadas recientemente, que solo apuntan a precarizar las condiciones laborales de los residentes. En cambio, se requiere un abordaje integral que combine estrategias institucionales, normativas y pedagógicas donde el eje no se apoye en el ajuste presupuestario, sino que, por el contrario, esté enmarcado en un análisis de las necesidades que el sistema de salud presenta.

En primer lugar, resulta fundamental garantizar una oferta adecuada que asegure los cupos en todas las especialidades de la bioquímica enfatizando aquellas que formen bioquímicos especialistas en áreas estratégicas. Esta debe surgir de un análisis epidemiológico que analice las necesidades de cada jurisdicción en que se desarrolla cada sede. Esto implica la coordinación entre organismos estatales tanto nacionales como jurisdiccionales, los efectores de salud y las universidades.

En segundo lugar, la mejora de las condiciones laborales de los residentes constituye un aspecto prioritario. La justa retribución monetaria, el aseguramiento de la cobertura de salud y el aporte previsional mientras dura el período de la residencia son fundamentales. La regulación de las cargas horarias, la implementación de políticas de prevención del agotamiento profesional y la promoción de entornos saludables son esenciales para preservar el bienestar físico y mental de los profesionales en formación. En este sentido, es necesario equilibrar la carga asistencial con el desarrollo académico y la investigación. Para ello, es clave reservar tiempos protegidos para actividades de estudio, actualización científica y reflexión crítica evitando que la formación se reduzca exclusivamente a la práctica operativa. Esto quedó claramente evidenciado en un estudio realizado por la Comisión de Residentes de Bioquímica (COREBIO) sobre el interés de los futuros bioquímicos en el sistema de residencias y presentado en el Congreso Argentino de Bioquímica 2025. En este, las dos primeras causas por las cuales los egresados no elegirían realizar una residencia fueron la baja remuneración y la excesiva carga horaria (36,4% y 21,4% de los encuestados, respectivamente)[1].

Asimismo, es imprescindible avanzar hacia la armonización de los programas de residencia. La definición de un marco curricular unificado, con criterios claros de evaluación y supervisión permitiría garantizar una formación de calidad homogénea, independientemente del centro formador. Este proceso debe incluir instancias periódicas de evaluación externa para asegurar la calidad académica y asistencial. En este sentido, el Sistema de Reconocimiento y Acreditación de las Residencias, llevado a cabo por el Ministerio de Salud de la Nación, significa un gran avance, cuya reactivación es imprescindible, ya que, en la actua-

lidad, está suspendido. Asimismo, el examen único como instancia de ingreso a las residencias es un primer paso para llegar a un criterio común de selección de postulantes.

El Estado desempeña un papel central en el diseño, regulación y sostenimiento del sistema de residencias bioquímicas. Como garante del derecho a la salud y de la calidad de la atención, es su responsabilidad asegurar que este modelo formativo se desarrolle con estándares homogéneos, acceso equitativo y adecuadas condiciones laborales para los residentes. Para ello, es necesario que convoque a todos los actores involucrados en el ejercicio de la bioquímica y en la formación de recursos humanos en salud a un profundo debate para definir el marco normativo que regule los programas de residencia definiendo criterios de ingreso, contenidos mínimos, modalidades de evaluación y mecanismos de supervisión.

En segundo lugar, el Estado tiene la responsabilidad de asignar recursos que permitan financiar los programas de residencia. Esto incluye la provisión de partidas presupuestarias que aseguren la remuneración justa para los residentes y la inversión en infraestructura, equipamiento y actualización tecnológica de los servicios de salud que funcionan como centros formadores.

Asimismo, la articulación efectiva y permanente entre las instituciones del Estado tanto nacionales como jurisdiccionales, las universidades, los efectores de salud y las entidades bioquímicas constituye un pilar para el funcionamiento exitoso de las residencias bioquímicas. Cada actor aporta una dimensión específica —normativa, académica o asistencial— cuya integración asegura una formación coherente, homogénea y alineada con las necesidades sanitarias del país.

El éxito de esta articulación depende de la coordinación entre estas instituciones y debe estar basada en acuerdos claros, comunicación fluida y objetivos comunes. Un trabajo colaborativo sostenido permite mantener estándares formativos homogéneos, optimizar recursos y garantizar que la residencia bioquímica cumpla su propósito de formar profesionales altamente capacitados y comprometidos con la salud pública.

En síntesis, optimizar el sistema de residencias bioquímicas implica un compromiso conjunto de las instituciones involucradas. Este esfuerzo no solo impacta en la excelencia profesional individual, sino también fortalece el sistema de salud en su conjunto garantizando una atención de calidad, ética y eficiente para la población.

Referencias bibliográficas

1. Di Carlo G, Angione-Dorado DS. ¿Residencias en peligro? Relevamiento del interés de los futuros bioquímicos en el sistema de residencias. 75 Congreso Argentino de Bioquímica 2025, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2025. ByPC. 89 (Supl. 1):pág. 50, https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/issue/view/36

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

Bioq. Alejandra Svartz - Bioq. Jaime Kovensky
Coordinadores Generales de las Residencias Bioquímicas del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de indicadores analíticos en la etapa de posimplementación de un sistema de gestión de calidad en el Área de Química Clínica de un laboratorio de análisis clínicos

Evaluation of analytical indicators after implementation of a quality management system in the clinical chemistry area of a clinical analysis laboratory.

Colazo, María Laura[1*]; De Elias, Rafael[1]; Kiener, Oscar[1]; Kiener, Andrea Gisela[1]; De Elias Boque, Rafael[1]; Boban, María Jose[1]

[1]Laboratorio de Análisis Dres. De Elias y Kiener, Sanatorio Allende. Córdoba, Córdoba, Argentina.

*Contacto: Colazo, María Laura. Laboratorio De Elias y Kiener, Sanatorio Allende, Av. Pedro Simón Laplace 5749 (C.P. 5021). Córdoba, Argentina; lcolazo@sanatorioallende.com.

Resumen

Introducción: La calidad se ha convertido en los últimos años en la meta fundamental de los laboratorios de análisis clínicos. El principal objetivo es garantizar la seguridad del paciente, a expensas de sistemas rigurosamente controlados, tanto en la etapa analítica como en el resto de los procesos. Objetivo: Evaluar la evolución de indicadores de calidad (IC) analíticos, en las etapas de pre y posimplementación de un sistema de gestión de calidad (SGC), en el área de química clínica de un laboratorio de análisis clínico. Materiales y métodos: Se evaluó el desempeño de 28 analitos y se utilizaron tres IC: Sigma (IS), Incertidumbre de Medida (IU) y Evaluación Externa de la Calidad (IEEC). Se realizaron mediciones mensuales de los analitos y se analizaron los resultados en los períodos de pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad. Se utilizó la plataforma analítica Cobas 8000 de Roche Diagnostic, módulo c502. Resultados: Comparando las etapas de pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad, los resultados obtenidos arrojaron diferencias estadísticamente significativas, y, para todos los indicadores evaluados, se observó una mejora en el desempeño. Conclusión: El uso de indicadores de calidad en la etapa analítica fue efectivo para monitorear correctamente el desempeño de los analitos evaluados permitiendo documentar en forma objetiva la mejora tanto del control de calidad interno como del externo. Implementar un sistema de gestión de calidad posibilitó mejorar el desempeño analítico.

Palabras clave: gestión de calidad, indicadores de calidad, calidad analítica.

Abstract

Introduction: In recent years, quality has become the fundamental goal of clinical analysis laboratories. The main objective is to guarantee patient safety, at the expense of rigorously controlled systems, both at the analytical stage and in the remaining processes. Objective: To evaluate the evolution of analytical Quality Indicators (QIs), before and after implementation of a Quality Management System (QMS), in the clinical chemistry area of a clinical analysis laboratory. Materials and methods: The performance of 28 analytes was evaluated and three QIs were used: Sigma Indicator (SI), Measurement Uncertainty Indicator (MUI) and External Quality Evaluation Indicator (EQEI). The analytes were monthly measured and the results were analyzed in the pre- and post-implementation periods of the QMS. The Roche Diagnostic cobas 8000 analytical platform, module c502, was used. Results: When comparing the pre- and post-implementation stages of the QMS, the results obtained showed statistically significant differences for all the indicators evaluated, and an improvement in the performance of the indicator was observed. Conclusion: The use of QIs at the analytical stage was effective to correctly monitor the performance of the analytes evaluated, allowing to objectively document the improvement of both internal and external quality control. Implementing a QMS allowed improving the analytical performance.

Key words: quality management, quality indicators, analytical quality.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 26/05/2025
Aceptado: 06/02/2025

Introducción

El concepto de calidad ha evolucionado a lo largo de los años en el laboratorio clínico. Antiguamente, se creía que el solo análisis de muestras control, cuyos resultados estuvieran dentro del rango establecido por el fabricante, garantizaba resultados correctos desde el punto de vista analítico.

En la actualidad, se conoce que la corrida de controles de calidad internos es solo el primer paso para la gestión de calidad analítica, y es necesario contar con procedimientos detallados de todos los procesos involucrados.

Uno de los principales organismos encargado de desarrollar normas técnicas internacionales de calidad es la International Organization for Standardization (ISO), y su principal objetivo es unificar normas que permitan la mejor coordinación internacional entre las instituciones[1]. Con el propósito de evaluar la calidad y competencia técnica de los laboratorios clínicos, el Comité Técnico ISO/TC 212 (*Clinical Laboratory Testing and In Vitro Diagnostic Systems*) desarrolló la Norma ISO 15189[2], teniendo como referencia la Norma ISO 9001 y la ISO/IEC 17025. La mencionada norma está dividida en dos partes: la de gestión pertinente a los requerimientos para la certificación del sistema de gestión de calidad (SGC) y la parte técnica, que detalla los requisitos para el personal, instalaciones, equipos, procedimientos, informes y garantía de calidad.

La meta principal de trabajar bajo estándares de calidad bien definidos es obtener un resultado confiable, oportuno y trazable que contribuya a un diagnóstico efectivo para la salud del paciente[3].

En la actualidad, el laboratorio clínico provee información crítica para la pesquisa, monitoreo, prevención y tratamiento de distintas patologías. En los últimos años, se observó un crecimiento importante en la demanda de ensayos analíticos, en gran parte, por el desarrollo de nuevas determinaciones, la mayor accesibilidad a las mismas y la disminución en los tiempos de espera de los resultados. Como consecuencia, los laboratorios deberían desarrollar un SGC con el fin de poder garantizar la calidad de los procesos y servicios que brindan las instituciones[4].

Antes de implementar un SGC se deben conocer las necesidades de los pacientes y usuarios, evaluar cómo cumplirlas y, con base en esto, planificar los procesos involucrados, desarrollar métodos para cuantificar su eficacia y evaluar en forma objetiva la mejora continua[5].

La implementación de indicadores de calidad (IC) orientados a monitorear determinados procesos permite cuantificar la calidad con la que se trabaja[6], a la vez que establecer límites y aplicar acciones correctivas cuando estos se superen. Numerosas instituciones han desarrollado IC para evaluar el desempeño de las distintas etapas del proceso de trabajo en el laboratorio clínico, entre ellas, se destacan la Internacional Federation of Clinical Chemistry (IFCC) y el Laboratory Medicine Working Group on Laboratory Errors and Patient Safety, que, con base el consenso "*Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus*"[7], establecieron una puntuación de prioridad para resaltar el valor de cada IC de manera individual, a fin de evaluar no solo la calidad del servicio y los posibles efectos sobre la seguridad del paciente, sino también la viabilidad de la recopilación de datos[8].

Los límites de los distintos IC son establecidos sobre la base de resultados obtenidos de numerosos laboratorios que participan del programa diseñado por la IFCC y pueden ser extraídos de su página web[9]. Se considera el percentil 25 como performance de alta calidad para un indicador, el percentil 50, de calidad media y el percentil 75, como de baja calidad.[10]

El objetivo del estudio fue evaluar la evolución de indicadores de calidad analíticos en el área de química clínica de un laboratorio de análisis clínico en las etapas de pre y posimplementación de un sistema de gestión de calidad con base en la Norma ISO 15189:2014[11].

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Se evaluaron durante tres años los resultados obtenidos para los IC que se citan a continuación. Para realizar la comparación se los dividió en dos etapas, la de preinplementación (PREI) y la de posimplementación (POSI) de un SGC en el Laboratorio de Análisis Clínicos Dres. de Elias y Kiener SRL de la Ciudad de Córdoba (Laboratorio Central del Sanatorio Allende, sede Cerro).

Indicadores de calidad

Con base en lo descrito por la IFCC y en trabajos desarrollados por profesionales en nuestra región[12], se utilizaron tres IC para evaluar el desempeño de la etapa analítica: Sigma (IS), Incertidumbre de Medida (IU) y Evaluación Externa de la Calidad (IEEC). El fin de los mencionados indicadores es identificar analitos con bajo desempeño en el control de calidad interno y la evaluación externa de la calidad. Los indicadores fueron registrados, en una primera instancia, de manera manual en una planilla de cálculo de Microsoft Excel ®. Se midieron los IC de manera mensual durante tres años.

Indicador Sigma (IS)

La fórmula empleada para calcular dicho indicador fue: Sigma = (número de analitos con sigma inaceptable/total de analitos)*100. Para el cálculo de Sigma se utilizó la siguiente fórmula: Sigma = %error total permitido-% desvío / %coeficiente de variación (CV) [13]. Los datos fueron extraídos del programa interlaboratorio TIQCon de Roche Diagnostics[14], que provee de manera mensual datos del desempeño de cada analito. De acuerdo con el valor obtenido se clasifican en:

- INACEPTABLE: Sigma <2
- MARGINAL: Sigma= 2-3
- ACEPTABLE: Sigma= 3,1-4
- BUENO: Sigma= 4,1-5,9
- Seis SIGMA: sigma ≥6

Figura 1. Comparación en porcentaje de sigmas inaceptables (IS) en las etapas de pre y pos- implementación del sistema de gestión de calidad.

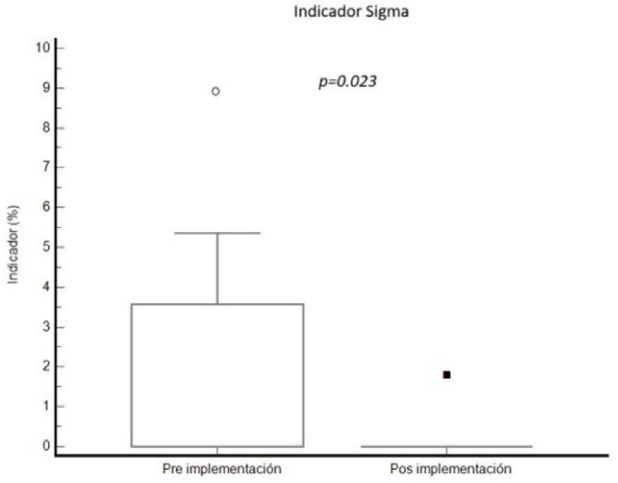


Figura 2. Comparación en porcentaje de analitos con sigma inaceptable (IS) durante los distintos meses de pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad.

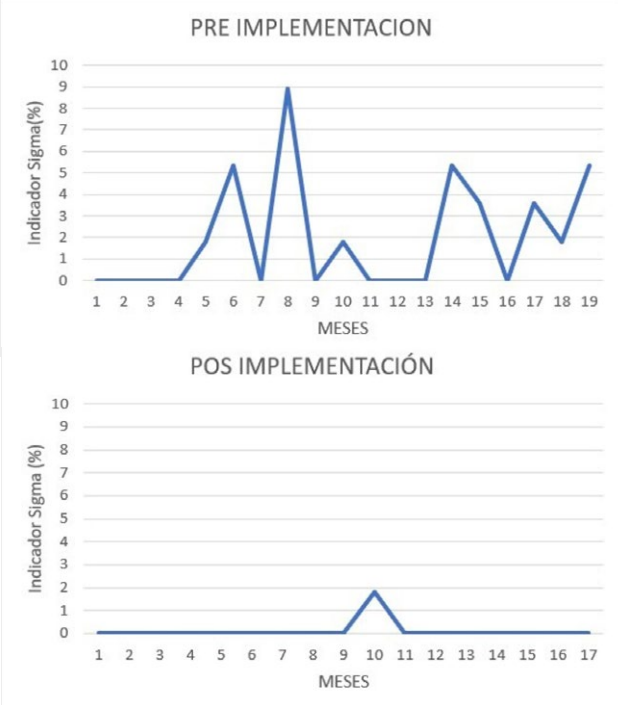


Figura 3. Comparación en porcentaje de analitos con valor crítico de incertidumbre (IU) en las etapas pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad.

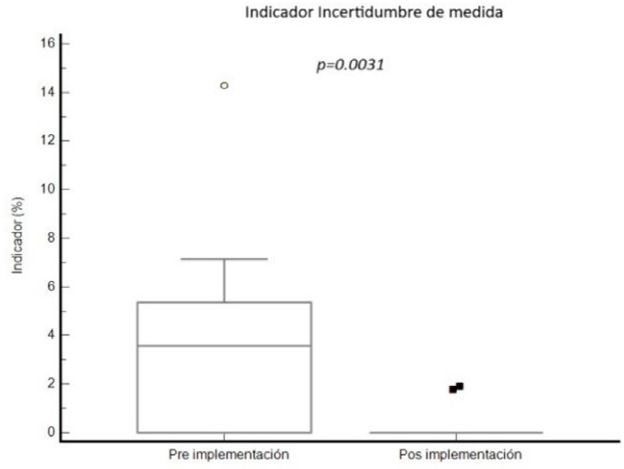
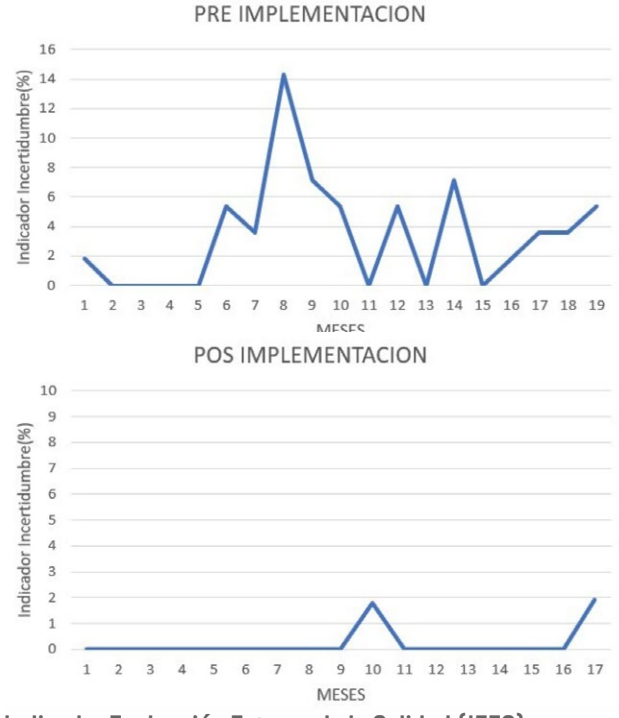


Figura 4. Comparación en porcentaje de analitos con valor crítico de incertidumbre (IU) durante los distintos meses de pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad.



Indicador Incertidumbre de medida (IU)

La fórmula para el cálculo fue: IU= (número de analitos con valor crítico de incertidumbre/total de analitos)*100. Al igual que el IS, IU también se obtiene del programa TIQCon, de manera mensual. Esta herramienta nos provee los valores de incertidumbre calculada con factor dos (U(k=2)) e incertidumbre calculada en porcentaje (U(k=2)%), ambas expresadas en términos de percentil, sobre la base de los datos obtenidos del grupo par. Se consideran *óptimos* valores obtenidos por debajo del percentil 50 (U50), *buenos* valores inferiores al percentil 90 (U90) y *críticos* por encima del percentil 90.

Indicador Evaluación Externa de la Calidad (IEEC)

La fórmula para el cálculo fue: IEEC = (número de analitos rechazados por muestra/total de analitos)*100. Para el seguimiento de IEEC, se utilizaron los reportes obtenidos del Programa Internacional de Evaluación Externa de Calidad para Laboratorios de Análisis Clínicos Argentinos y Extranjeros (ProgBA)[15], que consta de veinticuatro muestras por ronda, de presentación liofilizada, a ensayar en períodos de quince días. Los resultados obtenidos para cada muestra se clasifican según analizador, método, marca de reactivo y en general.

Figura 5. Porcentaje de analitos rechazados por ronda de evaluación externa de la calidad (IEEC) en las etapas de pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad.

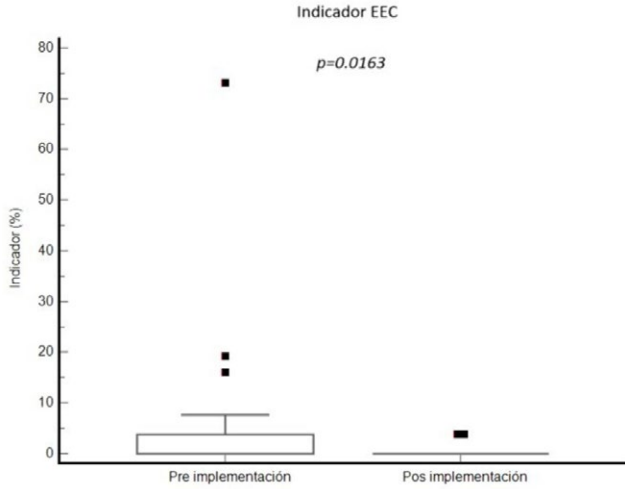
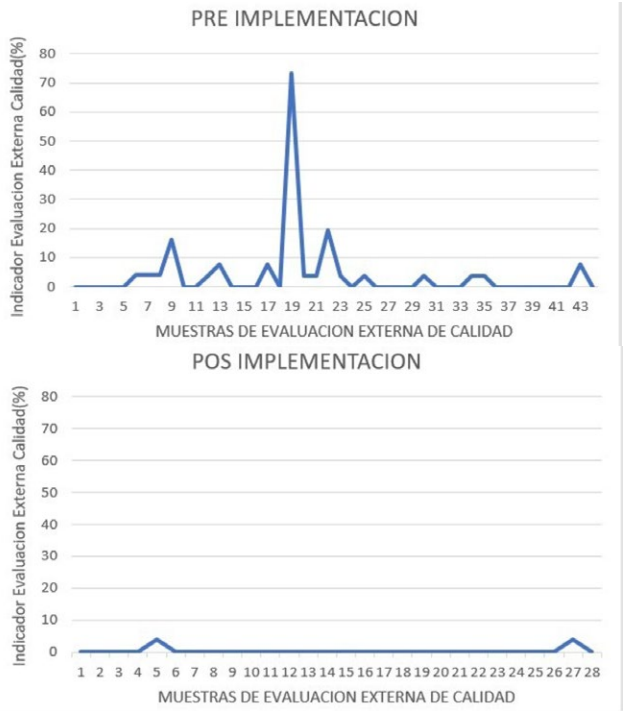


Figura 6. Comparación en porcentaje de analitos rechazados por muestra de evaluación externa de la calidad (IEEC) en las etapas de pre y posimplementación del sistema de gestión de calidad.



Resultados

Los valores medidos para los distintos indicadores PREI y POSI, expresados en términos de porcentaje, se compararon utilizando el test no paramétrico de Mann-Whitney para variables independientes.

El IS fue determinado para 28 analitos de química clínica, en dos niveles de concentración de control PreciControl ClinChem Multi 1 y 2 (PCC1 y PCC2); los resultados obtenidos no se incluyen en este trabajo. Sin embargo, están disponibles para ser solicitados a los autores. Se comparó el porcentaje de analitos con IS inaceptable PREI y POSI, y se observó una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,023) (Figura 1). Como se puede observar en la Figura 2, durante la fase de PREI el número de analitos con Sigma inaceptable era evidentemente más elevado que en la de POSI. El 79 % de los analitos mejoró su sigma POSI con respecto a PREI para PCC1 y el 71%, para PCC2.

De la comparación realizada para el indicador IU se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (p=0,0031), como se observa en la Figura 3. En la Figura 4, se detalla el comportamiento del IU en las distintas etapas, en las que se observó mayor porcentaje de analitos con valores críticos de incertidumbre durante la PREI.

Para el cálculo del indicador IECC, se tomaron tres rondas de ProgBA para abarcar las dos etapas (PREI y POSI), y se constataron diferencias estadísticamente significativas entre las mismas (p=0,0163) (Figura 5). En la Figura 6, se ven reflejados los porcentajes de analitos rechazados por muestra de evaluación externa de la calidad (IEEC) en las etapas de pre y posimplementación del SGC.

Discusión

El proceso de implementación de un SGC ha implicado el desarrollo de una serie de procedimientos a ejecutar, elaborados con base en lo establecido en los distintos puntos de la Norma ISO 15189:2014, para estandarizar todos los procesos.

En la etapa analítica del área de química clínica, se implementó un programa de mantenimiento de equipos, con la ejecución en tiempo y forma de todos los mantenimientos preventivos, según la recomendación del fabricante de la plataforma analítica; este procedimiento fue acompañado de un plan de capacitación del personal en todas las etapas que comprende el proceso analítico. Se llevó a cabo la verificación de métodos partiendo del establecimiento de requisitos de calidad, contemplando las distintas fuentes disponibles (Ej.: EFLM, RIQAS, CLIA)[16], seguida de la verificación de precisión y veracidad según EP15A3[17], verificación de la linealidad según EP6A[18] y verificación de valores de referencia según EP28A3C.[19] Se llevó a cabo la planificación de control de calidad interno incluyendo la verificación de cada nuevo lote control; se realizó la evaluación mensual del desempeño analítico de cada analito implementando reglas de control, teniendo en cuenta el tamaño de corrida analítica; se empleó el *QC frecuency calculator* de Westgard.[20] Se capacitó al personal para el manejo del programa interlaboratorio TIQCon. Se estandarizaron los procesos de reconstitución de material control y calibradores empleando pipetas de doble aforo calibradas. Se implementó la verificación de cada nuevo lote de reactivo[21]; la verificación periódica de la comparabilidad de resultados de diferentes plataformas analíticas del mismo laboratorio[22]; la verificación de la comparabilidad de resultados ante el ingreso de nuevos consumibles al laboratorio; el análisis de estabilidad de cada analito y la participación en programas de evaluación externa de la calidad. Sumado a todos los puntos antes expuestos, se capacitó a todo el personal implicado, siendo este uno de los aspectos fundamentales para asegurar que el trabajo se realice según lo citado en los distintos procedimientos e instructivos que se desarrollaron. Con base en lo publicado en distintos trabajos, como el de Min Duan et al[23] sobre el valor de los IC a la hora de evaluar y monitorear las fases intraanalítica y extraanalítica de la calidad, se determinó la utilización de IC como herramienta para

evaluar el impacto de la implementación del SGC en términos de desempeño analítico, y se constató una mejora estadísticamente significativa en los resultados obtenidos PREI y POSI para todos los IC evaluados.

Ana Belén Pacheco et al[12] establecieron que la implementación de un SGC bajo los requisitos de normas internacionales mejoró el conocimiento y funcionamiento de los procesos del laboratorio clínico; resultados similares se obtuvieron en el presente estudio luego de implementar un SGC, y se observó mejora en el desempeño de los indicadores IS, IU e IEEC. El monitoreo de los mencionados IC es una medida objetiva del desempeño analítico de los procedimientos de medida, lo cual facilita la implementación de acciones correctivas y preventivas. El desarrollo de un SGC ayuda a garantizar el cumplimiento de normativas y regulaciones al establecer protocolos y prácticas que se ajustan a los requisitos establecidos por organismos gubernamentales y de acreditación.

Conclusión

La implementación de un sistema de gestión de calidad mostró un impacto positivo en el desempeño del laboratorio, evidenciado en la mejora de los indicadores analíticos (IS, IU e IEEC). La utilización de indicadores de calidad permitió monitorear procesos críticos dentro de la etapa analítica asegurando que los procesos cumplan con las normativas y estándares establecidos por la Norma ISO 15189:2014.

Agradecimientos

Al Laboratorio de Análisis Dres. de Elías y Kiener SRL por brindarme las herramientas para la confección del presente trabajo, en especial, a la DT Bioq. Gisel Kiener por su apoyo; a mi tutor de especialidad, Bioq. Esp. Rafael de Elías; a la Bioq. Silvia Barzon y a todos mis compañeros del laboratorio del área de química clínica, en especial, a Cynthia y Rocío.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Soto E, Isabel J. Conocimiento de NTP ISO 15189 y relación con la implementación de estándares del laboratorio clínico por tecnólogos médicos, Lima 2021. Universidad César Vallejo; 2022.
2. Suscriptor. ISO 15189: Sistema de Gestión de la Calidad en Laboratorios Clínicos [Internet]. Software ISO. ISOTools; 2014 [citado 7 de febrero 2024]. Disponible en: https://www.isotools.us/2016/02/29/iso-15189-sistema-gestion-calidad-en-laboratorios-clinicos/
3. Carboni-Huerta R, Sáenz-Flor K. Acreditación ISO 15189 en América Latina: Percepción en laboratorios de la región. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2019;66(3):143-153.
4. Fraiz FJ. Organización funcional de los laboratorios de análisis clínicos. Rev Diagn Biol [Internet]. 2003 Mar [citado 2024 Jul 04] ; 52(1): 40-5. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100006 5. Cantero, F. (2015). Estudio de indicadores de calidad en pruebas de laboratorio realizadas en el lugar de asistencia al paciente [Tesis doctoral]. Universidad de Málaga. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/12487/
5. -TD_CANTERO_SANCHEZ_Miguel_An gel.pdf?sequence=1
6. Viteri C, Ramos M, Galarraga E. Indicadores de control de calidad en laboratorios clínicos del C antón Ambato, Ecuador, 2021. Revista GICOS. 2023;8(1):40–99, https://portal.amelica.org/ameli/journal/351/3514065004/html/
7. Plebani M, Astion ML, Barth JH, Chen W, de Oliveira Galoro CA, Escuer MI, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2014;52(7):951-8, https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0142
8. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety". Model of quality indicators. Milano, Italia: IFCC; 2017.
9. Sepetiene R. Quality indicators in laboratory medicine. Am J Biomed Sci Res [Internet]. 2021 [citado 2024 Feb 7];14(6):571–2. Disponible en: https://ifcc.org/ifcc-education-division/working-groups-special-projects/wg-leps/quality-indicators-project/. DOI: 10.34297/AJBSR.2021.14.002059
10. Sciacovelli L, Padoan A, Aita A, Basso D, Plebani M. Quality indicators in laboratory medicine: state-of-the-art, quality specifications and future strategies. Clin Chem Lab Med 2023;61(4):688–95, http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2022-1143
11. Organización Internacional de Normalización. Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia. NM ISO 15189:2014. Argentina
12. Pacheco AB, Silvia Zamory E, Collino CJG. Impacto de la implementación de un sistema documental en el aseguramiento de la calidad en un laboratorio de análisis clínicos de un hospital público. 2019;53(4): 511-24, https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53562809013
13. Carchio SM, Cappella AC, Goedelmann C, Pandolfo M, Bustos D. Aplicación de Seis Sigma en el Laboratorio Clínico. Acta Bioquím Clín Latinoa [Internet]. 2019 Dic [citado 2024 Jul 09]; 53(4):525-537. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/535/53562809014/html/
14. TIQConTM - Quality Desktop [Internet]. Tiqcon.com. [citado 2024 Feb 7]. Disponible en: https://roche.tiqcon.com/QD/Index/desktop
15. Control de Calidad Externo - Acceso de laboratorios [Internet]. [citado 2024 Feb 7]. Disponible en: http://200.69.143.220/cce/cgi/ CCE.cgi?AccionServidor =AccionAccesoLaboratorios
16. Westgard S. Consolidated comparison of chemistry performance specifications [Internet]. Westgard.com. [citado 2024 Feb 7]. Disponible en: https://www.westgard.com/ clia-a-quality/ quality-requirements/consolidated-comparison-of-chemistry-performance-specifications.html
17. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline-Third Edition. EP15-A3. Wayne, PA; 2014.
18. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures. 2nd ed EP06A. 2020.
19. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. EP28A3C 2010.
20. QC Frequency Calculator [Internet]. Westgard.com. [citado el 9 de julio de 2024]. Disponible en: https://tools.westgard.com/frequency_calculator.shtml
21. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). User Evaluation of Between-Reagent Lot Variation; Approved Guideline. CLSI document. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; EP26-A 2013.
22. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition. EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
23. Duan M, Ma X, Fan J, Guo Y, Wang W, Zhao H, et al. National surveys on 15 quality indicators for the total testing process in clinical laboratories of China from 2015 to 2017. Clin Chem Lab Med. 2018;57(2):195–203, http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2018-0416

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del valor de referencia de cambio en la definición del intervalo mínimo de repetición entre pruebas

Utility of the reference change value in defining the minimum interval between tests.

Towstyka, Nadia[1]; Gnarini, María Laura[1]; Erramoundeguy, Mónica[1]; García, Camila[1]; Bagdonas, Mayra[1]; Minetti, Julieta[1]; Brethauer, Alejandra[1]; Palanek, María Laura[1]; Morvillo, Natalia[1]

[1]Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Towstyka, Nadia Yasmín. Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría, San Martín 504, Monte Grande (C.P.1842), Buenos Aires, Argentina; calidadlaboratoriohbee@gmail.com.

Resumen

Introducción: Según guías de expertos, el intervalo mínimo entre solicitudes para el hepatograma es de 48-72 h. El valor de referencia de cambio es un parámetro que indica una variación del resultado significativa respecto del antecedente. Objetivos: Utilizar el valor de referencia de cambio para analizar las diferencias en los resultados del hepatograma 24 y 48 h después de la medición inicial y analizar cambios en tiempos de entrega de resultados tras implementar la regla de rechazo según el intervalo entre solicitudes consensuado. Materiales y métodos: En forma observacional y retrospectiva, se analizaron los resultados del hepatograma y el valor de referencia de cambio a 24 y 48 h. Se evaluaron el tiempo de entrega de resultados de química clínica y el número de hepatogramas solicitados y realizados antes y después de implementada la regla de rechazo. Resultados: La chance de presentar una variación en el resultado por encima del valor de referencia de cambio a las 48 h es 9 y 8 veces mayor que a las 24 h para proteínas totales ($p<0.05$) y alanina aminotransferasa ($p<0.05$), respectivamente. No se observó asociación en el resto de los parámetros ni cambios significativos en los valores medidos. Luego de implementada la regla de rechazo, disminuyeron significativamente el tiempo de entrega de resultados de química clínica ($p<0.0001$) y el número de hepatogramas realizados ($p<0.05$). Conclusión: Utilizando de forma innovadora el valor de referencia de cambio, pudimos estandarizar el intervalo entre solicitudes en 48 h demostrando su validez, reduciendo costos y mejorando tiempos de entrega de resultados para optimizar el recurso.

Palabras clave: intervalo mínimo entre pruebas, valor de referencia de cambio, hepatograma, tiempo de entrega de resultados.

Abstract

Background: According to expert guidelines, the minimum interval between requests for a liver panel is 48-72 hours. The reference change value is a parameter that indicates a significant variation in the result compared to the previous one. Objectives: To use the reference change value to analyze differences in liver panel results 24 and 48 hours after the initial measurement, and to analyze changes in turnaround time after implementing the rejection rule based on the agreed-upon interval between requests. Materials and methods: The results of the liver panel and reference change value at 24 and 48 hours were analyzed in an observational and retrospective study. The turnaround time of clinical chemistry results and the number of liver panel tests requested and performed were evaluated before and after the implementation of the rejection rule. Results: The odds of having a variation in the result above the reference change value at 48 hours was 9 and 8 times higher than that at 24 hours for total proteins ($p<0.05$) and alanine aminotransferase ($p<0.05$), respectively. No association was observed in the rest of the parameters, and no significant changes were found in the values measured. After implementing the rejection rule, there was a significant decrease in the turnaround time of clinical chemistry results ($p<0.0001$) and the number of liver panel tests performed ($p<0.05$). Conclusion: Through the innovative utilization of the reference change value, we successfully standardized the interval between requests to 48 hours, thereby demonstrating its validity. This strategic implementation led to cost reduction and improved turnaround time for result delivery, effectively optimizing resource utilization.

Keywords: Minimum interval between tests, Reference change value, Liver panel, Turnaround time of results.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 15/08/2024
Aceptado: 10/04/2025

Introducción

La solicitud del perfil hepático es frecuente en pacientes ambulatorios e internados y valiosa para *screening*, diagnóstico, seguimiento y pronóstico de diversas afecciones[1,2].

Dentro de los denominados *test de función hepática*, se incluyen varios parámetros bioquímicos, como son la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubina (BIL), albúmina (ALB) y la actividad de la protrombina. Dicha terminología no es del todo exacta, ya que, de todos ellos, solo los tres últimos miden la capacidad funcional del hígado, en tanto que los demás son potenciales indicadores de daño hepático[1]. En nuestro laboratorio, bajo la denominación de *hepatograma* (HPT), se incluyen las siguientes pruebas: proteínas totales (PT), ALB, FAL, AST, ALT y BIL, sin embargo, otros incluyen también el colesterol total o no contemplan las PT.

Para alcanzar un adecuado desempeño hospitalario, es indispensable conseguir una eficiente gestión sobre la base de los recursos disponibles, como así también, lograr que la interrelación entre los miembros de la institución se sustente en un esquema de valores orientados a asegurar la calidad de los servicios[3]. Considerando que la calidad en atención sanitaria implica brindar el mayor beneficio a los pacientes con bajo costo y el menor riesgo posible[4] y que, dentro del plan estratégico del hospital, la calidad es un pilar fundamental de su misión, visión y valores, nos preguntamos qué frecuencia de solicitud en el HPT indicaría mayor eficacia y eficiencia al menor costo.

Según las guías de expertos en buenas prácticas clínicas, el intervalo mínimo entre solicitudes sugerido es de 48 y 72 h[5,6]. Sin embargo, dado que dicha recomendación está basada en la opinión de expertos sin ninguna bibliografía que la respalde con mayor evidencia, nos propusimos demostrar su validez utilizando como herramienta el valor de referencia de cambio (VRC).

El resultado de la medición de un analito es una magnitud biológica o referencia cualitativa sujeta a la variabilidad biológica (VB) y al coeficiente de variación del método (CV) utilizado para la medición[7,8]. El VRC es un valor que se calcula teniendo en cuenta ambos parámetros, indica que una variación del resultado es significativa respecto del antecedente y se utiliza, según estándares internacionales, para asegurar la adecuada interpretación de los resultados de pruebas de laboratorio[7,8].

Las exigencias de la salud y la seguridad obligan a los laboratorios clínicos a incorporar el concepto de calidad en sus tareas diarias. Una forma de mejorar la atención en las instituciones de salud es implementar la medición de indicadores de calidad orientados a monitorear los principales procesos que ocurren en ellas y la posterior implementación de acciones de mejora para alcanzar las metas establecidas[9].

El tiempo de entrega de resultados (por sus siglas en inglés, TAT, *turnaround time)* o tiempo de respuesta es el lapso en minutos que transcurre desde que se recibe la muestra hasta que se emite el informe de resultados y es un indicador muy importante en el laboratorio clínico[3].

El objetivo general del estudio fue analizar si existen diferencias significativas en los resultados del hepatograma a las 24 y 48 h respecto de la medición inicial, y el objetivo secundario, analizar si existen cambios significativos en el tiempo de entrega de resultados antes y después de la implementación de la regla de rechazo por intervalo mínimo de solicitud consensuada.

Materiales y métodos

Para el objetivo general, en forma observacional y retrospectiva, valiéndonos del sistema informático de laboratorio (SIL) Infinity de Roche®, de una cohorte de pacientes internados en el Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría que tuvieran la solicitud del perfil hepático durante 3 días consecutivos durante el periodo de enero–marzo de 2023, se recopilaron los resultados del HPT. Se excluyeron aquellos resultados con no conformidades preanalíticas (hemólisis, ictericia, lipemia). Para el análisis estadístico, se utilizó el test de Friedman con postest de Dunn y el test de McNemar, para muestras pareadas.

Para el objetivo secundario, se analizaron el TAT de química clínica y el número de HPT solicitados y realizados sobre dos cohortes de pacientes con controles matutinos, en forma observacional y retrospectiva, durante cinco días consecutivos (de lunes a viernes), antes y después de implementar la regla de rechazo por intervalo mínimo de solicitud. En ambos casos, se analizó también la frecuencia relativa porcentual de informes de química clínica que superaron o no el TAT máximo, definido en 120 min para este sector del laboratorio. Para el análisis estadístico, se utilizó el test de Mann Whitney de dos colas y el test de Kruskal Wallis con postest de Dunn. Los datos se analizaron en forma anonimizada en Excel y Graphpad Prism. Un $p<0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

La chance de presentar una variación del resultado por encima del VRC a las 48 h es significativamente mayor que la de hacerlo a las 24 h solo para PT (*Odds Ratio (OR)*: 9.00 *p*: 0.0269) y ALT (*OR*: 8.00 *p*: 0.0455). No se observó asociación en el resto de los parámetros analizados (Figura 1).

Los valores de los distintos analitos incluidos en el HPT a las 24 y a las 48 h no mostraron una variación significativa respecto del valor inicial (Figura 2).

La mediana del TAT de química clínica disminuyó significativamente ($p<0.0001$) de 91.5 min con un rango de 323 min, a 75 min con un rango de 216 min antes y después de la implementación de la regla, respectivamente (Figura 3).

También se observó una reducción significativa de HPT realizados ($p<0.05$) con posterioridad a la implementación de la regla, con una mediana de 40 y un rango de 19 para los realizados versus una mediana de 62 y un rango de 17 para los solicitados (Figura 4).

La frecuencia relativa porcentual de informes de química clínica que superaron el TAT máximo definido, pasó de 31.86 % a 9.04 % antes y después de implementada la regla de rechazo consensuada, respectivamente (Figura 5).

Figura 1. Tablas de contingencia para el el valor de referencia de cambio a las 24 y 48 h, para cada uno de los analitos del hepatograma.

VRC	PT	48 HS		Total
		SI	NO	
24HS	SI	7	1	8
	NO	9	16	25
Total		16	17	33

p= 0.027
OR= 9.000 IC95%= 1.247-394.479

VRC	ALT	48 HS		Total
		SI	NO	
24 HS	SI	9	1	10
	NO	8	15	23
Total		17	16	33

p= 0.045
OR=8.000 IC95%= 1.073-354.981

VRC	ALB	48 HS		Total
		SI	NO	
24HS	SI	8	3	11
	NO	10	12	22
Total		18	15	33

p= 0.096
OR= 3.333 IC95%= 0.858-18.849

VRC	FAL	48 HS		Total
		SI	NO	
24 HS	SI	3	5	8
	NO	8	17	25
Total		11	22	33

p= 0.579
OR= 1.600 IC95%= 0.462-6.216

VRC	AST	48 HS		Total
		SI	NO	
24 HS	SI	9	5	14
	NO	8	11	19
Total		16	17	33

p= 0.579
OR= 1.600 IC95%= 0.462-6.216

VRC	BILT	48 HS		Total
		SI	NO	
24 HS	SI	2	1	3
	NO	4	26	30
Total		6	27	33

p= 0.371
OR= 4.00 IC95%= 0.396-196.990

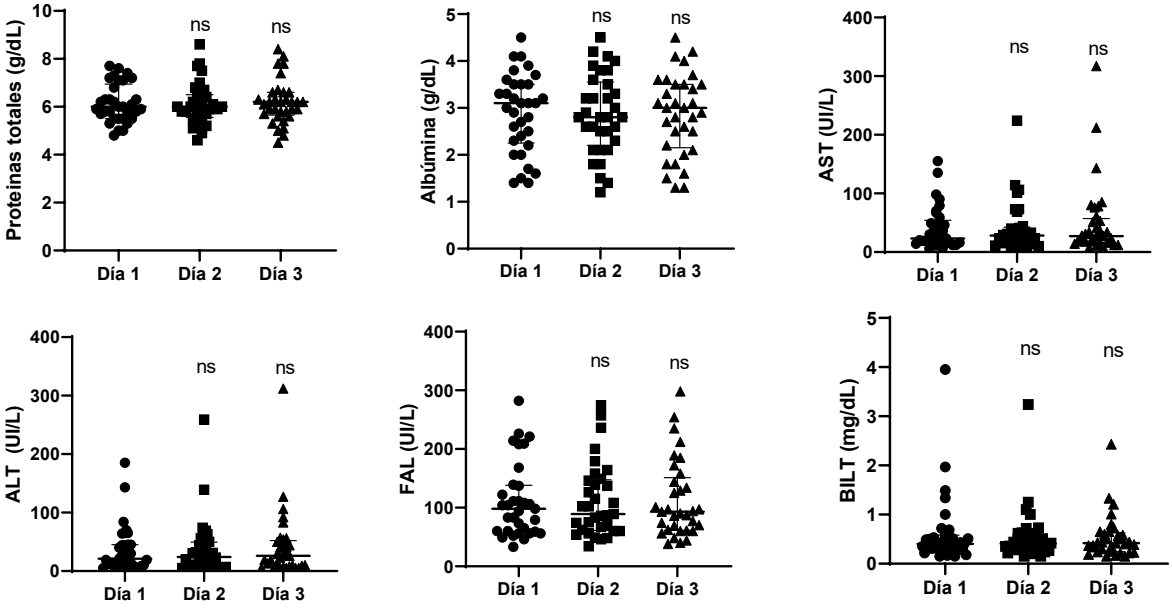
▸ VRC, valor de referencia de cambio; PT, proteínas totales, FAL, fosfatasa alcalina, ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALB, albúmina; BILT, bilirrubina total. Se expresa la variación del resultado de cada analito dicotomizada como SI o NO, según si supera el valor de referencia de cambio a las 24 o 48 h respecto del valor inicial. Test de McNemar para muestras pareadas (n=33). Un p<0.05 indica asociación estadísticamente significativa

Discusión

La chance de presentar cambios por encima del VRC es significativamente mayor a las 48 h para dos de los analitos del HPT. Para el resto de los parámetros, no se encontró una asociación significativa, ya que, aún a las 48 hs, existe un gran número de pacientes sin cambios significativos en los resultados del HPT. Esta última observación también condice con los resultados de la Figura 2, donde se evidencia que no se encontraron diferencias significativas en los valores medidos para distintos analitos del HPT respecto del valor inicial, ni a 24 ni a 48 h.

Demostrado el objetivo 1 y debido a que, en nuestra institución, la prescripción médica se realiza a través del SIL, se consensuó con los médicos la implementación de una regla

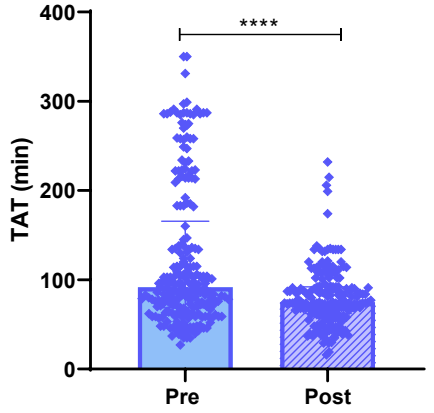
Figura 2. Niveles de los distintos analitos del HPT en función de los días.



. Los resultados se expresan como mediana con rango

▸ ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato aminotransferasa; FAL, fosfatasa alcalina; BILT, bilirrubina total. Se comparan los niveles de los distintos analitos que forman parte del hepatograma en tres días consecutivos. Los resultados se expresan como mediana con rango intercuartílico. Test de Friedman con postest de Dunn; ns= no significativo versus día 1 (n=33).

Figura 3. Tiempo de entrega de resultados en las etapas de pre y posimplementación de la regla de rechazo por intervalo mínimo de solicitud.

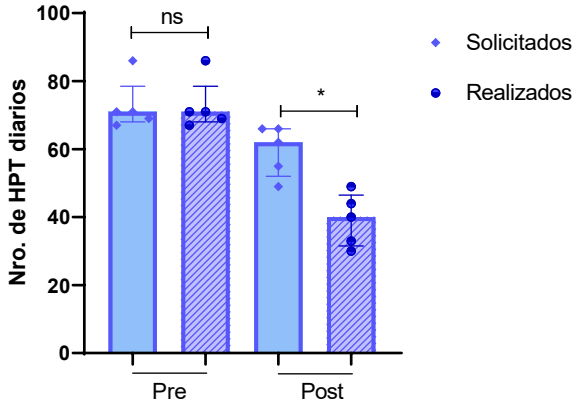


▸ TAT, tiempo de entrega de resultados. Se comparan los TAT en las etapas de pre (n=226) y posimplementación (n=188) de la regla de rechazo. Los resultados se expresan como mediana con rango intercuartílico. Test Mann Whitney de dos colas, ****p<0.0001 versus premplementación de la regla.

de rechazo para las solicitudes de HPT que no respetaran el intervalo mínimo de solicitud de 48 h. El impacto de esta regla generó una reducción significativa del TAT, que se condice con la disminución, también significativa, del número de HPT realizados respecto de los solicitados después de su implementación.

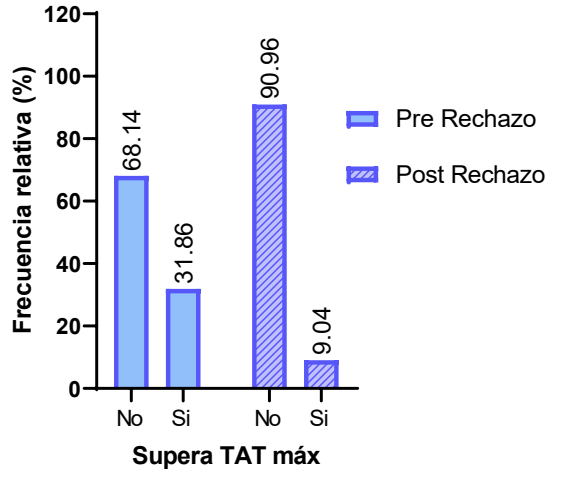
Finalmente, si consideramos el porcentaje de informes

Figura 4. Número de hepatogramas diarios solicitados y realizados en las etapas de pre y posimplementación de la regla de rechazo por intervalo mínimo de solicitud.



▸ HPT, hepatograma. Se compara el número de HPT diarios para los cinco días de la semana en las etapas de pre y posimplementación de la regla de rechazo, expresados como mediana y rango intercuartílico. Test Mann Whitney con *p<0.05 para realizados versus solicitados en la etapa de posimplementación de la regla; ns= no significativo.

Figura 5. Frecuencia relativa de informes de química clínica en función del tiempo de entrega de resultados máximo definido, antes y después de la implementación de la regla de rechazo.



▸ TAT, tiempo de entrega de resultados. Se compara la frecuencia relativa (%) de informes de química clínica antes y después de la implementación de la regla de rechazo considerando si se supera o no el valor máximo definido para el TAT.

de química clínica que superan el TAT máximo definido para el sector, se observó una reducción de aproximadamente el 23% de este indicador.

Conclusión

Demostramos la validez de la sugerencia de los expertos para la solicitud del HPT utilizando de forma innovadora el VRC, lo cual nos permite estandarizar la frecuencia de solicitud con un intervalo mínimo entre pruebas de 48 h, reducir los costos y mejorar los tiempos de entrega de resultados optimizando el recurso. El uso del VRC y la implementación de la regla de rechazo en el SIL se constituyen como puntos de mejora continua en pos de la seguridad y la calidad de atención de los pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría y al personal de salud por su inmenso valor profesional, su compromiso con la calidad y su colaboración con este trabajo de investigación, ya que contribuyen a la innovación y crecimiento científico de esta institución, así como al avance de los conocimientos en salud y el bienestar de la población general, que reivindican el valor de la salud pública.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que implique un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

Referencias bibliográficas

1. Moreno-Borque A, González-Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. An Med Interna (Madrid) 2007; 24(1): 38-46, https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000100010
2. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology. 2002;123(4):1367-1384, https://doi.org/10.1053/gast.2002.36061
3. Pacheco AB, Zamory ES, Collino C. Impacto de la implementación de un sistema documental en el aseguramiento de la calidad en un laboratorio de análisis clínicos de un hospital público. Acta Bioquím Clín Latinoam 2019; 53 (4): 511-24, https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572019000400012
4. Zurita Garza B. Calidad de la Atención de la Salud. An Fac med 1997; 58(1) :9-13. Disponible en https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/5128.
5. Navajas Luque F. Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico (I). Consideraciones sobre los intervalos mínimos de repetición de pruebas. Recomendaciones. 2014; Disponible en https://www.sanac.org/images/site/Documentos/Estrategias_de_Gestion_de_la_Demanda_Consideraciones_sobre_intervalos_minimos_de_repeticion_de_pruebas.pdf.
6. Lang T. Intervalos mínimos de repetición de pruebas en medicina de laboratorio de Reino Unido. 2021; Disponible en https://www.rcpath.org/static/a84cbbc4-8634-4c67-a3a5517eb5cb8083/G147-National-minimum-retesting-intervals-in-pathology-in-Spanish.pdf
7. Randell EW y Yenice S. Delta Checks in the clinical laboratory. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 2019; 56(2): 75-97, https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1540536
8. Hong J, Cho E-J, Kim H-K, Lee W, Chun S, Min W-K. Application and optimization of reference change values for Delta Checks in clinical laboratory. J Clin Lab Anal. 2020; 34:e23550, https://doi.org/10.1002/jcla.23550
9. Guzmán AM. Implementación de 9 indicadores de calidad en un laboratorio hospitalario. Rev Med Chile 2011; 139: 205-214, https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000200010

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

ARTÍCULO ORIGINAL

Incidencia de los agentes virales en líquido cefalorraquídeo. Experiencia de un año

Incidence of viral agents in cerebrospinal liquid. One-year experience.

Hasta, Nicolás Agustín[1*]; Avellaneda, Micaela[2]

[1]Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Interzonal de Agudos Dr. D Paroissien

[2] Laboratorio central, Hospital de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica

*Contacto: Hasta, Nicolás Agustín. Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Interzonal General de Agudos Dr. D Paroissien, Isidro Casanova, Buenos Aires, Argentina, Av. Brigadier General Juan Manuel de Rosas 6000; nico.hasta@gmail.com

Resumen

Introducción: Más de 100 virus causan encefalitis por vía hematógena y/o traumática. La incidencia aumenta con el tratamiento con inmunosupresores y la mayor supervivencia de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV). Los síntomas incluyen fiebre, cambios en la conciencia y convulsiones. El diagnóstico se realiza mediante biología molecular y neuroimagen. Objetivos: Evaluar la incidencia de infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) mediante muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y analizar la relación del estado inmune y la positividad viral. Materiales y métodos: Se llevó a cabo un análisis retrospectivo, descriptivo en muestras de LCR de 71 pacientes con sospecha de encefalitis/meningoencefalitis viral. Se utilizó RT-qPCR (Cobas Z480 Roche) y se evaluó estadísticamente con SPSS 27.0. Resultados: 15 muestras positivas para los virus estudiados: virus herpes *simplex* 1 (HSV-1), 1,5%; virus herpes *simplex* 2 (HSV-2), 1,5%; virus de varicela - zóster (VZV), 0%; enterovirus humanos no polio (hEV), 1,47%; citomegalovirus (CMV), 7,7%; virus Epstein-Barr (EBV), 23,1%). Un 36,6% (26/71) de los pacientes era inmunocompetente y 63,3% (45/71), inmunosuprimido (32 HIV, 11 recién nacidos, 2 con tratamiento inmunosupresor). Mediante el test de Fisher, se analizó la asociación entre el estado inmunológico del paciente y cada virus, y se encontró asociación para CMV (p-valor 0,400), EBV (p-valor 0,316), pero no así para HSV-1 HSV-2 (p-valor 0,621) y hEV (0,647) Discusión: Se halló 21,1% de positividad, porcentaje similar a Argentina y Brasil, menor que en Suiza (44,18%). La variabilidad destaca la importancia de considerar la población y el entorno. Debido al limitado número de muestras positivas, se requiere realizar más investigaciones para corroborar la hipótesis.

Palabras clave: incidencia, inmunosupresión, HSV-1, HSV-2, VZV, hEV, CMV, EBV.

Abstract

Background. Hematogenous and/or traumatic encephalitis is caused by more than 100 viruses. The incidence increases with treatment with immunosuppressants and the increased survival of patients with the acquired immunodeficiency virus (HIV). Symptoms include fever, changes in consciousness, and seizures. The diagnosis is made by molecular biology and neuroimaging. Objectives: To evaluate the incidence of viral infections of the central nervous system through samples of cerebrospinal fluid (CSF) and to analyze the relationship between the immune status and viral positivity. Materials and methods: Retrospective descriptive analysis of CSF samples from 71 patients with suspected viral encephalitis/meningoencephalitis. RTqPCR (Cobas Z480 Roche) was used and statistically evaluated with SPSS 27.0. Results: Fifteen samples were positive for the viruses studied: Herpes simplex virus 1 (HSV-1): 1.52%, herpes simplex virus 2 (HSV-2): 1.52%, Varicella Zoster Virus (VZV): 0%, non-polio human enterovirus (hEV): 1.47%, Cytomegalovirus (CMV): 7.69%, and Epstein-Barr virus (EBV): 23.1%. About 36.6% of the patients (26/71) were immunocompetent and 63.3% (45/71) were immunosuppressed (32 HIV, 11 newborns, 2 with immunosuppressive treatment). The association between the patient's immune status and each virus was analyzed using Fisher's test. An association was found for CMV (p-value 0.400), EBV (p-value 0.316), but not for HSV-1, HSV-2 (p-value 0.621) or hEV (0.647). Discussion: Results showed 21.1% positivity, similar to that previously found in Argentina and Brazil, but lower than that found in Switzerland (44.18%). The variability highlights the importance of considering the population and the environment. Due to the limited number of positive samples, further investigation is required to corroborate the hypothesis.

Key words: Incidence, Immunosuppression, HSV-1, HSV-2, VZV, hEV, CMV, EBV.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 18/08/2024
Aceptado: 22/04/2025

Introducción

Existen más de 100 virus pertenecientes a diversas familias que pueden ocasionar encefalitis / meningoencefalitis en los seres humanos. Afortunadamente, la encefalitis es una complicación poco frecuente de las enfermedades virales, que, en su mayoría, son benignas.

La patogenia en la infección viral se produce de dos formas distintas: por acción viral aguda primaria, que tiene lugar cuando el virus invade y se replica en el cerebro; y por la encefalitis posnfecciosa, que se considera una consecuencia de la respuesta inmunitaria anormal a la infección, ya que no se detectan componentes virales en el cerebro[1,2].

Los virus utilizan dos vías principales para llegar al cerebro. En la encefalitis viral aguda primaria, el ingreso de los virus al sistema nervioso central (SNC) se produce mayormente por diseminación hematógena. Los monocitos infectados atraviesan el endotelio del plexo coroideo y llegan al epitelio coroideo. Allí, la replicación viral conduce a la liberación de partículas infecciosas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la diseminación a través de las vías ventriculares[1,2].

La incidencia anual de encefalitis es de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes, y puede duplicarse en los menores de un año. En los últimos años, la etiología de la encefalitis ha experimentado cambios en los países desarrollados debido a los programas de vacunación universal, que han logrado erradicar causas comunes de encefalitis como la polio, la rubéola, el sarampión y la parotiditis. A pesar de estos avances, la incidencia de la enfermedad se ha mantenido constante, ya que otros virus emergentes han ocupado su lugar, como el virus de varicela - zóster (VZV), los virus herpes simplex 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) y los enterovirus humanos no polio (hEV). Además, esta incidencia puede variar aún más según la ubicación geográfica y la estación del año, sumándose a ello los arbovirus, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis equina, los virus respiratorios y los adenovirus[1,6]. En los últimos años, la incidencia de encefalitis ha experimentado un aumento significativo, relacionado con el uso de tratamientos de inmunosupresores de manera crónica y el aumento de la supervivencia de pacientes oncológicos. Además, se ha observado una mayor supervivencia en pacientes con VIH gracias a los avances en los tratamientos antirretrovirales.

Los signos y síntomas que presenta el paciente dependen de la gravedad y localización del proceso inflamatorio en curso. La mayoría de las encefalitis virales se caracterizan por un desarrollo agudo con presencia de fiebre, alteraciones variables de la conciencia como confusión, letargo e incluso coma. También pueden aparecer convulsiones focales o generalizadas y signos neurológicos focales[2,5]

Los pacientes que sufren de encefalitis a menudo requieren cuidados intensivos para garantizar una adecuada oxigenación, protección de las vías respiratorias y estabilidad hemodinámica. Además, es necesario proporcionar terapia dirigida a los efectos directos de la inflamación cerebral, como el edema cerebral, el aumento de la presión intracraneal o las convulsiones generalizadas. En cuanto al tratamiento específico, se recomienda de manera estricta el uso de aciclovir en el caso de encefalitis causada por HSV. Por otro lado, existen dos guías que sugieren el uso de ganciclovir o foscarnet en casos de encefalitis causada por CMV y HHV-6, aunque la evidencia, en este caso, es de calidad moderada y se basa en la opinión de expertos. En el caso de la encefalitis causada por EBV o VZV, no hay un tratamiento específico y no existe evidencia sólida que respalde el uso de glucocorticoides como terapia adyuvante[3-4].

El diagnóstico específico de la encefalitis, generalmente, se basa en la punción lumbar. Además, el electroencefalograma y las imágenes neurológicas juegan un papel importante en el proceso diagnóstico[5].

En el caso de pacientes inmunocompetentes con encefalopatía aguda, se realizan determinaciones virológicas de rutina, como la PCR y la RT-PCR, para detectar la presencia de virus como el HSV-1, HSV-2, VZV y los enterovirus (hEV). Si estos análisis no logran establecer un diagnóstico definitivo, se pueden realizar pruebas adicionales para detectar otros virus, como CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 y HIV. La detección de la presencia de anticuerpos IgM en el líquido cefalorraquídeo puede ser útil para diagnosticar la encefalitis causada por arbovirus, VZV, EBV y sarampión. Por otro lado, la realización de la RT-PCR en muestras obtenidas de la garganta y la nasofaringe puede ayudar a establecer el diagnóstico de infecciones por adenovirus, influenza o sarampión. Además, la detección de la presencia del virus en las heces puede ser útil para diagnosticar una infección por enterovirus[4].

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de los agentes virales en muestras clínicas de líquido cefalorraquídeo obtenidas de pacientes con sospecha clínica de meningoencefalitis que concurrieron al hospital durante el año 2022, y, además, evaluar la existencia y determinar el grado de asociación entre el estado inmune de los pacientes y la proporción de positivos de los agentes virales presentes en las muestras.

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo utilizando muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes que concurrieron al nosocomio con síntomas de infección en el SNC durante el período de enero a diciembre de 2022. En total, se examinaron 71 pacientes con sospecha de encefalitis/meningoencefalitis viral. Para extraer el material genético, se usó el kit de extracción viral MagCore, utilizando el equipamiento MagCore ® **Automated Nucleic Acid Extractor Plus II** de Bioars. La amplificación del material se llevó a cabo mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT- qPCR/qPCR) utilizando el equipo automatizado Cobas Z480 de Roche. Se utilizaron los reactivos Elitech MGB Kit (HSV 1 y 2, CMV, EBV, VZV) y TiomolBiol para hEV. Todos los procedimientos se llevaron a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones del fabricante. Para analizar las posibles asociaciones entre

Tabla I. Pacientes detectados/no detectados según estado inmunológico.

No		Inmunodepresión		Total analizado	Inmunodepresión %		Porcentaje de positividad
		Si		No	Si		
HSV-1	No detectable	25	40	66	37,88%	60,61%	1,52%
	Detectable	0	1		0,00%	1,52%	
HSV-2	No detectable	25	40	66	37,88%	60,61%	1,52%
	Detectable	0	1		0,00%	1,52%	
VZV	No detectable	15	30	45	33,33%	66,67%	0,00%
	Detectable	0	0		0,00%	0,00%	
No		Inmunodepresión		No	Inmunodepresión %		Porcentaje de positividad
		Si			Si		
CMV	No detectable	10	26	39	25,6%	66,67%	7,69%
	Detectable	0	3		0,00%	7,69%	
EBV	No detectable	8	22	39	20,5%	56,41%	23,08%
	Detectable	1	8		2,56%	20,51%	
hEV	No detectable	24	43	68	35,3%	63,24%	1,47%
	Detectable	0	1		0,00%	1,47%	

▸ HSV-1, virus herpes simplex-1; HSV-2, virus herpes simplex-2; VZV, virus de varicela - zóster; CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; hEV, enterovirus humano.

variables, se emplearon técnicas estadísticas utilizando el programa SPSS 27.0. Se realizaron estudios de frecuencia y pruebas de asociación de variables categóricas mediante el test de Fisher. Además, se analizó la fuerza de asociación con coeficientes phi y V de Cramer.

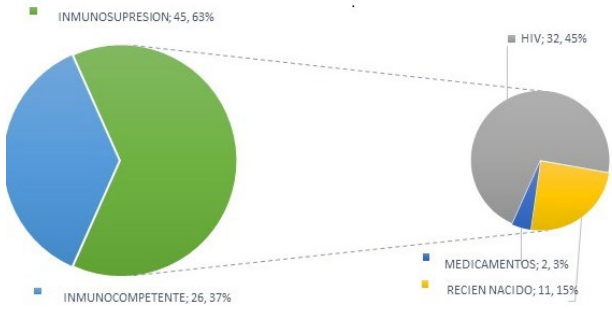
Resultados

Se analizaron 71 muestras de LCR de pacientes con sospecha de encefalitis/meningoencefalitis viral. Éstas muestras correspondieron a 37 hombres y 34 mujeres. El rango etario de los pacientes analizados fue de 0 a 89 años con una mediana de 36 años. La población de mayor frecuencia fue la de recién nacidos, con 12 muestras. La mediana fue de 36 años con el percentilo 25 en 15 años y el percentilo 75 en 53 años. Durante el estudio, se detectó la presencia de virus en 15 de las muestras analizadas. No todas las muestras fueron analizadas para todos los virus debido a la existencia de patógenos primarios (HSV-1; HSV-2; hEV, VZV) y patógenos secundarios (EBV y CMV) de acuerdo con el algoritmo planteado en el estudio de KL, Tyler [4] . Los resultados obtenidos indicaron una baja tasa de positividad (muestras con resultado detectable para determinado agente viral / muestras analizadas para ese agente viral) de los virus HSV-1, HSV-2, VZV y hEV, con tasas de positividad del 1,52% para HSV-1 y HSV-2, 0% para VZV y 1,47% para hEV. Sin embargo, se encontró una mayor positividad en las muestras para los virus CMV y EBV, con tasas de positividad del 7,69% y 23,08%, respectivamente (Tabla 1).

Al examinar la distribución de los pacientes según su estado inmunológico, se demostró que el 63% de los casos presentaba algún nivel de inmunosupresión, con una mayoría de ese porcentual con VIH (45%) (Figura 1).

Se utilizó el programa estadístico SPSS STATISTICS 27.0 para evaluar la asociación entre el estado inmunológico de los pacientes y cada virus en estudio. Se aplicó la prueba exacta de Fisher, y se evaluó la fuerza de dicha asociación mediante los coeficientes phi y V de Cramer. Los resultados indicaron una asociación significativa entre el estado inmunológico y los virus CMV (p-valor: 0,400, : 0,170) y EBV (p-valor: 0,316, : 0,156). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa para los virus HSV-1 y HSV-2 (p-valor: 0,621) ni para el virus hEV (p-valor: 0,554) (Tabla II).

Figura 1. Distribución de los pacientes según su estado inmunológico.



Discusión

En comparación con otros estudios anteriores, este estu-

Tabla II. Prueba de Fisher y fuerza de asociación .

No		Inmunodepresión		Total	Test de Fisher	Hipótesis nula	Asociación
		Si					
HSV-1	No detectable	25	40	65	0,621	Acepto	0,097
	Detectable	0	1	1			
HSV-2	No detectable	25	40	65	0,621	Acepto	0,097
	Detectable	0	1	1			
VZV	No detectable	15	30	45			
	Detectable	0	0	0			
No		Inmunodepresión		Total	Test de Fisher	Hipótesis nula	Asociacion
		Si					
CMV	No detectable	10	26	36	0,400	Rechazo	0,17
	Detectable	0	3	3			
EBV	No detectable	8	22	30	0,316	Rechazo	0,156
	Detectable	1	8	9			
hEV	No detectable	24	43	67	0,647	Acepto	0,097
	Detectable	0	1	1			

- phi / V de CramerHSV-1, virus herpes simplex-1; HSV-2, virus herpes simplex-2; VZV, virus de varicela - zóster; CMV, citomegalovirus; EBV, Virus Epstein-Barr; hEV, enterovirus humano.

dio mostró un porcentaje de muestras positivas del 21,1%, inferior al informado por A. Ungureanu en Suiza (44,18%). En ese estudio, el virus más frecuentemente aislado fue el **Tick-borne Encephalitis Virus**, transmitido por garrapatas. En Brasil, LL. León encontró una incidencia del 35%, siendo los virus del dengue y zika los más comunes. Por otro lado, en Venezuela, Zambrano y colaboradores detectaron una positividad del 28,8% en 322 pacientes estudiados. La variabilidad en la incidencia resalta la importancia de conocer la población en estudio, así como la epidemiología y el estado sanitario de cada región. En un estudio realizado por SP Di Bella, donde se analizan solamente los mismos virus que en nuestro estudio, se obtuvo una incidencia del 26%, similar a nuestros resultados[6,7 8 9].

Al comparar específicamente los virus estudiados, todos los trabajos presentan una incidencia similar, en línea con el algoritmo diagnóstico planteado por Tyler KL, donde se detectan inicialmente HSV-1, HSV-2, hEV y VZV, y, si estos son negativos, se procede a analizar CMV y EBV[4] de modo de confirmar que el algoritmo de trabajo seleccionado es el correcto.

Nuestro estudio reveló que el estado inmunológico no afecta la detección de HSV-1, HSV-2, hEV y VZV, pero existe una asociación entre el estado inmunológico y CMV y EBV. Es importante destacar que el nivel de asociación es bajo (: 0,17 y : 0,156), pero esto no descarta su existencia. Esta conexión más débil puede atribuirse al bajo número de muestras positivas en nuestro estudio, lo que destaca la necesidad de investigaciones adicionales para confirmar las hipótesis planteadas.

Conclusión

El análisis de las muestras de líquido cefalorraquídeo reveló en general una baja incidencia de los virus HSV-1, HSV-2, VZV y hEV, mientras que se encontró una mayor positividad para los virus CMV y EBV. Además, se demostró una alta proporción de pacientes con algún nivel de inmunosupresión, de los cuales los pacientes con VIH fueron la mayoría. Los resultados de las pruebas estadísticas indicaron una asociación significativa entre el estado inmunológico y los virus CMV y EBV. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas para los virus HSV-1, HSV-2 y hEV.

Este estudio proporciona información relevante sobre la incidencia de infecciones virales en el sistema nervioso central y su relación con el estado inmunológico de los pacientes. Los resultados resaltan la importancia de considerar tanto factores epidemiológicos (virus neurotrópicos sumados a virus circulantes en la región que, potencialmente, pueden afectar el sistema nervioso central) como factores individuales (según nuestro estudio es de suma importancia conocer el estado inmunológico) para analizar y correlacionar correctamente los resultados.

Es necesario realizar futuras investigaciones ampliando el número de pacientes analizados para obtener conclusiones más sólidas y robustas.

Agradecimientos

Expresamos un sincero agradecimiento a las integrantes del personal técnico del laboratorio de Biología Molecular,

Brenda Cisterna y Vanina Ghirardi, por su constante disposición para abordar nuevos proyectos y su apoyo continuo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas

1. Téllez de Meneses M, Vila MT, Barbero Aguirre P, Montoya JF. Encefalitis virales en la infancia. Medicina. 2013; 73(supp 1):83-92, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072056/
2. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. J Pediatr (Rio J). 2020; 96 (Suppl 1):12-19, https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.006
3. Venkatesan A, Murphy OC. Viral encephalitis. Neurol Clin. 2018; 36(4):705-724, https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.001
4. Tyler KL. Acute viral encephalitis. N Engl J Med. 2018; 379(6):557-566, https://doi.org/10.1056/nejmra1708714
5. Marí JMN, Ruiz MP, Anza DV. Diagnóstico de laboratorio de las meningitis linfocitarias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(Supp1):56-61, https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-179480
6. Ungureanu A, van der Meer J, Bicvic A, Abbuehl L, Chiffi G, Jaques L, et al. Meningitis, meningoencephalitis and encephalitis in Bern: an observational study of 258 patients. BMC Neurol. 2021; 21(1):474-485, https://doi.org/10.1186/s12883-021-02502-3
7. Leon LL, Lima RG de, Boffi LC, Bindilatti RN, Garlipp CR, Costa SCB, et al. Arbovirus, herpesvirus, and enterovirus associated with neurological syndromes in adult patients of a university hospital, 2017-2018. Rev Soc Bras Med Trop. 2021; 54-64, https://doi.org/10.1590/0037-8682-0127-2021
8. Di Bella S P, Gattelli A, Insaugarat V, Ercole R. Prevalencia de los agentes virales detectados en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha de infecciones en sistema nervioso central. Infectologia. info. Disponible en: https://infectologia.info/abstracts/prevalencia-de-los-agentes-virales-detectados-en-liquido-cefalorraquideo-de-pacientes-con-sospecha-de-infecciones-en-sistema-nervioso-central/
9. Zambrano Y, Chiarello A, Soca A, Villalobos I, Marrero M, Soler M, et al. Utilización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa para el diagnóstico de infecciones del Sistema Nervioso Central. Invest Clin. 2006;47(4):337-347, https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332006000400003

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

ARTÍCULO ORIGINAL

Distribución de genotipos de virus de papiloma humano en muestras citológicas: seguimiento de 10 años en la ciudad de Mar del Plata, Argentina

Distribution of human papillomavirus genotypes in cytological samples: 10-year follow-up in the city of Mar del Plata, Argentina.

Guerra, Fernando[1]; Di Gerónimo, Vanesa[2]; Giustina, Silvina[2]; Almirón, Valentina[2]; Rocher, Adriana[1]; Palaoro, Luis[1]; Mendeluk, Gabriela[1]; Quintana Silvina[3-4]

[1]Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

[2]Fares Taie Biotecnología. Mar del Plata, Argentina.

[3]Instituto de Investigaciones en Producción Sanidad y Ambiente (IIPROSAM), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires (CIC), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

[4]Instituto de Biología Molecular Aplicada. Mar del Plata, Argentina.

*Contacto: Guerra, Fernando. Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351 (C1120). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; fer.rguerra@gmail.com.

Resumen

Los tipos de *HPV* de alto riesgo (VPH-AR) más comúnmente aceptados en todo el mundo son el 16 y el 18, implicados en el 70% de las lesiones cervicales. La implementación del tamizaje desde los años 70 ha reducido la prevalencia de esta patología. Sin embargo, en los países subdesarrollados, aún existen muchos problemas para poner en funcionamiento el tamizaje correcto en toda la población. Objetivos: Describir la distribución de los genotipos de VPH a partir de muestras exo/endocervicales desde 2010 hasta 2020, y analizar la correlación citológica entre las diferentes patologías ginecológicas. Materiales y métodos: Se analizaron 316 frotis. La citología se realizó según Bethesda 2010. Se llevó a cabo la genotipificación del VPH, y se obtuvieron los siguientes resultados: alto riesgo (AR): 117; bajo riesgo (BR): 76; detectables: 47; indetectable: 44; posible alto riesgo: 26; desconocido: 6. Respecto de la distribución, se detectaron: VPH 16 (34), 6(28), 11(21), 58(20), 53(17), 33(12), 66(11), 31(11), 54(7), 61-62-81 (6). 160 de 316 tenían citodiagnóstico: 31 tenían VPH-BR y 34, VPH-AR sin lesión visible; 23 inflamatorias tenían VPH-BR (12) y VPH-AR (11); 46 LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado), con 21 BR, y 25 AR; 11 HSIL (lesión escamosa de alto grado) con 7 HR; 14 ASCUS (significado indeterminado) con 7 HR; Conclusión: Se encontró mayor prevalencia de VPH-AR, con predominio de 16, 58, 33, 66, 31, 45 y 56. El VPH 18 no presentó una frecuencia elevada. Las muestras citológicas sin lesiones visibles, inflamatorias, con LSIL y VPH-AR son las que merecen seguimiento, y la citología es importante aquí debido a las limitaciones de la sola información del genotipo.

Palabras clave: VPH, citología, LSIL, HSIL, carcinoma de cuello uterino, genotipificación.

Abstract

Background: The most widely recognized high-risk HPV types (HR-HPV) are 16 and 18, which are involved in 70% of cervical lesions. The prevalence of this pathology has been reduced thanks to the implementation of screening since the 1970s. However, in underdeveloped countries, there are still many problems to implement the correct screening in the whole population. Objectives: To describe the prevalence of HPV genotypes from 315 cervical smears collected from 2010 to 2020, and to analyze the cytological correlation between the different pathologies. Materials and methods: Cytology was performed according to Bethesda 2010. HPV genotyping was performed. Results: Genotyping: High risk (HR): 117; Low risk (LR): 76; Detectable: 47; Undetectable: 44; Possible high risk: 26; Unknown: 6. Prevalence: HPV 16 (34), 6 (28), 11 (21), 58 (20), 53 (17), 33 (12), 66 (11), 31 (11), 54 (7), and 61-62-81 (6). A total of 160 of 316 could be diagnosed: 31 had HR-HPV and 34 had HR-HPV without visible lesion; 23 inflammatory had HR-HPV 12 and HR-HPV 11; 46 had low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), with 21 LR, and 25 HR; 11 had high-grade squamous lesion (HSIL), with 7 HR; 14 had undetermined significance (ASCUS) with 7 HR. Conclusion: Higher prevalence of HR-HPV was observed, with predominance of HPV 16, 58, 33, 66, 31, 45 and 56. HPV 18 did not present high frequency. Cytological specimens without visible lesions, inflammatory, LSIL, and HR-HPV warrant follow-up, and cytology is important because of the limitations of genotypic information alone.

Key words: HPV, Cytology, LSIL, HSIL, Cervical Cancer, Genotyping.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 19/10/2023
Aceptado: 16/11/2024

Introducción

La infección cervical por papilomavirus (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en todo el mundo. La mayoría de las mujeres se infectan poco después de iniciar la actividad sexual. El pico de prevalencia se da en mujeres menores de 25 años, y las infecciones por VPH, a esta edad, suelen ser transitorias, pero hay un segundo pico en mujeres, a los 40 años, que coincide con la edad de mayor incidencia de cáncer de cuello uterino[1].

Se ha demostrado que la infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) está relacionada con el desarrollo de cáncer de cuello uterino, y la persistencia del virus en las lesiones intraepiteliales de cuello uterino (LEI) es la base para la aplicación de las pruebas de VPH para el cribado y manejo de las pacientes. Existen mecanismos conocidos para la progresión de lesión benigna a carcinomas; el más famoso es el aumento de las proteínas E6 y E7, pero también hay más, relacionados con las interacciones de estas dos oncoproteínas con la transición epitelio-mesénquima y la activación de vías de señalización supervivientes[2,3,4]. La mayoría de las infecciones por VPHAR se resuelven espontáneamente y no progresan hacia el desarrollo de displasia o cáncer. Los tipos clásicos de VPH-AR son el VPH-16 y el VPH-18, pero, recientemente, se han identificado muchos otros tipos de VPH-AR en SIL o cáncer de cuello uterino.

Las respuestas inmunitarias celulares del huésped parecen ser la causa de la regresión espontánea de las lesiones cervicales. En los seres humanos, la mayoría de las lesiones desaparecen entre 6 y 12 meses después de su identificación[5].

Los viriones del VPH se producen en las capas diferenciadas del epitelio escamoso. En la mayoría de los casos, el virus permanece episomal, y los viriones se liberan cuando las capas externas se descaman. En un pequeño número de casos, los tipos de alto riesgo del VPH (VPHAR) se integran en el ADN celular y producen una infección persistente. Cuando el VPH se encuentra en su estado episomal, la proteína E2 suprime la expresión de las oncoproteínas, E6 y E7[6]. Se ha encontrado E2 en células endocervicales normales en biopsias en las que posteriormente se detectó el genoma del VPH 16. Estos hallazgos concuerdan con los informes que sugieren que E2 es importante durante las primeras etapas de la carcinogénesis del cuello uterino y que su desaparición se corresponde con la aparición de E7 [7]. Si bien las guías de la OMS recomiendan el tamizaje primario (test de VPH) como la mejor estrategia, no debe descartarse la utilización de la citología para el seguimiento de las pacientes portadoras de VPH-AR en países en vías de desarrollo, teniendo en cuenta el costo de los métodos moleculares. Esto es posible porque la transición de lesiones escamosas de bajo grado (LSIL), que ya se ha dicho revierte en la mayoría de las mujeres, a lesiones escamosas de alto grado (HSIL) es detectable cuando los frotis se tiñen con el método de Papanicolaou y presentan características celulares que permiten diferenciar unas de otras. Además, la evolución a HSIL puede tardar años, más aún cuando existe la posibilidad de evolucionar al carcinoma cervical, que puede aparecer más de una década después desde la presentación de LSIL[8,9].

Conocer el genotipo del VPH podría ser una herramienta útil para comprender también la correlación entre su prevalencia y las diferentes lesiones. Los VPH-AR más comúnmente aceptados en todo el mundo son el 16 y el 18, implicados en el 70% de las lesiones cervicales; el otro 30% incluye otros VPH-AR como el 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, mientras que los VPH-AR más comunes son el 6 y el 11[10].

Cerca del 80% del cáncer cervicouterino mundial ocurre en países en vías de desarrollo. La implementación del tamizaje citológico y colposcópico desde principios de los años 70 ha reducido la prevalencia de esta patología debido al reconocimiento de lesiones preneoplásicas[11]. Sin embargo, en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo, todavía existen muchos problemas para implementar el correcto cribado en toda la población, y esto se debe a muchas razones: la principal es la distribución de los centros médicos y la posibilidad de asistir a uno.

Una de las características más importantes en el cribado es la forma correcta de obtener los frotis, y, para ello, es obligatorio encontrar células metaplásicas, y/o células endocervicales. Estas son el control de calidad para una buena práctica[12]. Un frotis satisfactorio es obligatorio, y el pronóstico se basa no solo en eso, sino también en la experiencia del citólogo, el genotipo, los factores de riesgo e incluso en predictores más avanzados como la técnica AgNOR[13].

En Argentina, la vacuna preventiva contra el VPH está implementada desde 2011 para todas las niñas de 11 años e incluye los cuatro genotipos: 6, 11, 16 y 18. La prevalencia de VPH reportada en nuestro país muestra resultados similares para el genotipo 16, que es el más frecuente, pero los que le siguen son el 58, 18, 31, 33 y 35, en diferentes proporciones[14,-16]. Debido a la gran extensión de nuestro territorio, es necesario establecer la variación de genotipos por provincias o incluso ciudades[17].

Los objetivos de este estudio fueron describir la distribución de los genotipos del virus de papiloma humano a partir de muestras exo/endocervicales, desde el año 2010 hasta 2020, y analizar la correlación citológica entre las diferentes patologías premalignas y malignas ginecológicas y sus implicaciones clínicas.

Materiales y métodos

Muestras clínicas

Se incluyeron muestras de pacientes que asistieron a controles ginecológicos regulares, que contaban con el estudio citológico realizado dentro de las tres semanas previas a la toma de muestra, y que dieron su consentimiento voluntario por escrito para participar en este estudio. Las muestras debían ser de suficiente calidad como para permitir la genotipificación de *HPV*, es decir, que se hubiera verificado una correcta extracción de ADN. Se excluyeron las muestras que no cumplían con lo mencionado previamente.

Las muestras eran de pacientes de la ciudad de Mar del Plata y fueron tomadas por personal técnico especializado en Fares Taie Biotecnología. El motivo de consulta era la prescripción médica para tipificación de virus de papiloma humano. Se recibieron un total de 316 muestras en un período de 10 años.

Análisis citológico

El procedimiento de citología vaginal se realizó según lo descrito previamente por nuestros grupos; surge de las conclusiones de Bethesda y de numerosos *papers* donde se emplean los algoritmos de seguimiento de las pacientes. Incluye la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas escamosas para una evaluación satisfactoria, y se excluyeron las muestras que presentaban cuellos uterinos con sangrado profuso[12,18].

Genotipificación del VPH

El ADN se extrajo de muestras clínicas cervicovaginales utilizando el kit comercial *DNA High Pure PCR Template preparation Kit* (Roche), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Todas las amplificaciones de ADN por qPCR se realizaron en un termociclador Rotor Gene (Qiagen, Hilden, Alemania) utilizando Eva Green ® como colorante fluorescente intercalante (KAPA HRM QUICK; Biosystems, Woburn, MA).

Para corroborar una correcta extracción del ADN, se amplificó el gen actina beta con los siguientes cebadores: fw 5'-TGCGTGACATTAAGGAGAAG-3' y actina beta rv 5'-GCTCGTAGCTCTTCTCCA-3', que amplifica un fragmento de 99 pb de actina beta humana[19].

Los genotipos del VPH se determinaron mediante pPCR utilizando los sistemas de cebadores MY09/MY11 y GP5+/GP6+[20].

Los productos de amplificación se sembraron en un gel de agarosa al 2%, y se purificaron con el AccuPrep ®PCR/ Gel Purification Kit. La reacción de Sanger se llevó a cabo utilizando el kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing, y la purificación de la misma PCR se realizó con el kit ZR-96 DNA Sequencing Clean-up Kit ™ (ZYMO RESEARCH) e inyección en el analizador genético Applied Biosystems 3500.

Los electroferogramas obtenidos se analizaron para determinar el genotipo de cada muestra. Las similitudes de secuencias se determinaron mediante la herramienta Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) del National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Los posibles resultados de los estudios moleculares son: DETECTABLE, cuando se detecta ADN del virus y se identifica el genotipo; DETECTABLE NO GENOTIPIFICABLE, en los casos en los que el ADN viral es detectado, aunque su carga es muy baja o no es posible determinar el genotipo por secuenciación a causa de una posible coinfección y, por último, NO DETECTABLE, en los casos en los cuales no se encuentra ADN viral en la muestra.

Análisis descriptivo

Los datos recolectados se presentaron como variables categóricas, como la presencia o ausencia de diferentes genotipos de HPV, y se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas, como la edad de las pacientes, se agruparon en rangos.

Resultados

Genotipificación del VPH y estadísticas

Se analizó a todas las pacientes, y las distribuciones se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1. Es importante mencionar la gran cantidad de alto riesgo, en comparación con el resto, e incluso hay que tener en cuenta los 26 casos incluidos en el grupo de "posible alto riesgo". Esto se analiza también en el apartado citológico, que se puede representar por lesión.

Como se mostró anteriormente, la Figura 1 indica el porcentaje de cada grupo. Sabemos que la mayor frecuencia de cáncer de cuello uterino se sitúa en torno a los 30 años, por lo que las mujeres se agruparon por edades en la Tabla 2 y la Figura 2.

Una de las características más importantes de la infección por VPH es la prevalencia de los genotipos que se pueden encontrar en un determinado país, y la correlación entre sí es de alto o bajo riesgo. Si distribuimos el número de

Tabla I. Pacientes según su genotipo.

VPH	Pacientes (N)
Alto riesgo	117
Bajo Riesgo	76
Detectable	47
No detectable	44
Posible alto riesgo	26
Riesgo desconocido	6

▸ VHP, virus del papiloma humano; N, número de pacientes.

Figura 1. Representación de las pacientes por porcentaje. Se adjunta imagen por separado de alta calidad corregida.

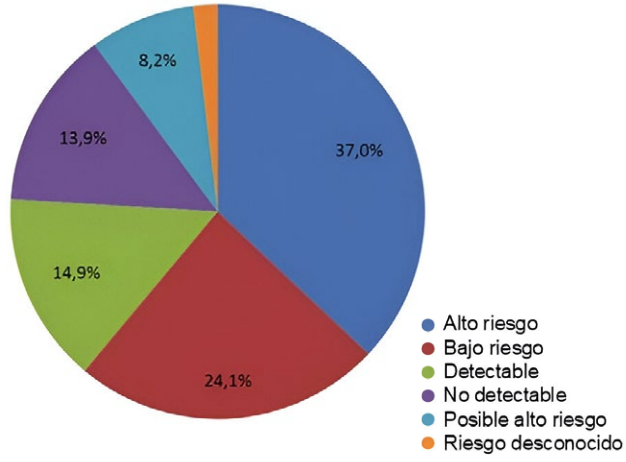
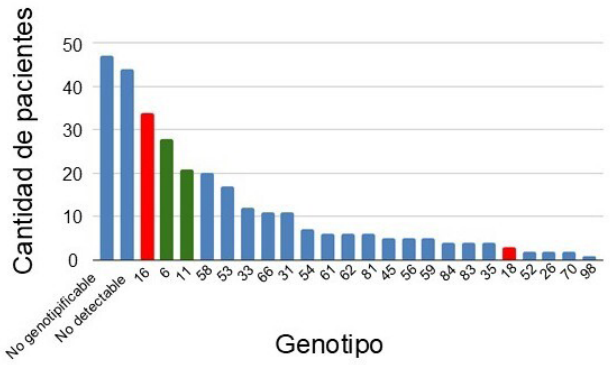


Tabla II. Distribución de la frecuencia de los diferentes VPH según los rangos de edad.

Rango edad (años)	Alto Riesgo (N)	Bajo Riesgo (N)	Posible AR (N)	Desconocido (N)
17-29	37	30	11	2
30-39	39	17	7	1
40-49	21	14	5	1
>50	4	8	2	2

▸ AR, alto riesgo; N, número de pacientes.

Figura 2. Histograma de frecuencia por genotipo.



pacientes portadoras de un mismo genotipo, podemos ver la frecuencia de cada uno en la Figura 2. La primera figura muestra la distribución de VPH-AR, y la Figura 2, la distribución en nuestra ciudad, que es importante comparar directamente con otras ciudades e incluso países. La mayoría son "no genotipables" (lo mismo que DETECTABLE en la Figura 1) y "no detectables", y aun así, sigue habiendo más casos de VPH-AR, de los que el VPH 16 es el más frecuente.

Para la evaluación de la distribución por riesgo, considerando todo el período, encontramos un mayor predominio de los genotipos de alto riesgo entre los años 2010 y 2020, como se muestra en la Tabla 3.

En la Figura 3, podemos ver la frecuencia por año, con un claro predominio del alto riesgo a través del tiempo, y esto es una consideración porque es el mismo lapso en que se implementó la vacuna.

Análisis citológico

Un total de 160 frotis pudieron ser diagnosticados por citología. Con una clasificación según sus cambios morfológicos, se han distribuido en 7 grupos, como muestran la Figura 4 y la Tabla 4:

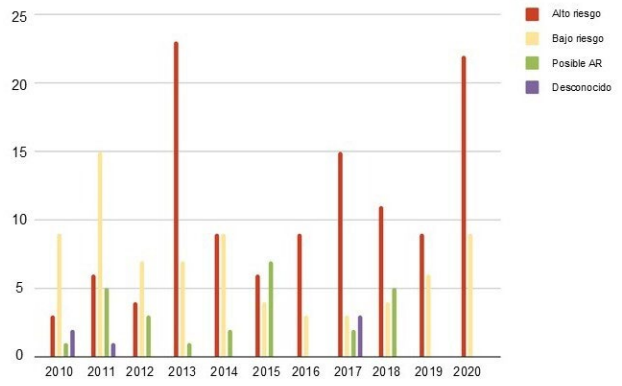
1. Frotis sin lesión, portadores de VPH de bajo riesgo: 31 casos. 31 de las pacientes sin lesión cervical y con prueba de Papanicolaou normal estaban infectadas por VPH de bajo riesgo. Este grupo de pacientes se denomina *portadoras sanas,* y requieren un seguimiento en 3 años.
2. Frotis sin lesión, portadores de VPH de alto riesgo: 34 casos. 34 pacientes, que representan el 21% de todos los frotis, no tienen lesión y tienen un VPH de alto riesgo. Este grupo debe tener un seguimiento estricto cuando se realiza el cribado, con un control de 12 meses[18].
3. Frotis con lesiones inflamatorias: 23 casos: a) VPH de bajo riesgo: 12 casos; b) VPH de alto riesgo: 11 casos (un VPH 53). Este grupo representa el 15%. Casi la mitad de las pacientes son portadoras de un VPH de alto riesgo. Aunque todas ellas no presentan alteraciones virales anormales, estas 11 mujeres, según el resultado de la

Tabla III. Distribución anual de cada VPH según riesgo.

Año	Alto riesgo (N)	Bajo riesgo (N)	Posible AR (N)	Desconocido (N)
2010	3	9	1	2
2011	4	15	5	1
2012	4	7	3	0
2013	23	7	1	0
2014	9	9	2	0
2015	6	4	7	0
2016	9	3	0	0
2017	15	3	2	3
2018	11	4	5	0
2019	9	6	0	0
2020	22	9	0	0

▸ AR, alto riesgo; N, número de pacientes.

Figura 3. Histograma del riesgo de genotipo por año.



tipificación, deberían ser controladas mediante citología y colposcopía.

4. LSIL: 46: a) VPH de bajo riesgo: 21 casos; b) VPH de alto riesgo: 25 casos. Este porcentaje es del 31,5% (46/146). El 53% de los LSIL son portadores de un VPH de alto riesgo; este es el caso más frecuente en el que las pacientes pueden evolucionar a HSIL. Alrededor del 12% de los LSIL globales evoluciona a HSIL si no hay tratamiento, y se recomienda el control citológico/colposcópico y/o la biopsia [21]. El 47% restante nunca evolucionará a una patología peor, y casi todos ellos se eliminarán mediante inmunología celular.
5. HSIL: 11: a) VPH de bajo riesgo: 4 casos; b) VPH de alto riesgo: 7 casos. Este grupo representa casi el 6,4%. Del total de pacientes con HSIL, el 36% tiene un VPH de bajo riesgo; esta lesión no está asociada al virus de bajo riesgo, por lo que es obligatorio confirmar, ya que podría tratarse de otro tipo de lesión o de una coinfección con un genotipo de alto riesgo. El grupo más peligroso está representado por el 64% de las mujeres con HSIL y VPH de alto riesgo. Podría tratarse de dos subclasificaciones de la neoplasia intraepitelial cervical, *CIN, según Richard:* la menos grave, llamada *CIN2*, y la peor, *CIN3*, o carcinoma *in situ*. Ambas tienen integración viral del genoma (y la mitad de las CIN2 progresa a CIN3), y una gran tendencia a culminar en carcinoma invasivo. Los tratamientos son la biopsia, el LEEP y la conización.
6. ASCUS: 14: a) VPH de bajo riesgo: 7 casos; b) VPH de alto riesgo: 7 casos. ASCUS (*Atypical squamous cells of undetermined significance*) tiene más posibilidades de ser reactivo que neoplásico. Este es un significado dudoso en citología. En nuestro trabajo, tenemos la misma proporción de VPH de bajo y alto riesgo. Según las recomendaciones del consenso de Bethesda, estas pacientes deben someterse a una biopsia para definir el tipo de lesión que presentan y el tratamiento posterior.
7. Otros: 1: Hubo un caso de carcinoma vulvar *in situ*. Este frotis tenía un VPH 58, que es un VPH de alto riesgo. Se trata de una lesión muy infrecuente, más aún en una mujer de 23 años, que requiere una intervención quirúrgica.

Tabla IV. Tipos de VPH vs. resultado citológico.

Evaluación citológica	n (número de muestras)	VPH-BR	VPH-AR
Sin lesión	65	31	34
Inflamatorio	23	12	11
LSIL	46	21	25
HSIL	11	4	7
ASCUS	14	7	7
Otros	1	-	1
Total	160	75	85

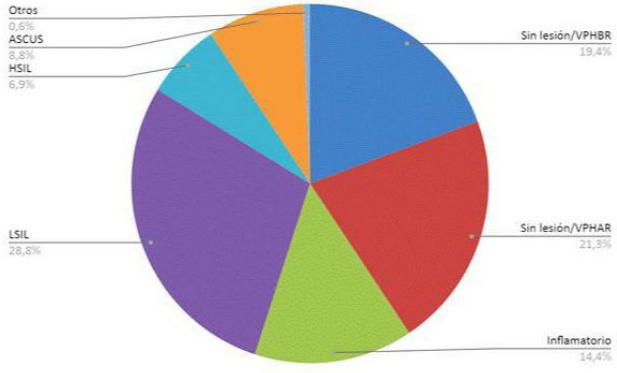
▸ VPH-BR, virus del papiloma humano de bajo riesgo; VPH-AR, virus del papiloma humano de alto riesgo; LSIL (del inglés, Low Squamous Intraepithelial lesion,), lesión intraepitelial de bajo grado; HSIL (del inglés, High Squamous Intraepithelial lesion), lesión intraepitelial de alto grado; ASCUS (del inglés, Atypical Squamous cells of undetermined significance), células atípicas de significado indeterminado.

Discusión

La infección por el VPH y el elevado número de cánceres de cuello uterino siguen siendo un problema sanitario. El manejo de esta patología ha mejorado desde la implantación del cribado citológico, pero, en determinados países una distribución no equitativa de la atención médica hace que la aparición de HSIL o incluso de carcinomas cervicales sea muy frecuente, a pesar de todo el conocimiento que hay sobre este tema.

Tras una evaluación de un período de 10 años, comprobamos que la mayoría de las pacientes que presentaban una colposcopía o una colpocitología anormales llegaban a nuestro laboratorio y se sometían a un estudio genotípico.

Figura 4. Distribución de las lesiones citológicas y su diagnóstico.



▸ VPH-BR, virus del papiloma humano de bajo riesgo; VPH-AR, virus del papiloma humano de alto riesgo; LSIL (del inglés, Low Squamous Intraepithelial lesion), lesión intraepitelial de bajo grado; HSIL (del inglés, High Squamous Intraepithelial lesion), lesión intraepitelial de alto grado; ASCUS (del inglés, Atypical Squamous cells of undetermined significance), células atípicas de significado indeterminado.

El primer resultado importante fue la mayor prevalencia de VPH-AR, en general [22], una condición obligatoria para el desarrollo del cáncer, pero no la única. Esta clase de pacientes son las que necesitan un seguimiento anual [23].

Dividido por rango de edad, también encontramos que el VPH-AR es prevalente en todas las mujeres, excepto en las mayores de 50 años, lo cual también concuerda con la bibliografía. Mientras el carcinoma cervical es un cáncer de pacientes jóvenes, el carcinoma endometrial es más común en mujeres menopáusicas[24].

Como se muestra en la Tabla 3, la mayoría de las pacientes tuvieron un resultado detectable no genotipificable, lo que significa que, con este método, no se identificó ningún genotipo debido a la baja concentración de VPH en las muestras o a la coinfección. Es posible que, en algunas de las pacientes en las que se identificó el genotipo, hubiera coinfección, pero la metodología de secuenciación Sanger, en estos casos, brinda información del genotipo mayoritario. El resultado no detectable se debe a que no hay ADN, y esto es posible porque algunas de nuestras pacientes estaban en un control postratamiento o eran sospechosas de infección.

Si bien la metodología empleada presenta sus limitaciones, permite el estudio de la presencia de todos los genotipos de *HPV* existentes y no de una cantidad acotada, como otros métodos comerciales disponibles.

De los que resultaron positivos, el pico de distribución está dado por el VPH 16, que también es conocido mundialmente por ser responsable, junto con el VPH 18, del 70% de las lesiones cervicales. Sin embargo, en nuestro orden de frecuencia, encontramos que, en Mar del Plata, Argentina, el VPH 16 es seguido por VPHA-R como el 58, 33, 66, 31, 45 y 56. Si bien estos virus presentes en lesiones premalignas de cuello uterino no son los que se detectan mayoritariamente en el cáncer de cuello uterino, su presencia no puede ser subestimada[25-27].

Desde 2013, hay una mayoría permanente de VPH-AR, por lo tanto, debe ser considerado con cautela si hay un factor que lo está aumentando en esta población y que debe ser estudiado. Una consideración en sí misma es la vacunación, donde podría haber un desplazamiento de genotipos, puesto que disminuyen los incluidos en la vacuna y aumentan los de la minoría local. Esto debe investigarse más a fondo.

Existen 8 probables/posibles VPH-AR, que son los genotipos 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 y 82[28]. En nuestra muestra, estos representan un 8,2%, lo que podría aumentar aún más la prevalencia de la cantidad total de VPH-AR reales. Debido a la falta de datos sobre su capacidad de transformación y relativa baja frecuencia global, solo los incluimos en el análisis epidemiológico. pero no, en el citológico. Es importante tener en cuenta este punto, porque, en un futuro próximo, esta característica podría implicar un valor relativamente más alto de VPH-AR.

Una de las características más importantes fue el estudio citológico. Aquellas mujeres de las que pudimos recoger toda la información, la historia clínica, la citología y el genotipo, fueron incluidas en el análisis, y alcanzaron un total de 160.

Los grupos 2, 3.B y 4.B, son los que necesitan un seguimiento estrecho por ser portadores de VPH-AR, y, en esos casos, la citología es muy importante por las limitaciones de la información del genotipo únicamente. Cualquiera de ellos, si tiene factores de riesgo, puede evolucionar a HSIL o carcinoma.

El grupo 5.B tiene grandes posibilidades de progresar a carcinoma por lo que es obligatorio tratar a esas pacientes inmediatamente.

Existe una distribución relativamente alta de pacientes ASCUS, portadoras en la misma proporción de VPH-AR y VPH-BR. De acuerdo con las indicaciones médicas, todas deben ser biopsiadas, pero hay más posibilidades de que progresen a HSIL aquellas que tienen VPH-AR por encima del VPH-BR.

En este estudio, tuvimos un frotis extraño, un carcinoma vulvar, portador de un VPH-AR. El capítulo relacionado con este carcinoma y otros, como el anal, el de pene e incluso el de endocérvix, deben investigarse más a fondo, pero su relación con distintos VPH es cada vez más clara.

En conclusión, este es el primer análisis epidemiológico realizado en la ciudad de Mar del Plata que podría ser utilizado para futuras investigaciones y programas nacionales de planificación de la vacunación. No obstante, debemos destacar la importancia de realizar la genotipificación y el estudio citológico en forma conjunta como métodos complementarios a favor de la evolución del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Cáncer cérvicouterino. Organización Mundial de la Salud. 2022; Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer
2. Guerra F, Rocher A, Díaz L, Palaoro L. Wnt/Beta-Catenin and EGFR/ PI3K/ pAKT/mTOR Signaling Pathways and Their Relation with Cervical Cancer. J Gynecol Oncol. 2020; 3(3): 1035, https://www.remedypublications.com/open-access/wntbeta-catenin-and-egfrpi3kpakt-mtor-signaling-pathways-5921.pdf
3. Guerra F, Rocher A, Angeleri A, Díaz LB, Mendeluk G, Quintana S, et al. Moléculas de adhesión y proteínas oncogénicas de virus de papiloma humano en la progresión de cáncer de cuello uterino. ByPC [Internet]. 2021 Apr. 9 [cited 2023 Oct. 17]; 82(2):30-5. Disponible en: https://revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/86
4. Gupta SM, Warke H, Chaudhari H, Mavani P, Katke RD, Kerkar SC, et al. Human Papillomavirus E6/E7 oncogene transcripts as biomarkers for the early detection of cervical cancer. J Med Virol. 2022; 94(7):3368-3375, https://doi.org/10.1002/jmv.27700
5. Bruno MT, Cassaro N, Mazza G, Guaita A, Boemi S. Spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia 3 in women with a biopsy-cone interval of greater than 11 weeks. BMC Cancer. 2022;22(1):1072, https://doi.org/10.1186/s12885-022-10179-1
6. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;174:103675, https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675
7. Control integral del cáncer de cuello uterino: Guía de prácticas esenciales. Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas y Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud. 2014; Disponible en:

https://www.who.int/publications/i/item/9789241548953

8. Karaaslan S, Dilcher TL, Abdelsayed M, Goyal A. Significant outcomes associated with high-risk human papillomavirus negative Papanicolaou tests. J Am Soc Cytopathol. 2023;12(3):189-196, https://doi.org/10.1016/j.jasc.2023.01.003
9. Ojha PS, Maste MM, Tubachi S. Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. Virusdisease. 2022;33,132-154, https://doi.org/10.1007/s13337-022-00768-w
10. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. Front Public Health. 2021;20(8):552028, https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028
11. Sichero L, Picconi MA, Villa LL. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. Braz J Med Biol Res. 2020;53(2): e9560, https://doi.org/10.1590/1414-431X20199560
12. Angeleri A, Díaz G, Guerra F, Palaoro, L, Rocher, A. Calidad de la toma exo-endocervical en la prevención del cáncer de cuello uterino. Medicina. 2017; 77(6): 512-514, https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2017/volumen-77-ano-2017-no-6-indice/calidad-de-la-toma-exo-endocervical-en-la-prevencion-del-cancer-de-cuello-uterino/
13. Guerra F, Rocher AE, Villacorta Hidalgo J, Díaz L, Vighi S, Cardinal, L, et al. Argentophilic nucleolus organizer region as a proliferation marker in cervical intraepithelial neoplasia grade 1 of the uterine cervix. J obstet gynaec. 2014;40(6): 1717-1724, https://doi.org/10.1111/jog.12380
14. Abba M, Gomez C, Golijow C. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en infecciones cervicales en mujeres de La Plata, Argentina. Rev Argent Microbiol. 2003;35:74-79.
15. Jordá GB**,** Ramos JM**,** Mosmann JP**,** López M**L,** Wegert A**,** Cuffini, C. Prevalencia del virus papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina). 2020; Rev Chil Infectol, 37; 2:111-116, https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000200111
16. Sijvarger CC, González JV, Prieto A, Messmer AG, Mallimaci MC, Alonio, VL, et al. Epidemiología de la infección cervical por virus Papiloma humano en Ushuaia: Argentina. Rev argent microbiol. 2006;38(1):19-24, https://www.researchgate.net/publication/237767332_Epidemiologia_de_la_infeccion_cervical_por_virus_Papiloma_humano_en_Ushuaia_Argentina
17. Lüthy I, Bruzzon A. Prevención del cáncer de cuello uterino. Medicina. 2018;78(6):458-460, https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/n6/458-460-Med6905-Editorial-Luthy.pdf
18. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. Acta Cytol. 2017; 61(4-5):359-372, https://doi.org/10.1159/000477556
19. Guerra F, Rocher A, Angeleri A, Diaz L, Mendeluk G, Quintana S, et al. Moléculas de adhesión y proteínas oncogénicas de virus de papiloma humano en la progresión de cáncer de cuello uterino. ByPC. 2018; 82(2):30-35, https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/86
20. Remmerbach TW, Brinckmann UG, Hemprich A, Chekol M, Kühndel K, Liebert UG. PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: comparison between MY09/11 and GP5+/6+ primer sets. J Clin Virol. 2004;30(4):302-8, https://doi.org/10.1016/j.jcv.2003.12.011
21. Qin D, Bai A, Xue P, Seery S, Wang J, Mendez MJG, et al. Colposcopic accuracy in diagnosing squamous intraepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy 2011 terminology. BMC Cancer. 2023;23(1):187, https://doi.org/10.1186/s12885-023-10648-1
22. de Cremoux P, de la Rochefordière A, Savignoni A, Kirova Y, Alran S, Fourchotte V, et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. Int J Cancer. 2009;124:778-782, https://doi.org/10.1002/ijc.24075
23. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187, https://doi.org/10.1002/ijc.24075
24. Nakamura M, Obata T, Daikoku T, Fujiwara H. The Association and Significance of p53 in Gynecologic Cancers: The Potential of Targeted Therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(21):5482, https://doi.org/10.3390/ijms20215482
25. Chaparro RM, Rodríguez B, Maza Y, Moyano D, Hernández-Vásquez A. Factors associated with hindering the acceptance of HPV vaccination among caregivers - A cross-sectional study in Argentina. PLoS One. 2020;15(3):e0229793 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229793
26. Ruiz-Sternberg ÁM, Moreira ED Jr, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. Papillomavirus Res. 2018;5:63-74, https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.12.004
27. Trama JP, Trikannad C, Yang JJ, Adelson ME, Mordechai E. High-Risk HPV Genotype Distribution According to Cervical Cytology and Age. Open Forum Infect Dis. 2022;9(11):595, https://doi.org/10.1093/ofid/ofac595
28. Halec G, Alemany L, Lloveras B, Schmitt M, Alejo M, Bosch FX, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group; Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. J Pathol. 2014;234(4):441-51, https://doi.org/10.1002/path.4405

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis microbiológico de las muestras respiratorias de pacientes en asistencia ventilatoria mecánica en una unidad de cuidados intensivos: comparación de dos períodos

Microbiological analysis of respiratory samples from patients on mechanical ventilatory assistance in an intensive care unit: comparison of two periods.

Goldsworthy, Silvia Elizabet[1*]; Gonzalez, Magdalena María[1]; Macchi Tamargo, Agustina Yael[1]; Pérez Catalán, Sebastián[1]; Salas Escalante, Rudy Adhemar[1]; Bastanza, Anabela Mailén[1]; Valdi, Mercedes Elba[1]; Pinheiro, Melina Yanel[1]; Pérez, Marcela[1]; Togneri, Ana María[1]

[1]Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
*Contacto: Goldsworthy, Silvia Elizabet. Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Arenales 3147 10 "b" (1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; silvia0515@gmail.com, datoswhonet.evita@gmail.com

Resumen

Introducción: La neumonía vinculada a la ventilación mecánica (NAVM) es un evento frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Se asocia con mayor morbimortalidad, incremento de la internación, del consumo de antimicrobianos y del riesgo de selección de la resistencia bacteriana. Objetivo: Analizar los resultados microbiológicos de las muestras respiratorias (MR) de pacientes en AVM, de dos períodos (P1 y P2), en la UCI de adultos en un hospital de agudos. Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional; se compararon los resultados en relación con el tipo, cantidad y calidad de MR, agente causal y determinantes de resistencia prevalentes de los períodos mencionados. Las MR se procesaron según procedimientos normalizados. La identificación y las pruebas de sensibilidad se realizaron con Phoenix (V2.20.0/V6,91A; Becton Dickinson, USA) y pruebas fenotípicas manuales. Para establecer las diferencias significativas, se usó el estadístico Chi^2 ($p<0,05$; Epidat, V2.0). Resultados: Se procesaron 90 MR en P1 y 105 en P2; el aspirado traqueal fue la MR prevalente, con mejora de la calidad en P2. En P2, se observó descenso en la prevalencia de *K. pneumoniae,* y aumento de *Acinetobacter* spp.y *Proteus* spp. ($p<0,05$), a la vez que un cambio en el fenotipo de resistencia a carbapenemes con prevalencia de *K. pneumoniae*-KPC en P1 y *Proteae*-Metalo-carbapenemasa en P2. Conclusiones: El cambio ocurrido en la prevalencia de los microorganismos y del perfil de resistencia evidencia la importancia de vigilar la epidemiología de los agentes asociados a NAVM para adecuar el tratamiento empírico inicial (TEI) y establecer medidas para su control.

Palabras clave: infecciones asociadas al cuidado de la salud, neumonía asociada a la ventilación mecánica, aspirado traqueal, unidad de cuidados intensivos, resistencia antimicrobiana, vigilancia.

Abstract

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common event in Intensive Care Units (ICU). It is associated with greater morbidity and mortality, increased hospitalization, higher antimicrobial consumption, and increased risk of selection of multi-drug resistant bacteria. Objective: To analyze the microbiological results of respiratory samples from patients with VAP, in the adult ICU in a general hospital during two periods (P1 and P2). Materials and Methods: a descriptive, retrospective and observational study was carried out. The results were compared in relation to the type, quantity and quality of respiratory samples, causal agent and the prevalent resistance determinants in both periods. Respiratory samples were processed according to standardized procedures. Identification and sensitivity tests were performed on the Phoenix system (V2.20.0/V6.91A; Becton Dickinson, USA) and phenotypic tests. To establish significant differences, the Chi^2 statistic was performed ($p<0.05$; EpiDat, V2.0). Results: Ninety respiratory samples were processed during P1 and 105 during P2; the prevalent respiratory sample was endotracheal aspirate, with quality improvement in P2. In P2, a decrease in the prevalence of *Klebsiella pneumoniae* and an increase in the prevalence of *Acinetobacter* spp. and *Proteus* spp. ($p<0.05$) were observed. Results also showed a switch in the carbapenem resistance phenotype, with prevalence of carbapenemase-resistant *K. pneumoniae* in P1 and *Proteae*-Metallo-carbapenemase-resistant *K. pneumoniae* in P2. Conclusions: The switch observed in the prevalence of microorganisms and their resistance profile shows the importance of monitoring the epidemiology of VAP-associated agents, to adapt the empirical regimen and establish control measures to prevent VAP.

Keywords: Health care-associated Infections, ventilated-associated pneumonia, tracheal aspirate, intensive care unit, antimicrobial resistance, surveillance.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 03/01/2024
Aceptado: 08/02/2025

Introducción

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) se definen como "todo cuadro clínico, causado por la presencia de uno o varios agentes infecciosos o sus toxinas, que se desarrolla durante la asistencia en el hospital u otro centro sanitario, sin evidencia de estar presente o en incubación al momento del ingreso. Incluyen aquellas que aparezcan después del alta y que estén relacionadas con la internación, así como las infecciones ocupacionales contraídas por el personal sanitario[1]."

Las IACS representan un importante problema de salud pública y, aunque son controlables, prolongan la estadía hospitalaria, aumentan la morbimortalidad y los costos para el sistema sanitario[2].

La neumonía vinculada a la ventilación mecánica (NAVM) es una de las IACS más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y se asocia con mayor morbimortalidad, prolongación de la estadía hospitalaria e incremento del consumo de antimicrobianos[3] con el consecuente aumento del riesgo de selección de la resistencia bacteriana[4,-,6].

La mortalidad atribuible a la NAVM es controvertida debido a la vulnerabilidad de los pacientes en unidades críticas; sus cifras varían entre las distintas UCI y centros de salud, aunque oscilan entre el 5 y el 25%[4,6]. Según el informe del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), en el 2021, la tasa de incidencia alcanzó 16.9/1000 días de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en UCI polivalentes[7] mostrando un incremento constante cada año, por lo que el abordaje de esta infección constituye una prioridad. Conocer la epidemiología local es importante para adecuar el tratamiento empírico inicial (TEI) al tratamiento acorde con el antibiograma.

El objetivo de este trabajo fue comparar los resultados microbiológicos de las muestras respiratorias estudiadas de pacientes en asistencia ventilatoria mecánica, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HIGA Evita de Lanús en los períodos: junio de 2020 a marzo de 2021 y junio de 2021 a marzo de 2022 (P1 y P2, respectivamente).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los datos disponibles de los cultivos de las MR realizados en el laboratorio de bacteriología del HIGA Evita de Lanús, provenientes de pacientes adultos en AVM internados en UCI, Unidad Coronaria (UCO) y Unidad de *shock room* (USR). El análisis se centró en la información microbiológica correspondiente a los períodos de junio/2020 a marzo/2021 (P1) y junio/2021 a marzo/2022 (P2).

Para la correcta interpretación de los resultados de las muestras estudiadas se aplicaron:

1. Criterios preanalíticos: se incluyeron las muestras debidamente identificadas con los datos del paciente y remitidas en recipientes estériles.
2. Criterio de calidad: definido en relación con la observación microscópica en fresco y por la tinción de Gram; se consideraron de buena calidad aquellas muestras que presentaron > 25 leucocitos y < 10 células epiteliales escamosas /campo de 100X [8].
3. Criterios microbiológicos: los resultados de los cultivos se expresaron como: *No se aíslan bacterias*: cuando no se detectó desarrollo microbiano; *Flora de vía aérea superior* (FVAS): cuando se aislaron comensales comunes de la flora orofaríngea; *Flora colonizante o polimicrobiana*: cuando se obtuvo crecimiento de uno o más microorganismos no habituales en la flora orofaríngea en muestras que no cumplieron con los criterios de calidad establecidos; *Muestras jerarquizables*: aislamiento de hasta dos o tres microorganismos que superaron los siguientes puntos de corte: 10^4 UFC/mL en mini-BAL (Lavado broncoalveolar no broncoscópico); 10^5 UFC/mL en aspirado traqueal de pacientes bajo tratamiento antimicrobiano y 10^6 UFC/mL en aquellos sin tratamiento [9,10], en muestras con los criterios de calidad microscópicos. Criterio de rechazo: se aplicó a las MR que no cumplieron con el criterio preanalítico.

Procesamiento de las muestras

Pretratamiento: en las MR con alto contenido mucoso, se mezclaron partes iguales de la misma y de N- acetil cisteína al 1%.

Cultivo semicuantitativo: De la solución obtenida, o de la MR sin pretratar, se realizó una dilución 1/10 en solución fisiológica estéril. A partir de esta dilución, se realizaron cuatro diluciones seriadas, (diluciones finales 1/10.000 y 1/ 100.000), lo que permitió una correcta cuantificación de las unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml). Se sembraron 0,1 ml de las diluciones finales en placas de agar cromogénico (Agar Chrom ID® CPS® Elite, Biomérieux, Brasil) y agar chocolate (Laboratorio Argentino, Argentina).

Las placas de cultivo se incubaron a 37°C en atmósfera normal para los medios cromogénicos y suplementada con CO_2 para los agares chocolate. Se realizó una primera observación del desarrollo bacteriano a las 24 horas con posterior lectura a las 48-72 horas. Los resultados se informaron como *UFC/ml*. A todas las muestras se les realizó la tinción de Ziehl-Neelsen para visualizar bacilos ácido - alcohol resistentes, y la coloración de Gram. No se realizaron cultivos micológicos.

La identificación bacteriana en el nivel de género y especie, y la concentración mínima inhibitoria (CIM) de los aislados se realizaron con el sistema automatizado Phoenix® (Phoenix® 2.20.0./V6,91A, Becton Dickinson, USA). En el caso de ser necesario, se incorporaron pruebas de identificación manual y de antimicrobianos no incluidos en los paneles Phoenix®. Los mecanismos de resistencia se confirmaron con métodos fenotípicos. La sensibilidad a colistina (COL) se realizó por el método "col-Drop"[11]. Se investigó la meticilino -resistencia en los aislados del género *Staphylococcus*, la resistencia a glicopéptidos en las especies del género *Enterococcus*, y la producción de carbapenemasas en los bacilos Gram negativos, que fueron considerados los mecanismos de resistencia de impacto clínico.

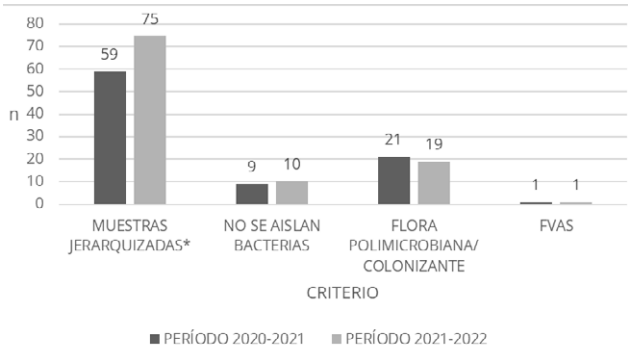
Análisis de datos

Como bases de datos, se utilizaron los sistemas informáticos Hexa-LIS V4 y EpiCenter (EpiCenter: V7.00A/V6.91A). Los datos obtenidos se analizaron utilizando el programa Excel (Microsoft 365, versión 2112, para Windows). Para el análisis estadístico de estos, se usaron tablas de contingencia con los resultados de las variables a comparar; a efectos de establecer las diferencias y sus significancias, se usó el estadístico Chi^2 (para un valor de $p<0,05$) y el programa EpiDat V2.0.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética e Investigación de la institución. Este proyecto se enmarcó como "práctica epidemiológica obligatoria" en establecimientos de salud, en el contexto del Programa de Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de Salud, por lo que no se requirió de consentimiento informado. No se realizó ningún procedimiento fuera de los estándares de atención. Se respetó la confidencialidad de la identidad de los pacientes, por el uso de una codificación alfanumérica.

Figura 1. Clasificación de las muestras respiratorias según el criterio de jerarquización usado.



▸ En el período 2021-2022, hubo un aumento significativo de muestras jerarquizadas (p=0,030; Xi^2=4,69; OR= 0.5536 (0.323-0.947). FVAS: flora de vías aéreas superiores.

Resultados

Período 1

Se estudiaron 90 MR procedentes de 66 pacientes (Tabla I); 86 fueron aspirados traqueales (At) y 4 mini-BAL, que representaron el 96% y el 4%, respectivamente. La clasificación de las muestras según criterios de jerarquización se detalla en la Figura 1. La procedencia de las muestras por servicio de internación se detalla en la Tabla II.

De las muestras jerarquizadas, se obtuvieron 113 aislados. La distribución de los microorganismos según su clasificación por la tinción de Gram se detalla en la Tabla III. La frecuencia de cada microorganismo se detalla en la Figura 2.

En 89 de los 113 aislados, se estudió la sensibilidad antimicrobiana; 38 (42,7%) presentaron alguno de los mecanismos de resistencia bajo vigilancia.

En 17/51 (33%) *Enterobacterales* se confirmó la producción de carbapenemasas; 11 (82%) presentaron el fenotipo KPC. El 82% de las carbapenemasas se detectaron en *Klebsiella pneumoniae*. Todos los *Acinetobacter* spp disponibles para pruebas de sensibilidad (n=15) resultaron multirresistentes, solo sensibles a COL. De 8 *Pseudomonas aeruginosa,* 2 produjeron carbapenemasas. En 3/13 (23,1%) *S. aureus,* se confirmó la meticilino-resistencia. Se documentó un único aislado de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

Período 2

Se estudiaron 105 MR procedentes de 68 pacientes (Tabla I); 104 fueron At y 1 BAL, que representaron el 99% y el 1%, respectivamente. La clasificación de las muestras según criterios de jerarquización se detalla en la Figura 1. La procedencia de las muestras por servicio de internación se detalla en la Tabla II.

De las muestras jerarquizadas, se obtuvieron 113 aislados. La distribución de los microorganismos de acuerdo con su clasificación por la tinción de Gram se detalla en la Tabla III. La frecuencia de cada microorganismo se detalla en la Figura 2. Se observa que en ambos períodos predominaron las bacterias Gram negativas, que representan cerca del 80% del total de bacterias jerarquizadas.

En 106 de los 113 aislados, se estudió la sensibilidad antimicrobiana, 52 (49,1%) presentaron alguno de los mecanismos de resistencia bajo vigilancia. En 16/44 (38,4%) *Enterobacterales* se confirmó la producción de carbapenemasas, y 13 (81%) presentaron el fenotipo metalo-carbapenemasa (MBL). El 81,3% de las carbapenemasas, se detectó en integrantes de la tribu *Proteae*. Todos los aislamientos de *Acinetobacter* spp (n=33) presentaron multirresistencia

Tabla I. Distribución de los pacientes según su género.

Pacientes según su género*	Período 2020-2021		Período 2021-2022	
	n	%	N	%
Varones	43	68	30	44
Mujeres	23	32	38	56
TOTAL	66	100	68	100

▸ *p=0,014; Xi^2=5,97; OR=2,36 (1,17-4,75). El cambio en la relación varón / mujer fue estadísticamente significativo.

Tabla II. Cantidad de muestras procesadas según el servicio de internación.

Procedencia de la muestra por servicio de internación	Período 2020-2021		Período 2021-2022	
	n	%	n	%
UCI	64	71	105	100
UCO	18	20	0	0
USR	8	9	0	0
Total	90	100	105	100

▸ UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; UCO, Unidad Coronaria; USR Unidad de *shock room.*

solo sensible a COL. De 7 *Pseudomonas aeruginosa,* solo una produjo carbapenemasas. En 2/7 (28,6%) *S. aureus,* se confirmó la meticilino-resistencia. No se aislaron *Enterococcus* spp, en este período.

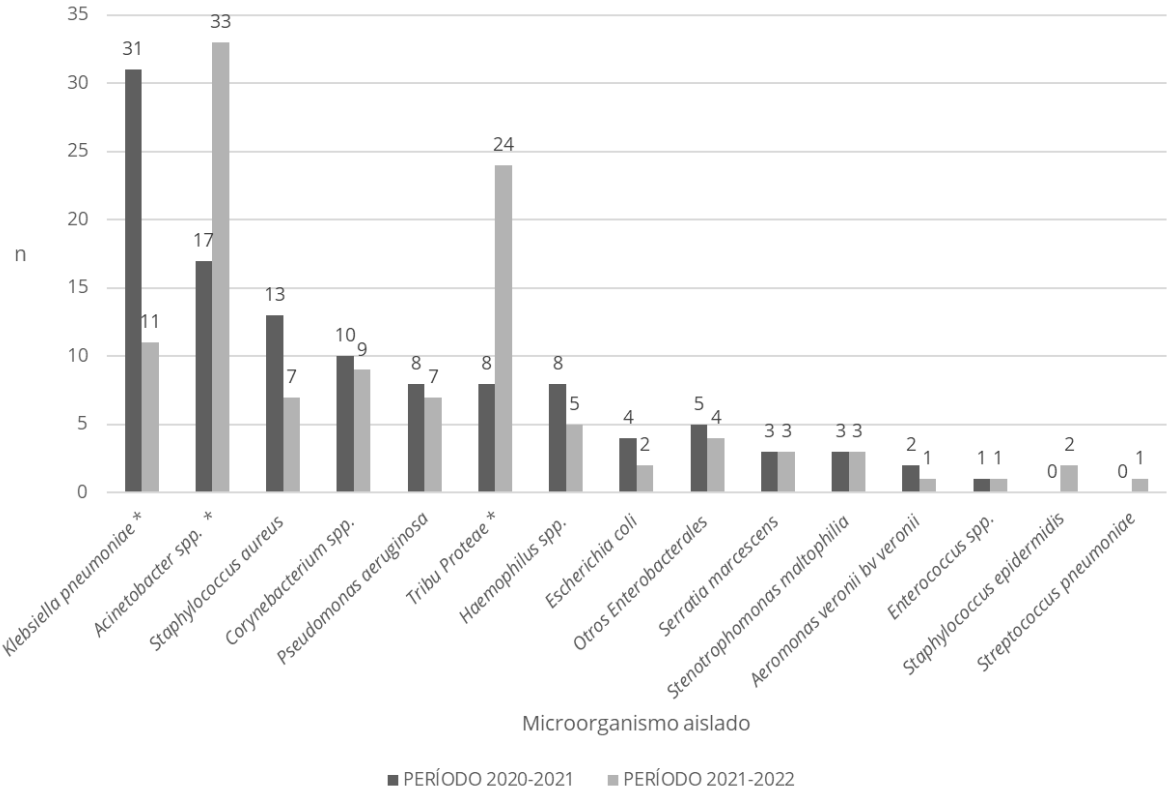
Si se comparan los porcentajes de resistencia encontrados para los mecanismos de resistencia de impacto clínico en P1 y P2 (42,7% y 49,1%, respectivamente), estos no presentaron diferencias significativas (p=0,375; X_i^2= 0,78; OR= 0,774 [0,439- 1,36]).

Discusión

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) está definida como aquella que ocurre luego de 48 h del inicio de la asistencia respiratoria. Es la primera causa de infección en el paciente ventilado y presenta elevadas tasas de morbimortalidad. Dada su gravedad, ante la sospecha de NAVM, se deben tomar muestras e iniciar de inmediato el TEI[6].

Durante los períodos analizados, se recibieron 90 MR en el P1 y 105 en el P2, de 66 y 68 pacientes, respectivamente. Se procesó un mayor número de MR de mujeres en el segundo período (58%) (p<0,05; X_i^2=5,97; OR=2,36 [1,17-4,75]).

Figura 2. Distribución de microorganismos aislados en las muestras procesadas en cada período.



▸ *Microorganismos que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los períodos estudiados. Se observó una disminución en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en el P2 con respecto al P1 (p=0.00063, Xi^2=11.70), junto a un aumento de aislamientos de *Acinetobacter* spp. (p=0,010, Xi^2=6,57) y miembros de la tribu *Proteae* (p=0,0023, X^2i=9,32) en el P2.

Tabla III. Distribución de microorganismos según la clasificación por la tinción de Gram.

Clasificación según tinción de Gram*	Período 2020-2021		Período 2021-2022	
	N	%	n	%
Microorganismos Gram positivos	24	21,2	20	17,7
Microorganismos Gram negativos	89	78,8	93	82,3
Total	113	100	113	100

▸ *p=0,50; Xi^2=0,45; OR=0,79 (0,41-1,54). No se encontró diferencia significativa.

Durante el P2, solo se recibieron MR de UCI, mientras que, en el P1, de UCI, Unidad Coronaria (UCO) y Unidad de *shock room* (USR). Esto se debió a que, durante el P1, tanto UCO como USR funcionaron como UCI polivalente ante la necesidad de aumentar las camas disponibles debido al inicio de la pandemia por COVID-19. Más del 96% de las MR procesadas durante ambos períodos fueron At. Al ser este un método accesible, no cruento para obtener secreciones en el paciente ventilado, y cuyos resultados, de acuerdo con la literatura, se correlacionan con los obtenidos con los métodos invasivos, la muestra resultante es actualmente la más utilizada para el estudio etiológico de la NAVM[3,5].

En relación con la calidad de las MR, en el P2 se obtuvo un mayor número de muestras jerarquizables (p<0,05; Xi^2=4,69; OR=0.5536 [0.323-0.947]). El At comenzó a ser usado más frecuentemente durante la pandemia por COVID-19. Esto pudo impactar en la calidad de las muestras debido a un mejor entrenamiento del personal en cuanto al procedimiento de toma y procesamiento de las mismas. El rendimiento del At puede tener variabilidad debido a que es afectado por factores como el tiempo de evolución de la neumonía, la administración de antibióticos, la dificultad para diferenciar entre agente causal de colonización, y la demora de su procesamiento puede causar descenso o sobrecrecimiento del recuento bacteriano[12].

Se ha reportado en la literatura que, en la etiología de la NAVM, predominan los bacilos Gram negativos[13,14], dato que fue coincidente con los resultados de ambos períodos, información que es relevante para establecer el TEI.

Según el informe del Programa VIHDA correspondiente a 2021, los principales microorganismos documentados en NAVM en 54 UCI de Argentina fueron (%): *Acinetobacter* spp (21,7), *Pseudomonas aeruginosa* (20,4), *Klebsiella pneumoniae* (19,0), *Staphylococcus aureus* (14,2), *Serratia marcescens* (4,3), *S. maltophilia* (3,6) y *Proteus mirabilis* (3,4)[7]. En nuestro estudio, se obtuvo el mismo número de microorganismos totales documentados en las MR de cada período, con diferencias significativas en la frecuencia individual de tres de las seis especies más prevalentes. Se observó una disminución significativa de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (p<0.05, X_i^2=11.70) y un aumento de aislamientos de *Acinetobacter* spp. (p<0.05, X_i^2=6,57) y de integrantes de la tribu *Proteae* (p<0.05, X_i^2=9,32) en el P2; para los restantes tres aislados más frecuentes, *Staphylococcus aureus, Corynebacterium* spp y *Pseudomonas aeruginosa,* no hubo diferencias. Si comparamos estos datos con los del Programa VIHDA, si bien hay coincidencia de los microorganismos más prevalentes, existen variaciones en la frecuencia relativa de cada uno de ellos, lo que marca la importancia de conocer la epidemiología local.

Uno de los mayores problemas relacionados con el manejo clínico de la NAVM y otras IACS es el aumento en la prevalencia de microorganismos multidrogorresistentes (MDR). Esto puede llevar a una mayor tasa de administración de TEI inadecuado, lo cual está asociado a una mayor mortalidad[1]. En los bacilos Gram negativos, la resistencia a carbapenemes es una de las más preocupantes por su rápida diseminación, alta prevalencia y consecuente limitación de opciones terapéuticas.

De acuerdo con los datos de este estudio, todos los *Acinetobacter* spp, estudiados en los P1 y P2 presentaron un perfil de MDR, solo sensible a COL. La resistencia a carbapenemes debida a carbapenemasas se presentó en el 33% y 38,4% de los *Enterobacterales* en los P1 y P2, respectivamente (p>0,05). Si bien este dato no presentó diferencia, hubo un cambio en la epidemiología, dado que el microorganismo portador del determinante de resistencia a carbapenemes prevalente en el P1 resultó ser *Klebsiella pneumoniae* (81%) y, en el P2, correspondió a la tribu *Proteae* (81,2%). Del mismo modo, hubo un cambio del fenotipo de resistencia a carbapenemes prevalente: el fenotipo KPC en el P1 y el fenotipo MBL en el P2. Con respecto a *Pseudomonas aeruginosa,* no se hallaron diferencias en la resistencia a carbapenemes, ya que permaneció similar en prevalencia y perfil de resistencia en cada período. Tampoco hubo diferencias en la meticilino- resistencia en *S. aureus,* con 23,1% y 28.6% para P1 y P2, respectivamente.

Respecto del cambio en la prevalencia de los microorganismos observada entre ambos períodos, un dato a considerar fue el aumento del uso de COL. Durante el P1, se usaron 386 frascos de COL, mientras que en el P2 se usaron 1064 frascos ampolla, lo que se traduce en un aumento de 2,8 veces de la DDD/1000xdía para una ocupación de camas similar en ambos períodos y cercana al 100%. Teniendo en cuenta que el consumo de antibióticos puede seleccionar aquellos microorganismos resistentes a los mismos, como ocurre con la tribu *Proteae* respecto de COL, se plantea esta situación como una hipótesis de interés y que deberá ser motivo de investigación.

Según el documento elaborado en 2018 por la Sociedad

Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), se recomienda que el TEI sea acorde con la epidemiología local, estratificación por días de internación en UCI y hospitalaria (temprana ≤ 4 días o tardías ≥5 días) y factores de riesgo para microorganismos MDR[9]. Por este motivo, conocer los microorganismos causales de NAVM en cada institución permite una mejor identificación de los pacientes en alto riesgo de infección por patógenos MDR, como suelen ser los bacilos Gram negativos, y evita el uso de antibióticos de amplio espectro cuando la infección es causada por microorganismos sensibles[16, 17].

Conclusiones

La correcta interpretación de los resultados microbiológicos, en pacientes en AVM, implica una alta sospecha clínica, y sumado a los parámetros clínicos y radiológicos que sugieren NAVM [9], el laboratorio aporta la etiología.

Este estudio se basó fundamentalmente en el relevamiento y análisis de los resultados microbiológicos, y esto puede ser asumido como una limitante del mismo. No obstante, el cambio en la frecuencia de los microorganismos aislados en las MR y del perfil de resistencia detectados en ambos períodos [18] pone en evidencia la importancia de vigilar los agentes asociados a NAVM, ya que permite adecuar el TEI y establecer medidas apropiadas para su prevención y contención.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. G. Malbrán; Ministerio de Salud de la Nación; Sociedad Argentina de Infectología; Sociedad Argentina de Terapia Intensiva; Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones; Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica; Federación Farmacéutica de la República Argentina. Documento de Consenso Interinstitucional. Estrategia multimodal de intervención: Aspectos generales, medidas de aislamiento, desinfección y limpieza del entorno del paciente, paquetes de medidas para la prevención de infecciones asociadas a dispositivos. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ANLIS Dr. G. Malbrán; 2021. Recuperado el 01 de Julio de 2023 de https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-10/Consenso%20Interinstitucional%20INE.pdf
2. República Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Consenso nacional para la implementación de programas de prevención y control de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) en los establecimientos de salud. 2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria-. Buenos Aires: Poder Ejecutivo Nacional; 2018. Consultado el 1 de julio de 2023. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/rm-690-2018.pdf
3. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. Med. Intensiva [Internet]. 2010. [citado 2024 Nov 15] ; 34(5): 318-324. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912010000500005&lng=es.
4. Klompas M. Prevention of ventilator-associated pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(7):791-800, https://doi.org/10.1586/eri.10.59
5. Estella A, Álvarez-Lerma F. ¿Debemos mejorar el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica?. Med Intensiva. 2011;35(9):578-582.
6. González AL, Lares M, Cremona A, De Cristófano A, Balasini C, Domínguez C, et al. Actualización en neumonía asociada a la ventilación mecánica. Rev Argent Ter Intensiva. 2019;Supl 1.
7. Pagano I (ed.). Reporte anual de vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud 2021. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. C. Malbrán; 2022.
8. Cacho-Calvo JB, Meseguer-Peinado MA, Oliver-Palomo A, Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. Protocolo Clínico de SEIMC; 2007.
9. Cornistein W, Colque AM, Staneloni MI, Lloria MM, Lares M, González AL, et al. Neumonía asociada a ventilación mecánica: Actualización y recomendaciones inter-sociedades, Sociedad Argentina de Infectología - Sociedad Argentina de terapia intensiva. Medicina (Buenos Aires). 2018;78(2):99-106.
10. Sesma AC, Francisetti VA, Pintado S, Paiva C, Mangiaterra SM. Valor diagnóstico del método semi-cuantitativo en el procesamiento de aspirados traqueales. Acta bioquím clín latinoam; 2018; 46(3):413-8. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572012000300012&script=sci_abstract
11. Antimicrobianos [Página web]. Argentina. Antimicrobial Agents División. National and Regional Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance. National Institute of Infectious Diseases – ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". 2020. [Acceso febrero 2022]. Colistin Drop test [3 páginas]. Disponible en: http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2020/05/COLISTIN-DROP-TEST-ARGv2020.pdf
12. Álvarez F, Torres A, Rodríguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Medicina Intensiva. 2001;25(7):271-283. Disponible en: https://medintensiva.org/es-recomendaciones-el-diagnostico-neumonia-asociada-articulo-13022458
13. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med. 2020;46(5):888-906, https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0
14. Alnimr A. Antimicrobial Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia: Predictive Microbiology and Evidence-Based Therapy. Infect Dis Ther. 2023;12(6):1527-1552, https://doi.org/10.1007/s40121-023-00820-2
15. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest. 2020;122(1):262-268, https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262
16. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2018;24(5):332-338, https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000526
17. Guillamet CV, Kollef MH. Update on ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2015;21(5):430-438, https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000231
18. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. Clin Microbiol Infect. 2021;27(4):646-7, https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.055

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

ARTÍCULO ORIGINAL

Portación rectal de bacilos productores de carbapenemasas, en la unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital del conurbano bonaerense. Análisis del impacto de las medidas de control de infecciones mediante un estudio de cohorte

Rectal carrying of carbapenemase-producing bacilli in the adult intensive care unit of a hospital in suburban Buenos Aires, Argentina. Analysis of the impact of infection control measures through a cohort study.

Togneri, Ana María[1-5*]; Pérez, Marcela Patricia[1]; Pérez Catalán, Sebastián[1]; Bastanza, Anabela Mailen[1]; Re, Wanda Carla Daniela[2]; Gañete, Marcelo Alejandro[3]; Salas Escalante, Rudy Adhemar[1]; Sztokhamer, Daniel Gustavo[3]; Sampere, Cecilia Liliana[3]; Sablich, Juan Ignacio[3]; Aguirre Herguero, Bernardo Nicolas[3]; Aguirre Zuñiga, Silvia Vanessa[3]; Sanabria, Julieta[3]; Pirrone, Claudia Mabel [2]; Corral, Pablo Rodrigo Jorge [4]; Vindigni, Luis [4]

[1]Unidad de Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
[2]Departamento de Enfermería, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
[3]Sala de Infectología, Clínica Médica, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
[4]Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
[5]Instituto de Ciencias de la Salud, Carrera de Bioquímica, Universidad Nacional Arturo Jauretche. Florencia Varela, Provincia de Buenos Aires.
*Contacto: Togneri, Ana María. Unidad de Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita". Fray Mamerto Esquiú 169 (C.P.1833); datoswhonet.evita@gmail.com; anatogneri66@hotmail.com

Resumen

Introducción. Vigilar la portación rectal de bacilos productores de carbapenemasas (PR-BPC) permite conocer el impacto de las medidas de control de infecciones (MC). Objetivo: Evaluar la eficacia de las MC aplicadas. Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, antes (PI) y después (PP) de implementar las MC, en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos de un hospital de agudos. Durante 4 meses, se estudiaron 155 hisopados rectales de 97 pacientes (PP), por PCR múltiple (BD Max™ System, Becton Dickinson, USA) y pruebas fenotípicas. Resultados: La PR-BPC fue de 48% en ambos períodos. NDM fue la carbapenemasa prevalente y aumentó del 40,4% al 59,1% en el PP (p<0,05). En cada cohorte, 25% de los pacientes portadores tuvo una infección posterior por un bacilo productor de carbapenemasa. Conclusión: El hecho de que la PR-BPC resultase similar en ambos períodos sugiere que las MC no tuvieron el impacto esperado.

Palabras clave: carbapenemasas, portación rectal, vigilancia, medidas de control.

Abstract

Introduction. Monitoring the rectal carrying of carbapenemase-producing bacilli (PR-BPC) allows knowing the impact of infection control measures. Objective: To assess the effectiveness of the control measures applied in the adult intensive care unit of a hospital in suburban Buenos Aires, Argentin**a**. Materials and methods: A prospective cohort study was conducted before (PI) and after (PP) the implementation of the control measures in the Adult Intensive Care Unit of the hospital. For 4 months, 155 rectal swabs from 97 patients (PP) were studied by multiplex PCR (BD MaxTM System, Becton Dickinson, USA) and phenotypic tests were performed. Results: PR-BPC was 48% in both periods. The prevalent carbapenemase was NDM and increased from 40.4% to 59.1% in PP (p<0.05). In each cohort, 25% of the carrier patients had a subsequent infection with carbapenemase-producing bacilli. Conclusion: The fact that PR-BPC was similar in both periods suggests that the control measures did not have the expected impact.

Keywords: carbapenemases, rectal carrying, surveillance, control measures.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 09/03/2024
Aceptado: 10/02/2025

Introducción

La portación rectal de bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas (PR-BPC) es un evento posible en personas hospitalizadas. Los pacientes colonizados están en riesgo de desarrollar infecciones por estos microorganismos, con escasas opciones de tratamiento.

La investigación sistemática de la PR-BPC es una estrategia para prevenir la diseminación de estas bacterias y optimizar la terapia empírica inicial de las infecciones que pudieran ocurrir[1-5].

Mediante un estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos (UCIA) de nuestra institución, se reveló que la tasa de PR-BPC fue del 48,6%[6]. Esto llevó a implementar medidas de control, de acuerdo con diversas guías y recomendaciones orientadas a prevenir y controlar la propagación de bacilos Gram negativos multirresistentes , que consistieron en revisar el cumplimiento del aislamiento de contacto, intensificar la higiene de manos, monitorear la higiene hospitalaria y el circuito de los desechos y optimizar el uso de las facilidades hospitalarias[7,8]. El objetivo de este trabajo fue determinar el impacto de las medidas mencionadas.

Materiales y métodos

Se realizó el estudio de la PR-BPC antes y después de la implementación de medidas de control. En dos períodos de vigilancia no consecutivos, de 4 meses cada uno, se evaluó una cohorte prospectiva de pacientes internados en una UCIA del conurbano bonaerense. La cohorte del primer período (PI: 9/9/2021 al 5/1/2022) se usó como modelo para comparar[6], y, en la segunda cohorte (PP: 9/9/2022 al 9/1/2023), la metodología para incluir a los pacientes fue: 1)- Hisopado rectal (HR) de ingreso a la UCIA: incluyó pacientes con un antecedente de hospitalización, incluso en centros de tercer nivel, y/o antecedente de internación en la UCIA en los 6 meses previos; 2)- A las 48 -72 h del ingreso, se hisopó al paciente que no fue estudiado al ingreso o cuyo primer HR resultó negativo, 3)- Seguimiento durante la estadía en la UCIA: incluyó a los pacientes con un HR negativo realizado con no más de 72 h del HR previo, procedimiento que continuó hasta el egreso o hasta la condición de portador.

Criterios de exclusión: se excluyeron los HR con materia fecal visible y/o no rotulados y/o sin la planilla de recolección de datos.

La PR-BPC se investigó por PCR múltiple (BD Max™ System, Becton Dickinson, USA), directamente del HR[9]. Los HR con PCR negativa se estudiaron a través de métodos fenotípicos, por eso, para cada muestra rectal, se usaron dos hisopos.

Estudio fenotípico: el HR se sembró en placas de agar cromogénico (CPSID3, BioMerieux, Brasil). Todo crecimiento compatible con BGN se estudió con el test de sinergia con discos imipenem (10µg, Laboratorio Britania, Argentina) y meropenem (10µg, Laboratorio Britania, Argentina), enfrentados a discos con ácido fenilborónico (APB 300µg, Laboratorio Britania, Argentina) y EDTA/SMA (372µg de ácido etilendiamino tetraacético, más 900µg de mercaptoacetato de sodio; Laboratorio Britania, Argentina), y la prueba Blue Carba[5,10,11].

Se registraron los datos de edad, sexo, fecha de ingreso a la UCIA, tiempo de estadía, motivo de ingreso, enfermedad de base/comorbilidad, fecha y condición de egreso, resultado del HR, infección posterior por BPC, obtenidos de las historias clínicas, del reporte diario de la UCIA y de Bacteriología, y se volcaron en una base diseñada en hojas de Excel (Microsoft 365). Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron con la media y el desvío estándar (DE) o con la mediana y el rango intercuartílico (RIC 25-75) según su distribución. Las variables discretas se analizaron con el test de Xi^2 o Fischer; las variables continuas se analizaron con el test de t o Kruskall - Wallis. Se consideró significativo un valor de $p<0.05$. Se usó el programa Jamovi (V2.3.28).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética en Investigación de la institución. Este protocolo se realizó en el contexto de "vigilancia de brotes epidémicos o de infecciones intrahospitalarias". La dispensa del proceso de consentimiento informado se encontró justificada en el protocolo y contemplada dentro de las excepciones de las Pautas CIOMS 2016. Se preservó la identidad de los pacientes mediante su codificación alfanumérica.

Resultados

La vigilancia posterior a las medidas de control se realizó desde el 9/9/2022 al 9/1/2023; incluyó 155 HR de 97 pacientes; 47 resultaron positivos, lo que representa una tasa PR-BPC del 48,5%.

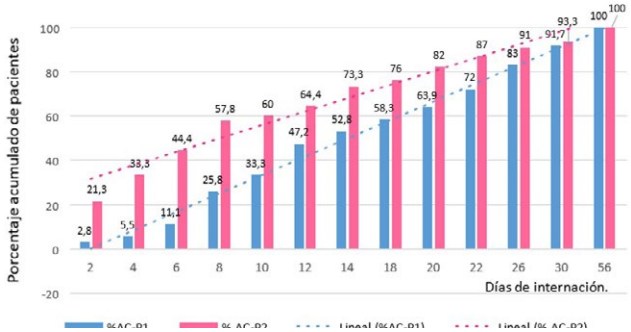
El 26,8% de los pacientes ingresó a la UCIA por un proceso infeccioso. El 77,3% presentó al menos una comorbilidad/enfermedad de base. La frecuencia de aparición fue (n): hipertensión arterial [HTA] (22); diabetes [DBT] más HTA (14); tumor sólido [TS] (5); TS más DBT (4); TS más HTA (4); TS más HTA más DBT (4); enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] (3); insuficiencia renal crónica [IRC] (3); DBT (2); EPOC más HTA (2); EPOC más DBT (2);, insuficiencia renal [IR] más DBT (2); EPOC más HTA más DBT (2); EPOC más HTA más IRC (2); inmunosupresión (2), y otros (2) (Tabla I)[6].

En 17 pacientes portadores (36,2%), se detectó más de un tipo de carbapenemasa. Por PCR, se diferenciaron 66 enzimas con la siguiente frecuencia (n): NDM 59,1% (39); OXA-48like 38,1%(21); KPC 6,1% (4) y VIM/IMP 3,0% (2), y no hubo resultados falsos negativos (PCR: negativa/Cultivo: positivo para BPC) [11-13] (Tabla I).

La infección por un PCR : negativa/Cultivo: positivo para BPC, se confirmó en 12/47 pacientes portadores y en 2/50 pacientes no portadores ($p<0,05$) (Tablas I y II).

El seguimiento de los pacientes hasta su egreso (alta, traslado, pase a sala u óbito), permitió conocer que la tasa de mortalidad de los pacientes colonizados (42,6%) fue significativamente mayor respecto de los pacientes no colonizados (16,0%) ($X_i^2=8,3$; p=0,0039; OR=0,257[0,099-0,66]). El tiempo de internación hasta el egreso, en la población negativa, presentó una mediana de 7 días (RIC: 5,75); en los pacientes colonizados, la mediana fue de 22 días (RIC: 23,0). En ambas cohortes, se obtuvo una PR-BPC del 48,5% (Tabla I)[6].

Figura 1. Porcentaje acumulado de pacientes colonizados en relación con el tiempo de internación en cada período.



▸ Cada barra representa el porcentaje acumulado (%AC) de pacientes colonizados, en función de los días de internación; la línea de puntos indica la tendencia. %AC-PI (P1);%AC-PP(P2): porcentaje de pacientes acumulados en cada período, respectivamente.

En relación con las edades, los pacientes del PP resultaron algo más jóvenes. En cada cohorte, la infección no fue el motivo de internación predominante (PP=26,8%; PI=35,1%); si bien su porcentaje fue menor en el PP, no tuvo diferencias significativas (p>0,05). Con respecto a la presencia de comorbilidades, se encontró una diferencia que puede indicar una mayor susceptibilidad de los pacientes del PI (X_i^2=4,08; p=0,04; OR=1,47 [0,17-0,99]) (Tabla I)[6].

En ambas cohortes, el porcentaje de pacientes colonizados por más de un tipo de carbapenemasas resultó similar: predominaron las metalo-ß-lactamasas (p>0,05), y NDM fue la enzima prevalente, con un incremento significativo en la segunda etapa de vigilancia (p=0,04; X_i^2=4,07; OR=0,46 [0,22-0,98])[6]; el porcentaje de infecciones causadas por BPC, posterior al HR fue significativamente mayor en los pacientes portadores respecto de los no portadores (p<0,05) (Tablas I y II).

Se comparó la proporción de pacientes con infección posterior por BPC entre los pacientes colonizados y no colonizados del propio período. En este dato, no se obtuvo diferencia significativa (p>0,05), aunque la tasa de infección en los pacientes no colonizados del PP (4,0%) fue menor que la de los respectivos pacientes del PI (7,9%) (Tabla I).

Finalmente, se analizó el tiempo desde el ingreso de los pacientes hasta el estado de portador; en los pacientes del PI, los días hasta el HR (+) resultaron en promedio 18,1 (mediana 13,7 [RIC: 15,8]) y, para los pacientes del PP, resultaron en promedio 11,0 (mediana 7 [RIC: 12]), lo que muestra que los pacientes del PP se colonizaron más rápidamente. En forma más gráfica, a las 48 h de internación, el 21,3% de los pacientes del PP ya presentaban un HR (+), mientras que en el PI solo, un 2,8% (Figura 1; Tabla I).

Discusión

Vigilar activamente la PR-BPC contribuye a prevenir su diseminación y medir la eficacia de las acciones de contención[1,7]. Los datos de este estudio muestran que el cumplimiento de las medidas implementadas no fue el adecuado, ya que no se redujo la tasa de colonización existente. Se observó una suerte de similitud entre los pacientes de ambas cohortes: aunque los pacientes del PP resultaron algo más jóvenes, con menor porcentaje de comorbilidades y menor porcentaje de infección por BPC en los no colonizados, y, a pesar de que este grupo de

Tabla I. Características demográficas y clínicas. Hallazgos microbiológicos de los pacientes de cada período de estudio.

Características	Período inicial (PI) N = 74	Período posterior a las medidas (PP) N = 97	p
Edad media en años (±DE)	59,5 (±15,45)	56,0 (±17,09)	ns
Sexo masculino - n (%)	52 (69,3)	64 (65,9)	ns
Presencia de al menos una comorbilidad/enfermedad de base - n (%)	66 (89,2)	75 (77,3)	p=0,04
Internación por un cuadro infeccioso - n (%)	26 (35,1)	26 (26,8)	ns
Portadores de BPC - n (%)	36 (48,6)	47 (48,5)	ns
*Determinante genético de resistencia prevalente en los pacientes HR(+): NDM - n (%)	21/52 (40,4)	39/66 (59,1)	p=0,04
Colonización por más de un tipo de enzima - n (%)	14 (38,9)	17 (36,2)	ns
[1]Paciente HR (+) con infección posterior - n (%)	9/36 (25,0)	12/47 (25,5)	ns
[2]Paciente HR (-) con infección posterior - n (%)	3/38 (7,9)	2/50 (4,0)	ns
Promedio de días al HR (+) Mediana (RIC)	18,1 13,7 (15,8)	11,0 7 (12)	------

▸ DE, desvío estándar; BPC, bacilo productor de carbapenemasas; NDM, Nueva Delhi metalocarbapenemasa; HR, hisopado rectal; HR (+), paciente portador de BPC; HR (-), paciente no portador. *Dato construido con base en el total de determinantes genéticos de resistencias hallados en cada período; [1]OR=1,02 (0,37-2,79); [2]OR=0,48(0,07-3,06).

Tabla II. Infección por BPC posterior al estudio de portación en los pacientes de cada período .

Infección por BPC	Período posterior a las medidas (PP) N=97 HR (+) n (%) HR (-) n (%)	Período inicial (PI) N=74 HR (+) n (%) HR (-) n (%)
Sí	12 (25,5) 2 (4)	9 (25) 3 (7,9)
No	35 (74,5) 48 (96)	27 (75) 35 (92,1)
p OR (IC95%)	<0,05* OR=8,22 (1,70-39,12)	<0,05** OR=3,88 (0,95-15,7)

▸ BPC, bacilo productor de carbapenemasa; HR, hisopado rectal; HR (+), paciente portador de BPC; HR (-), paciente no portador. Test de Fisher* p=0,0026/**p=0,04.

pacientes fue asistido luego de las medidas implementadas, la tasa de PR-BPC fue similar al PI.

En ambas cohortes, se demostró que el porcentaje de infección por BPC y el tiempo de internación fueron significativamente mayores en los pacientes colonizados.

En el PP, la PR-BPC fue un evento que apareció más precozmente. Esto llevó a plantear que, posiblemente, los pacientes, al ingresar a la UCIA, ya estén colonizados, como resultado de una amplia diseminación nosocomial de estos microorganismos, y, de esta manera, se pone en evidencia la "endemia" de la institución. Este hecho representa un desafío para crear nuevas estrategias de prevención, lo que deberá ser objeto de nuevas investigaciones.

Fuentes de financiación

Los reactivos empleados fueron donados por Becton Dickinson, USA, sin tener otra forma de participación.

Agradecimiento

A la Dra. Isabel Desimone por permitir realizar este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Campos-Madueno EI, Moradi M, Eddoubaji Y, Shahi F, Moradi S, Bernasconi OJ, et al. Intestinal colonization with multidrug-resistant *Enterobacterales*: screening, epidemiology, clinical impact, and strategies to decolonize carriers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2023;42(3):229-254, https://doi.org/10.1007/s10096-023-04548-2
2. Yan L, Sun J, Xu X, Huang S. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):155, https://doi.org/10.1186/s13756-020-00816-4
3. Tlpan D, Rafila A. Five-Year Survey of Asymptomatic Colonization with Multidrug-Resistant Organisms in a Romanian Tertiary Care Hospital. Infect Drug Resist. 2022;15: 2959-2967, https://doi.org/10.2147/idr.s360048
4. Callejón Fernández M, Madueño Alonso A, Abreu Rodríguez R, Aguirre-Jaime A, Castro Hernández MB, Ramos-Real MJ, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing bacteria in Spanish long-term care facilities: a multicentre point-prevalence study. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):163, https://doi.org/10.1186/s13756-022-01200-0
5. Nicola F, Cejas D, González-Espinosa F, Relloso S, Herrera F, Bonvehí P, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 Resistant To Ceftazidime-Avibactam Producing KPC-31 and the Novel Variant KPC-115 during COVID-19 Pandemic in Argentina. Microbiol Spectr. 2022;10(6):e0373322, https://doi.org/10.1128/spectrum.03733-22
6. Togneri A. M, Pérez M, Pérez Catalán S, Bastanza A, Re W, Gañete M, et al. Vigilancia activa de la portación de bacilos productores de carbapenemasas por PCR múltiple en tiempo real. Experiencia a cuatro meses de su implementación. ByPC. 2024;88(2):15-19, https://doi.org/10.62073/bypc.v88i2.234
7. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20Suppl1:1-55, https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427
8. Barcelona L, Pagano I, Sued O, Reina R, Andión E, Almuzara M, Sudano D. Documento de Consenso Interinstitucional. Estrategia Multimodal de Intervención-Febrero 2021. Disponible en: https://www.sati.org.ar/consenso-interinstitucional-estrategia-multimodal-de-intervencion-2021. [Fecha de consulta: enero del 2022]
9. Girlich D, Oueslati S, Bernabeu S, Langlois I, Begasse C, Arangia N, et. al. Evaluation of the BD MAX Check-Points CPO Assay for the Detection of Carbapenemase Producers Directly from Rectal Swabs. J Mol Diagn. 2020;22(2):294-300, https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.10.004
10. Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología. INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Alerta epidemiológica emergencia de *Enterobacterales* doble productores de carbapenemasas. Boletín Informativo nro. 4 - abril 2021. Disponible en http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/05/Alerta-epidemiol%C3%B3gica-dobles-productores-de-carbapenemasa-COVID-19-v4.pdf [Fecha de consulta julio de 2023].
11. Caliskan-Aydogan O, Alocilja EC. A Review of Carbapenem Resistance in *Enterobacterales* and Its Detection Techniques. Microorganisms. 2023;11(6):1491, https://doi.org/10.3390/microorganisms11061491
12. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969-76, https://doi.org/10.1128/aac.01009-09
13. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(3):277-297, https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1268918

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

ARTÍCULO ORIGINAL

Epidemiología molecular del virus del papiloma humano en el tamizaje del cáncer cervicouterino en Córdoba, Argentina

Human Papillomavirus Molecular Epidemiology in Cervical Cancer Screening in Córdoba, Argentina.

Cippitelli, Franco[1]; Rivarola, María Elisa[1]; Sicilia, Paola[1]; Cuba, Facundo[2]; Poklépovich, Tomás[2]; Barbás, María Gabriela[1]; Castro, Gonzalo Manuel[1]; Kademian, Silvia María Eugenia [1*]

[1]Departamento Laboratorio Central, Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina.
[2]Unidad Operativa Centro Nacional de Genómica y Bioinformática, ANLIS - 'Dr. Carlos G. Malbrán'. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
*Contacto: Kademian, Silvia. Tránsito Cáceres de Allende 421 - Bº Nueva Córdoba, CP ARX5000HVE, Córdoba, Argentina; silviakademian@gmail.com

Resumen

Introducción: Las pruebas moleculares, seguidas de citología en mujeres positivas para HPV, proporcionan un aumento significativo de la sensibilidad y especificidad en la detección temprana de la neoplasia cervical. Objetivos: a) Evaluar los resultados de la prueba cobas ® 4800 HPV (Roche), introducida como estrategia de detección primaria del cáncer cervicouterino en los algoritmos locales, y b) Caracterizar la distribución de genotipos empleando técnicas de secuenciación masiva. Materiales y métodos: Se tamizaron 3685 mujeres, de entre 30 y 64 años, con patología cervical desconocida. Se recolectaron muestras para pruebas de HPV y de citología, como prueba de *triage*. Las muestras positivas para HPV fueron analizadas por secuenciación masiva. Resultados: La positividad global para HPV de alto riesgo fue del 12,6% (464/3685). Dentro de las muestras positivas, los HPV 16 y 18 estuvieron presentes, en infección simple o combinada, en el 20,7% (96/434) y el 13,8% (64/434) de los casos, respectivamente, mientras que, en el 72,8% (338/464) de los casos, se identificaron exclusivamente otros genotipos de HPV de alto riesgo, distintos del HPV 16 y 18. Conclusiones : El ensayo comercial utilizado permitió la genotipificación parcial, lo que posibilitó la estratificación del riesgo y priorizó la toma de decisiones clínicas en mujeres positivas para HPV 16 y 18. La implementación de rutina de la genotipificación ampliada mediante secuenciación masiva permitirá afrontar nuevos desafíos en el abordaje de la epidemiología molecular del HPV.

Palabras clave: *Papillomaviridae,* virus del papiloma humano, epidemiología molecular, tamizaje, cáncer cervicouterino.

Abstract

Introduction: Molecular assays followed by cytology in Human Papillomavirus (HPV)-positive women provide a significant increase in sensitivity and specificity in the early detection of cervical neoplasia. Objectives: a) to evaluate the results of the "Cobas 4800 HPV Test" (Roche), introduced as a primary screening strategy for cervical cancer into the local algorithms; and b) to characterize the distribution of genotypes using massive sequencing techniques. Materials and Methods: A total of 3685 women between 30 and 64 years of age with unknown cervical pathology were screened. Samples were collected for HPV testing and cytology as a triage test. HPV-positive samples were further analyzed by massive parallel sequencing. Results: The overall positivity for high-risk HPV was 12.6% (464/3685). Among the positive samples, HPV 16 and 18 were present in simple or combined infections in 20.7% (96/434) and 13.8% (64/434) of the cases, respectively, whereas exclusively high-risk HPV genotypes other than HPV 16 and 18 were present in 72.8% (338/464) of the cases. Conclusions: The commercial assay used allowed partial genotyping, particularly enabling risk stratification and prioritizing clinical decision making in women positive for HPV 16 and 18. The routine implementation of extended genotyping through massive sequencing will allow facing new challenges in addressing the molecular epidemiology of HPV.

Keywords: *Papillomaviridae,* Human Papillomavirus, Molecular Epidemiology, Screening, Cervical Cancer.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 23/10/2024
Aceptado: 03/02/2025

Introducción

La infección persistente por el virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) es un requisito necesario, pero no suficiente, para el desarrollo del cáncer cervical (CC)[1]. Por este motivo, solo una pequeña proporción de mujeres infectadas desarrolla lesiones premalignas, conocidas como *neoplasia intraepitelial cervical de grado 3* (NIC3) y *adenocarcinoma in situ*, las cuales, con el tiempo, pueden progresar a cáncer.

Hasta la fecha, se han descrito más de 200 genotipos de HPV[2] , de los cuales más de 40 infectan el tracto anogenital y aerodigestivo. Catorce de estos están asociados con un mayor riesgo de desarrollar CC y son considerados HPV de alto riesgo oncogénico (HPV-AR)[3]. Los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 están presentes en el 90% de los casos de CC, siendo los genotipos 16 y 18 responsables del 70% de los tumores[4].

Mundialmente, se estima que en 2022 aproximadamente 662000 mujeres fueron diagnosticadas con CC y, de estas, 348000 fallecieron por esta causa[5]. En Argentina, alrededor de 4600 nuevos casos de CC son diagnosticados cada año, y casi la mitad de las mujeres muere a causa de la enfermedad. El 82% de estas muertes ocurre en mujeres mayores de 40 años[6].

En la provincia de Córdoba, la tasa de mortalidad está por debajo de la media nacional[7]. Sin embargo, podría existir un subregistro de casos, especialmente en poblaciones vulnerables, ya que un estudio reciente identifica el CC como el cáncer más prevalente en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de la provincia de Córdoba[8].

La evidencia actual indica que el tamizaje del CC utilizando ensayos que detectan el material genético del HPV es más efectivo que el uso de métodos basados en citología[9]. Si bien existen numerosos métodos moleculares para la detección del virus, es fundamental que los mismos estén validados clínicamente para detectar infecciones virales asociadas al riesgo de desarrollar NIC de grado 2 o superior (NIC2+). La mayoría de los métodos comerciales disponibles para genotipificar el HPV están basados en hibridación, RFLP o PCR en tiempo real[10]. Las pruebas moleculares, seguidas de citología en mujeres positivas para el virus, proporcionan un aumento significativo de la sensibilidad y de la especificidad clínicas en la detección temprana de la neoplasia cervical.

Las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) existen desde hace varias décadas, pero, recién en los últimos años, comenzaron a cambiar el potencial diagnóstico de los laboratorios de microbiología clínica y salud pública[11]. Estas metodologías, altamente sensibles, posibilitan la detección de genotipos del HPV presentes en un bajo número de copias, y la caracterización de infecciones múltiples. Además, permiten la identificación de nuevos genotipos y determinar si el virus se ha integrado al genoma celular, un evento genético clave en el desarrollo y la progresión a CC[12]. A pesar de todas estas ventajas, las técnicas de NGS aún no se implementan rutinariamente en el entorno clínico debido a la falta de estandarización, directrices de calidad y costos más elevados[13].

Argentina cuenta con el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC)[14], cuyo objetivo principal es reducir la incidencia y mortalidad debida a este tipo de neoplasia. Para ello, diseña, implementa y evalúa estrategias para fortalecer los programas de prevención provinciales. En la provincia de Córdoba, el Programa Provincial de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en Atención primaria (PPCCUAPS) cuenta con una prueba comercial de HPV validada para el tamizaje desde el año 2017[15]. Si bien esta prueba se implementó hace varios años, se dispone de escasos datos poblacionales sobre los genotipos circulantes en el ámbito local. Conocer a fondo la epidemiología molecular del HPV en la era vacunal aportará información para la toma de decisiones sanitarias. La vigilancia epidemiológica impactará en el desarrollo de nuevas fórmulas vacunales y la adecuación de las pruebas de HPV utilizadas en el tamizaje para optimizar su desempeño. Asimismo, podría contribuir en el nivel individual a una mejor estratificación del riesgo de desarrollar CC y a la toma de decisiones terapéuticas, una vez establecida su sensibilidad clínica.

En este sentido, el objetivo del estudio fue proporcionar información actualizada sobre la epidemiología molecular del HPV en mujeres tamizadas en el contexto del programa de prevención de CC de la provincia de Córdoba.

Materiales y métodos

Población de estudio

Se realizó un estudio transversal, observacional y retrospectivo en el cual se evaluaron muestras de cepillados cervicouterinos, recolectadas en la ciudad de Córdoba en el período de mayo 2021 - mayo 2022, en el marco del PPCCUAPS.

Según el algoritmo utilizado, a las mujeres con una prueba de HPV positiva, se les ofreció acceder a una evaluación adicional. Dicho *triage* incluyó: citología cervical, colposcopía y, eventualmente, la toma de una muestra de biopsia para confirmación diagnóstica. Los resultados de citología se clasificaron según el sistema Bethesda 2001[16] y las histologías, según la nomenclatura de LAST[17].

Los criterios de inclusión del programa de tamizaje fueron: no estar gestando, no haberse sometido a histerectomía total, no presentar citología anormal previa y el cumplimiento de las condiciones de preparación previa de las pacientes para la toma de muestra adecuada.

Las participantes prestaron su consentimiento para la realización de los estudios ginecológicos que forman parte de sus controles de rutina.

Las mujeres participantes se clasificaron en siete grupos etarios: 30-34 años, 35-39 años, 40-44 años, 45-49 años, 50-54 años, 55-59 años y 60-64 años, para el análisis de la positividad de HPV-AR y la distribución de genotipos.

Detección del HPV

La detección y genotipificación del HPV se realizó con la prueba cobas® HPV (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania) siguiendo estrictamente las indicaciones del fabricante. La misma detecta y tipifica los HPV-AR mediante PCR en tiempo real, discriminando los genotipos HPV-16, HPV-18 de manera individual y, en forma agrupada, otros 12

genotipos de alto riesgo (HPV-Ot: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68).

NGS y análisis bioinformático

Para la genotipificación extendida, se amplificó un fragmento de 450 pares de bases de la región L1 del genoma del HPV utilizando el juego de *primers* PGMY[18]. La preparación de librerías se realizó mediante un protocolo adaptado con el kit COVIDSeq (Illumina, USA) utilizando los reactivos de preparación de librerías, a partir del paso de tagmentación. La secuenciación se realizó en la plataforma MiSeq (Illumina, USA) mediante secuenciación de extremos emparejados (2x 150 nucleótidos) y fragmentos con un tamaño promedio de 350 nucleótidos.

Las lecturas obtenidas se alinearon contra los genomas de referencia obtenidos de la base de datos PaVE[19]. Se utilizaron únicamente los genomas correspondientes a genotipos del HPV que tienen tropismo por tejidos de origen humano (Tabla suplementaria 1). La alineación se realizó con BWA[20] y se empleó la herramienta SAMtools[21] para el filtrado y el mapeo. Se excluyeron las lecturas que no mapearon contra ninguna de las referencias y aquellas con una calidad de mapeo menor de Q30.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y exploratorio de los datos para calcular las frecuencias de las variables de interés. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* Infostat versión 2020[22], aplicando la prueba de chi cuadrado. La significancia estadística se estableció en $p<0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y siguiendo las normas éticas locales específicas, establecidas por el Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba, Argentina.

Resultados

Características de la población en estudio

Se estudió un total de 3685 muestras de cepillados cervicouterinos, correspondientes a mujeres entre 30 y 64 años [edad media: 46 (± 8) años]. La positividad global del HPV fue del 12,6% (464/3685) (IC_{95}: 11,3 a 13,4). La mayor tasa de positividad para HPV se registró en el grupo etario de 30-34 años, con tendencia a la baja en los rangos etarios siguientes, y se observó un incremento a partir del grupo etario de 50-54 años (Figura 1).

Distribución de genotipos

El 13,6% (63/464) de los casos fue positivo para HPV-16; el 3,7% (17/464), para HPV-18 y el 72,8% (338/464), para el grupo HPV-Ot. En el 9,9% (46/464) de los casos restantes, se detectaron las siguientes combinaciones: 63,0% (29/46) HPV-16 + HPV-Ot; 28,3% (13/46) HPV-18 + HPV-Ot; 6,5% (3/46) HPV-16 + HPV-18 + HPV-Ot); 2,2% (1/46) HPV-16 + HPV-18. La distribución de genotipos por grupo etario sigue la misma tendencia que la distribución global: el grupo HPV-Ot es el más abundante, seguido del HPV-16 y, por último, el HPV-18. En el grupo etario de 30-34 años, la proporción de genotipo HPV-16 es significativamente mayor en comparación con el resto de los grupos etarios ($p<0.05$). En este mismo rango etario, aproximadamente un 40% de los casos corresponde a los dos genotipos de mayor poder oncogénico, HPV-16 y HPV-18 (Figura 1).

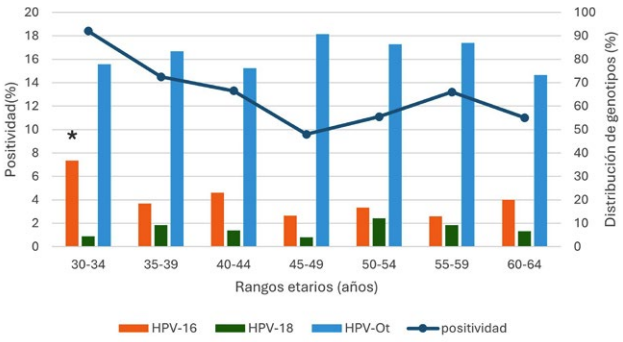
Datos citohistológicos

Del total de participantes con prueba de HPV positiva, el 37,5% (174/464) respondió a la convocatoria para la evaluación adicional o *triage* concurriendo a la toma de muestra para la realización de estudios de citología y colposcopía. En las citologías patológicas (HSIL) se encontró un 60% (15/25) de casos asociados a la presencia de genotipos HPV 16 y/o HPV-18, mientras que un 40% (10/25) de los casos estuvo asociado a la presencia de HPV-Ot. En las

Tabla I. Distribución de genotipos según diagnostico citológico.

Genotipo	Diagnóstico citológico						
	AG-NOS	ASC-H	ASC-US	HSIL	LSIL	NILM	Total
HPV-16	0	0	0	11	0	10	21
HPV-18	0	1	0	0	1	2	4
HPV-Ot	2	5	8	6	14	95	130
HPV-16 + HPV-Ot	0	1	0	3	3	4	11
HPV-18 + HPV-Ot	0	0	0	1	0	5	6
HPV-16 + HPV-18 + HPV-Ot	0	0	0	0	2	0	2
Total	2	7	8	21	20	116	174

Figura 1. Rango etario vs. positividad y distribución de genotipos.



▸ La línea azul muestra la variación en la positividad a lo largo de los grupos etarios. Las barras muestran la proporción relativa de genotipos encontrada en cada grupo etario; *p<0,05.

citologías normales (NILM), se encontró un 16,8% (21/125) de casos asociados a la presencia de genotipos HPV 16 y/o HPV-18, mientras que un 83,2 % (104/125) de los casos estuvo asociado a la presencia de HPV-0t (Tabla I). En pacientes con citología anormal (ASCUS≥), se confirmaron por histología 11 casos de CIN3+ (Figura 2). En estas lesiones, el HPV-16 estuvo presente en el 54,5% (6/11) de los casos; el HPV-18, en el 18,2% (2/11) de los casos; HPV-16 + HPV-0t, en 2 casos (18,2%) y, en un caso (9,1%), se detectó HPV-0t.

NGS

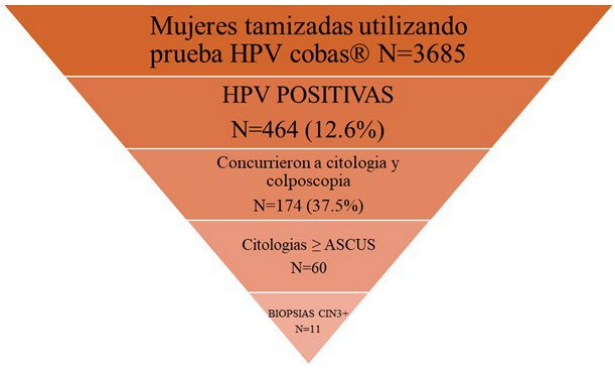
El 12,3 % (57/464) de las muestras positivas para HPV se secuenció por NGS. Mediante secuenciación masiva, se identificaron 26 genotipos diferentes, en su mayoría genotipos de alto riesgo. Un 53,8 % (14/26) de los genotipos encontrados no estaba incluido en la prueba cobas® HPV. Los 10 genotipos principales detectados, en orden descendente de frecuencia relativa, fueron los siguientes: 16 (36,8%), 51 (17,5%), 45 (14,0%), 18 (12,3%), 39 (12,3%), 59 (10,5%), 66 (10,5%), 68 (7,0%), 52 (5,3%) y 58 (5,3%).

El 43,9% (25/57) de las muestras estudiadas por NGS correspondió a infecciones múltiples, y se identificaron hasta 5 genotipos en cada muestra (Tabla suplementaria 2). En las cinco muestras con diagnóstico de CIN3+ confirmado por histología, se identificó el genotipo HPV-16 como infección simple en el 80% de los casos, mientras que un caso correspondió a una coinfección en la cual se encontró el genotipo de bajo riesgo oncogénico HPV-82, además del HPV-16.

Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que la positividad global de la infección por HPV hallada en la población estudiada fue del 12,6%, similar a la obtenida en un estudio previo realizado en Jujuy, Argentina[23]. La mayor positividad se observó en mujeres jóvenes, con una disminución de esta a medida que aumenta la edad hasta el rango de 50-54 años. Esto se condice con lo reportado por otros estudios donde la positividad más alta de infección por HPV se registra a edades tempranas, luego de la primoinfección, y

Figura 2. Flujograma para el tamizaje de cáncer cervical con prueba HPV Cobas®.



disminuye con la edad[24-26]. Por otro lado, se registró un incremento en la positividad de infección por HPV en el grupo etario de 55-59 años. Este fenómeno también ha sido analizado por otros autores [27-29] y, en efecto, en un metaanálisis sobre la prevalencia del HPV en el ámbito mundial en un millón de mujeres, se describió a partir de los 55 años en África y América[27]. Algunas mujeres, a partir de los 55 años de edad, pueden modificar su sistema inmune por procesos de inmunosenescencia, lo que las hace más propensas a infecciones virales. Asimismo, pueden haber estado en contacto con el virus a edades más tempranas y así, desarrollar posteriormente estas infecciones latentes.

La distribución global de genotipos fue similar a la reportada por otros autores que también utilizaron el test de HPV cobas® como prueba primaria de tamizaje[30,31], siendo el grupo HPV-0t el más prevalente, seguido por el HPV-16 y, por último, el HPV-18. En el grupo etario 30-34 años, la proporción de casos de HPV-16 fue significativamente mayor que en el resto de los grupos etarios. En conjunto, los casos de HPV-16 más los de HPV-18, correspondientes a los genotipos de mayor riesgo oncogénico, representan más de un 40% de las infecciones en este grupo etario, hecho que señala el valor de la estratificación de riesgo y la priorización de la toma de decisiones clínicas.

Este estudio aporta valiosos datos locales sobre la epidemiología molecular del HPV en el contexto de un programa de tamizaje. Con respecto a la correlación con la citología, de acuerdo con lo esperado, los genotipos de alto riesgo oncogénico HPV-16 y HPV-18 se encontraron en alta proporción en las lesiones HSIL (60%) en comparación con las citologías normales, donde la proporción es más baja (16,8%), y predominaron los genotipos HPV-0t.

Se ha reportado que la adherencia al *triage* es baja en países de ingresos medios[32]. Según nuestros resultados, menos del 40% del total de mujeres con una prueba de HPV positiva regresó para la realización de citología y colposcopía. En ese sentido, Paolino y col. han propuesto una estrategia para mejorar la adherencia al *triage* mediante la nueva citación de la paciente a través de mensajes de texto[33], que podría ser aplicable en nuestro entorno.

En la población en estudio, se encontraron 11 casos de

CIN 3+ correspondientes a un 2,3% del total de muestras positivas para HPV. Sin embargo, dada la recaptación incompleta de las pacientes positivas para HPV, no es posible estimar una tasa de detección de la patología.

En las muestras estudiadas por NGS, se detectaron 26 genotipos del HPV. Los mismos correspondieron mayoritariamente a genotipos de alto riesgo oncogénico. Estos hallazgos reflejan la variedad de genotipos circulantes en el ámbito local en la población tamizada. Una ventaja significativa de NGS fue su potencial para caracterizar infecciones múltiples, así como también, el descubrimiento de otros genotipos no incluidos en el ensayo de cobas®. Aunque el rol de las infecciones múltiples en la progresión de la enfermedad está aún en discusión, algunos autores proponen que interacciones cooperativas o competitivas entre ciertos genotipos podrían aumentar el riesgo de desarrollar CC[34]. Si bien el número de muestras secuenciadas asociadas a casos en los que se confirmaron alteraciones histológicas compatibles con CIN3+ fue bajo, el genotipo HPV-16 estuvo presente en todas las muestras, principalmente como infección simple. Esto concuerda con un estudio previo realizado en nuestro país donde las lesiones histológicas de alto grado mostraron una diversidad genotípica significativamente menor en comparación con las lesiones de bajo grado, que mostraron una mayor abundancia de genotipos[35].

La secuenciación permitió obtener datos cualitativos sobre la variedad de los genotipos circulantes en la población estudiada. Sin embargo, debido al bajo número de muestras secuenciadas por NGS (una de las limitaciones principales de este trabajo), no es posible calcular las prevalencias de los diferentes genotipos localmente.

A futuro, la utilización de NGS, de reciente incorporación en el sistema público de salud de la provincia de Córdoba, permitirá el conocimiento más detallado de la distribución de genotipos circulantes, al proporcionar información para la toma de decisiones de política sanitaria relevantes para el ajuste de programas de vacunación y tamizaje.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos

Al Programa de Promoción de la Investigación en Cáncer del Ministerio de Salud de la Nación, a través del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Argentina, por la Beca de Investigación en Cáncer 2022 otorgada a Franco Cippitelli.

Referencias Bibliográficas

1. Walboomers JMM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9, https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199909)189:1%3C12::aid-path431%3E3.0.co;2-f
2. HPV reference clones – International Human Papillomavirus Reference Center [Internet]. Disponible en: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
3. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16(1):1-17, https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003
4. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Iljazovic E. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Lancet Oncol. 2010;11(11):1048-56. Lancet Oncol. julio de 2010;11:1048-56. Disponible en: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70230-8
5. Cancer today [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=2&group_populations=1&multiple_populations=1&types=1
6. Arrosi S, Laudi R. Guía programática abreviada para el tamizaje de cáncer cervicouterino. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino [Internet]. 2014 ene [citado 17 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/8.pdf
7. Mortalidad por cáncer cervicouterino [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-ccu
8. Allais MPB, Dutari P, Llanos RB, Ferreira G, Nicolas G, Musso V. Distribución de la patología oncológica en pacientes adolescentes y adultos jóvenes en la provincia de Córdoba, Argentina. Oncología Clínica. 2023;28(2), https://doi.org/10.56969/oc.v28i2.144
9. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. The Lancet. 2014;383(9916):524-32, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62218-7
10. Siqueira JD, Alves BM, Castelo Branco ABC, Duque KCD, Bustamante-Teixeira MT, Soares EA, et al. Comparison of four different human papillomavirus genotyping methods in cervical samples: Addressing method-specific advantages and limitations. Heliyon. 2024;10:e25474, https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25474
11. Hilt EE, Ferrieri P. Next Generation and Other Sequencing Technologies in Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. Genes (Basel). 2022;13(9):1566, https://doi.org/10.3390/genes13091566
12. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. Cancer Med, 2018;7(10):5217-36, https://doi.org/10.1002/cam4.1501
13. Sara L, Mühr A, Guerendiain D, Cuschieri K, Sundström K, Yeager M. Human Papillomavirus Detection by Whole-Genome Next-Generation Sequencing: Importance of Validation and Quality Assurance Procedures. Viruses. 2021;13(7):1323, https://doi.org/10.3390/v13071323
14. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino [Internet]. Argentina.gob.ar. 2019. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/institucional/pnpcc
15. Diaz Vilches V. VPH y cáncer de cuello de útero: prevención y detección precoz [Internet]. Web de Noticias - Gobierno de Córdoba. 2023. Disponible en: https://prensa.cba.gov.ar/salud-2/vph-y-cancer-de-cuello-de-utero-prevencion-y-deteccion-precoz/
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda SystemTerminology for Reporting Results of Cervical Cytology. JAMA. 2002;287(16):2114-9, https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114
17. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the college of American pathologists and the American society for colposcopy and cervical pathology. Int J Gynecol Pathol 2013;32(1):76-115, https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e31826916c7
18. Coutlée F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N, et al. Use of PGMY Primers in L1 Consensus PCR Improves Detection

of Human Papillomavirus DNA in Genital Samples. J Clin Microbiol. 2002;40(3):902-7, https://doi.org/10.1128/jcm.40.3.902-907.2002
19. PaVE [Internet]. Disponible en: https://pave.niaid.nih.gov/search/search_database
20. Li H. Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM [Internet]. arXiv; 2013. Disponible en: http://arxiv.org/abs/1303.3997
21. Danecek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, Ohan V, Pollard MO, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. Gigascience. 2021;10(2): giab008, https://doi.org/10.1093/gigascience/giab008
22. Infostat - Software estadístico [Internet]. Disponible en: https://www.infostat.com.ar/
23. Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramírez J, Paolino M, et al. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. Int J Cancer. 2015;137(7):1709-18, https://doi.org/10.1002/ijc.29530
24. Yan X, Shen L, Xiao Y, Wang Q, Li F, Qian Y. Prevalence, characteristics, and distribution of HPV genotypes in women from Zhejiang Province, 2016–2020. Virol J. 2021;18:208, https://doi.org/10.1186/s12985-021-01676-z
25. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25–65 Years. J Infect Dis. 2016;214(5):665-75, https://doi.org/10.1093/infdis/jiw074
26. Gravitt PE, Winer RL, Mcbride AA, Munger K. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. Viruses. 2017;9(10):267, https://doi.org/10.3390/v9100267
27. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. J Infect Dis. 2010;202(12):1789-99, https://dx.doi.org/10.1086/657321
28. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review. J Adolesc Health. 2008;43(4):S5.e1-S5.e62, https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.07.009
29. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(7):453-9, https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70158-5
30. Bobadilla ML, Villagra V, Zorrilla ME, Olmedo G, Riveros MC, Franco F, et al. Detección y tipificación del Virus Papiloma Humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones del cuello uterino en Asunción, Paraguay. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud 2019;17(1):6-15, https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2019.017(01)06-015
31. Fleider LA, Tinnirello MA, Cherey FG, García MG, Cardinal LH, Kamermann FG, et al. High sensitivity and specificity rates of cobas® HPV test as a primary screening test for cervical intraepithelial lesions in a real-world setting. PLoS ONE 18(2): e0279728, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279728
32. Paolino M, Gago J, Le Pera A, Cinto O, Thouyaret L, Arrossi S. ecancer 2020;14:1138, https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1138
33. Paolino M, Sánchez Antelo V, Kohler RE, Viswanath K, Arrossi S. Implementation of an mHealth intervention to increase adherence to triage among HPV positive women with HPV—self-collection (ATICA study): post-implementation evaluation from the women's perspective. BMC Womens Health 2023; 23:1-12, https://doi.org/10.1186/s12905-023-02475-0
34. Senapati R, Nayak B, Kumar Kar S, Dwibedi B. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes. PLoS ONE. 2017;12(11):e01878442017, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187844
35. Alejandro Basiletti JI, Valls J, Poklé povich TI, Dolores Fellner M, Rol M, Alonso R, et al. Human papillomavirus genotyping using next generation sequencing (NGS) in cervical lesions: Genotypes by histologic grade and their relative proportion in multiple infections. PLoS One. 2022;17(11):e0278117, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278117.g001

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.

REVISIÓN

Hipergammaglobulinemia: su relación con distintos estados clínico-patológicos y el rol del laboratorio

Hypergammaglobulinemia: its relationship with different clinical-pathological states and the role of the laboratory.

Castellano, Lucia[1]

[1]Laboratorio Central, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.

*Contacto: Castellano, Lucia. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Bajada Pucara 787, Paraná 550, Nueva Córdoba, C.P.5000. Córdoba, Argentina; luciacastellano3@gmail.com

Resumen

Introducción: La hipergammaglobulinemia es el aumento en la producción de inmunoglobulinas por linfocitos B en respuesta a distintos estímulos. Se asocia a varios estados clínico-patológicos. Objetivo: Describir la utilidad de la detección de la hipergammaglobulinemia, su relación con distintos estados clínico-patológicos y el rol del laboratorio. Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Académico. Desarrollo: Para detectar la hipergammaglobulinemia, se realizan distintas técnicas, como la electroforesis de proteínas para un análisis cualitativo, de las inmunoglobulinas que migran en el sector gamma, la inmunofijación o inmunoelectroforesis para clasificarla en monoclonal o policlonal y técnicas cuantitativas para determinar concentraciones de las distintas clases. La hipergammaglobulinemia policlonal se presenta en infecciones virales crónicas, patologías autoinmunes y errores innatos de la inmunidad, mientras que la monoclonal se asocia a neoplasias malignas. Conclusión: Mediante distintas técnicas de laboratorio, se puede identificar la hipergammaglobulinemia y, gracias a esto, contribuir al diagnóstico del paciente y a la diferenciación de otros estados clínicos patológicos.

Palabras clave: hipergammaglobulinemia, proteinograma por electroforesis, inmunoglobulinas, gammapatía monoclonal, gammapatía policlonal, inmunofijación.

Abstract

Background: Hypergammaglobulinemia is the increase in the production of immunoglobulins by B Lymphocytes in response to different stimuli. It is associated with several clinical-pathological states. Objective: To describe the usefulness of the detection of hypergammaglobulinemia, its relationship with different clinical-pathological states, and the role of the laboratory. Materials and methods: A bibliographic search was carried out in Pubmed and Google Scholar. Results showed that hypergammaglobulinemia is detected through different techniques, such as protein electrophoresis for a qualitative analysis of immunoglobulins that migrate in the gamma sector, immunofixation or immunoelectrophoresis to classify it as monoclonal or polyclonal, and quantitative techniques to determine concentrations of the different classes. Results also showed that polyclonal hypergammaglobulinemia occurs in chronic viral infections, autoimmune pathologies and inborn errors of immunity, while monoclonal hypergammaglobulinemia is associated with malignant neoplasms. Conclusion: Hypergammaglobulinemia can be identified through different laboratory techniques and, thanks to this, it can contribute to the diagnosis of the patient and the differentiation with other pathological clinical states.

Keywords: hypergammaglobulinemia, proteinogram by electrophoresis, immunoglobulins, Monoclonal gammopathy, polyclonal gammopathy, immunofixation.

IISSN 1515-6761
ISSN-e 2684-0359
Código bibl.: ByPC
Recibido: 15/09/2024
Aceptado: 20/04/2025

Introducción

Las inmunoglobulinas (Igs), constituyentes del suero, se generan a partir de la activación y diferenciación de linfocitos B (LB) tras la exposición a antígenos[1,2]. Existen cinco clases: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD, cada una con funciones específicas en la respuesta inmune[1-3]. La hipergammaglobulinemia (HGG) resulta de la sobreproducción de Igs en respuesta a estímulos, ya sean infecciosos, autoinmunes o neoplásicos[4,5].

El perfil densitométrico del proteinograma por electroforesis (PxE) puede revelar la presencia de HGG y clasificarla como policlonal o monoclonal, según la morfología del pico observado en la región gamma, comigrando en beta-1, beta-2, alfa-2; o, entre las fracciones. La presencia de una zona heterogénea, ancha y difusa en la zona gamma del PxE sugiere una HGG policlonal (Figura 1) debido a la expansión de diversos clones de LB, asociada a causas reactivas, autoinmunes o errores innatos de la inmunidad. La presencia, en cambio, de una banda homogénea, alta, densa y delgada, en las regiones alfa, beta o gamma del PxE corresponde a una HGG monoclonal (Figura 2). Este hallazgo orienta hacia una gammapatía monoclonal (GM), caracterizada por la proliferación de un solo clon de LB, que requiere estudios adicionales como inmunofijación, cuantificación de cadenas livianas libres y punción de médula ósea (MO) para la evaluación de la clonalidad[3,5-7].

Los objetivos de este estudio fueron describir la utilidad de la hipergammaglobulinemia para el diagnóstico de distintos estados clínico-patológicos y destacar el rol del laboratorio para identificar la hipergammaglobulinemia mediante distintas técnicas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica a partir de la búsqueda, selección y análisis de artículos científicos. Se llevaron a cabo búsquedas en la base de datos MEDLINE a través de su buscador PubMed y en el buscador Google académico. Se utilizaron los términos: *hipergammaglobulinemia, gammapatías monoclonales, proteinograma por electroforesis, maduración del sistema inmune, técnicas para determinar inmunoglobulinas, técnicas del laboratorio de inmunología, hipergammaglobulinemia en infecciones virales, hipergammaglobulinemia en neoplasias malignas*.

Se seleccionaron publicaciones de los últimos diez años y publicaciones más antiguas a las que se hace referencia habitualmente y que gozan de gran prestigio.

Se incluyeron todo tipo de artículos: trabajos de investigación, revisiones, capítulos de libros, recomendaciones y protocolos de laboratorio, etc.. Dentro de estos, se seleccionaron aquellos de revistas con mayor impacto científico, de autores reconocidos, con información actualizada y de calidad con respecto al tema investigado.

Se excluyeron artículos de bajo impacto científico, trabajos de investigación con tamaños muestrales pequeños, autores o centros con menor experiencia en el tema.

Desarrollo

Maduración del sistema inmune y producción de gammaglobulinas

La producción de inmunoglobulinas está vinculada a la maduración del sistema inmune desde el nacimiento hasta la adolescencia y se refleja en la variación de valores de los distintos isotipos de Igs. Conocer los valores de referencia de Igs según la edad es crucial para identificar la HGG[9].

Los LB productores de inmunoglobulinas provienen de las células precursoras del sistema hematopoyético, maduran en MO y se diferencian a células plasmáticas (CP) en tejidos secundarios[9].

Ontogénicamente, se producen múltiples cambios en los niveles de Igs desde el nacimiento hasta los ocho o diez años, en donde se estabilizan y alcanzan los valores de Igs del adulto[2,9,10].

El recién nacido tiene un número elevado de LB, pero mínima diferenciación de CP. Por este motivo, el nivel de todas las Igs es bajo, excepto IgG gracias al paso transplacentario. Conforme pasan los primeros meses de vida, los niveles de IgG disminuyen en forma progresiva creando un bache inmunológico hasta los 6 meses, momento en el cual comienza a sintetizar IgG[2,9,10].

La IgM, única Ig sintetizada por los neonatos normalmente, aumenta rápidamente después del primer mes de vida como respuesta a la colonización intestinal[10].

La IgA, inicialmente deficiente en el epitelio mucoso intestinal fetal, aumenta en recién nacidos por el aporte del calostro y la leche materna[10]. Ver valores de referencia en Tabla I.

Metodologías para la detección de hipergammaglobulinemia

Las alteraciones cualitativas o cuantitativas de las inmunoglobulinas forman parte del cuadro clínico de numerosas enfermedades. En este sentido, resalta la importancia de cuantificarlas mediante diferentes metodologías[7].

Electroforesis de proteínas

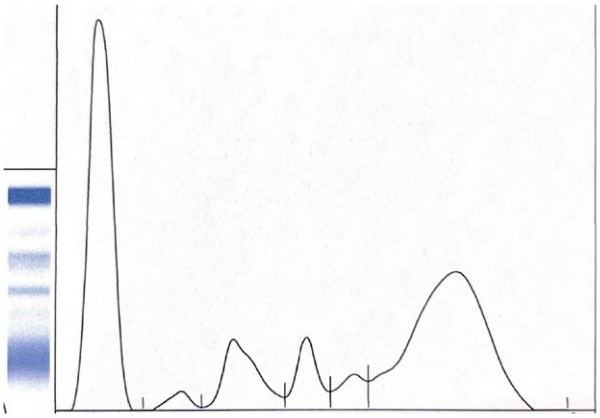
Esta técnica consiste en la migración de las proteínas del suero a través de un gel (o matriz porosa) en el cual, por

Tabla I. Valores de referencia de los distintos tipos de inmunoglobulinas según la edad.

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
RN (término)	610-1.500	1-4	6-30
3 meses	170-560	5-50	30-100
6 meses	200-670	8-70	30-100
1 año	330-1.160	10-100	40-170
2-6 años	400-1.100	10-160	50-180
7-12 años	600-1.230	30-200	50-200
Adultos	680-1.530	66-400	36-260

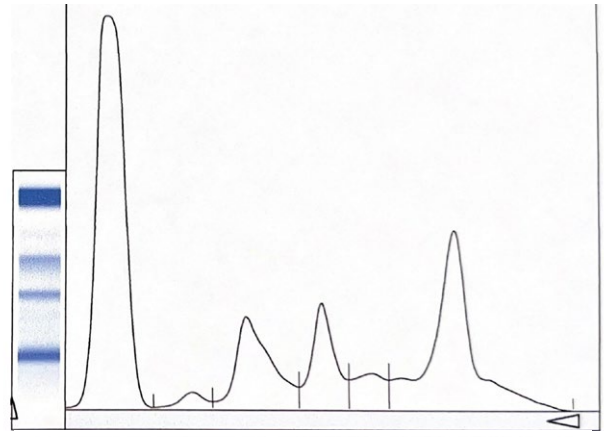
▸ Fuente: Jolliff CR, Lost KM, Stirvinis PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry Clinical Chemistry. 1982;28:126-8. Metodología: nefelometría.

Figura 1. Pico policlonal.



Fracciones	%	% Normal	(g/dl)	(g/dl) Normal
Albumin	37,5 ↓	52,0–65,1	3,4	3,1– 5,2
Alpha 1	1,7	1,0– 3,0	0,2	0,1– 0,2
Alpha 2	9,6	9,5–14,4	0,9	0,6– 1,2
Beta 1	6,2	6,0– 9,8	0,6	0,4– 0,8
Beta 2	3,7	2,6– 5,8	0,3	0,2– 0,5
Gamma	41,3 ↑	10,7–20,3	3,7↑	0,6– 1,6
A/G Ratio	0,60	Tot. Prot. (g/dl)	9,0↑	6,0– 8,0

Figura 2. Pico monoclonal.



Fracciones	%	% Normal	(g/dl)	(g/dl) Normal
Albumin	44,1 ↓	52,0–65,1	3,5	3,1– 5,2
Alpha 1	1,9	1,0– 3,0	0,2	0,1– 0,2
Alpha 2	13,0	9,5–14,4	1,0	0,6– 1,2
Beta 1	9,7	6,0– 9,8	0,8	0,4– 0,8
Beta 2	4,5	2,6– 5,8	0,4	0,2– 0,5
Gamma	26,8 ↑	10,7–20,3	2,1↑	0,6– 1,6
A/G Ratio	0,79	Tot. Prot. (g/dl)	8,0	6,0– 8,0

acción de un campo eléctrico, serán separadas de acuerdo con su carga eléctrica y peso molecular. De esta manera, se obtienen 5 bandas proteicas: albúmina, alfaglobulinas de tipo 1 y 2, betaglobulinas de tipo 1 y 2 y la zona de las gammaglobulinas. También permite calcular la concentración de cada una respecto de la concentración de proteínas totales[11,12].

La electroforesis puede realizarse en soporte sólido donde, luego de la separación, se tiñen con colorantes y se cuantifican las fracciones por medio de un densitómetro[12-14].

Por otro lado, en la electroforesis capilar, se realiza la separación de proteínas en un capilar, donde, por la aplicación de un campo eléctrico, se produce un flujo electroendosmótico que excede la movilidad electroforética por lo que las proteínas migran. Luego de la separación, se usan distintos detectores para cuantificar las proteínas. Al comparar este método con la electroforesis de proteínas en soporte sólido, se observa que posee varias ventajas: elevada resolución, mayor reproducibilidad, precisión y sensibilidad, automatización, rapidez, menores volúmenes de muestra y bajo costo[12,13].

La electroforesis de orina concentrada se usa para detectar la eliminación urinaria de cadenas livianas libres monoclonales (CLLM); estas son fragmentos de Igs que se exponen cuando no están unidas, por lo que se las denomina *libres*. La eliminación urinaria se denomina *proteinuria de Bence Jones*, y está presente en GM. Esta técnica aporta información sobre el índice de masa tumoral y permite su monitorización[7].

Inmunofijación

Consiste en realizar la separación de las proteínas mediante una electroforesis de suero en carriles diferentes. Luego, se siembran antisueros específicos contra IgG, IgA, IgM, kappa y lambda que precipitan con la proteína y, después, se tiñen con un colorante específico para revelar las bandas reconocidas[7,11,13,14]. Esta técnica es sencilla, rápida, sensible, clara y fácilmente interpretable por lo que prácticamente sustituyó a la inmunoelectroforesis[2,13].

Se utiliza principalmente para GM, ya que permite caracterizar el tipo de cadena pesada y liviana que compone la paraproteína. Sin embargo, no permite cuantificar la HGG. Se realiza en suero y, además, en orina concentrada, ya que es más sensible y específica que otros ensayos más antiguos de Bence Jones[2,7,11].

Nefelometría y turbidimetría

Esta metodología se basa en agregar a la muestra de suero un exceso del anticuerpo (Ac) específico contra las Igs que se quieren determinar. Se forman agregados que dan turbidez y luego, un precipitado que dispersa la luz[13-15].

En la turbidimetría, el detector mide el descenso de la luz transmitida por la dispersión por las partículas, mientras que, en la nefelometría, se mide la luz dispersada[11,13].

Estas técnicas permiten cuantificar la proteína de manera rápida y automatizada. Sin embargo, como desventaja, pueden existir interferencias por turbidez de la muestra[7,14,15].

Por otro lado, dichas técnicas se utilizan para medir CLLM en casos de HGG monoclonal en suero y orina mediante Acs contra estas. Se calcula la razón *K/l:* un índice alterado orienta a una producción clonal de CLLM[11].

Se usan para diagnóstico (Dco.) y seguimiento de pacientes con enfermedad renal con gammapatías[11].

Quimioluminiscencia

Estos tipos de ensayos se utilizan para la detección de IgE debido a su alta sensibilidad, que permite su cuantificación, ya que la misma se encuentra en concentraciones muy bajas en suero[15].

En los inmunoensayos quimioluminiscentes, se emplean moléculas que reaccionan químicamente con un sustrato generando un intermediario en estado excitado, que luego vuelve a su estado basal emitiendo luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra y se determina mediante una curva de calibración a partir de estándares de concentración de Ac conocida[3,13].

Esta técnica posee ventajas con respecto a otras técnicas de detección como: uso de etiquetas no isotópicas, sensibilidad mejorada, rapidez, rango de medición más amplio, aplicabilidad a distintos analitos[3,13].

Inmunodifusión radial simple

En una matriz de gel de agarosa con antisuero monoespecífico contra la proteína a determinar, distribuido de manera uniforme, el antígeno (Ag) se difunde libremente, de manera radial, hasta alcanzar la concentración de Ag-Ac adecuada, precipitando en forma de anillo. El cuadrado del diámetro del anillo de precipitación es directamente proporcional a la concentración de Ag. De esta manera, esta técnica permite cuantificar IgG, IgA e IgM mediante una curva de calibración con patrones de concentración conocida para cada Ag[13,15].

En la actualidad, ha sido desplazada por otras técnicas debido a que la precipitación completa lleva un tiempo mayor (de 24 a 48 h de difusión en cámara húmeda), y, si existen Igs poliméricas o incompletas, se formarán diferentes halos de precipitación según su peso molecular, que pueden inducir a resultados erróneos[13,15].

Inmunoelectroforesis

Esta técnica permite la separación de las Igs en un gel de agar, de acuerdo con la densidad de cargas eléctricas, por exposición a una diferencia de potencial. Luego reaccionan con un antisuero general o específico en una canaleta. Se produce la reacción Ag-Ac, que se visualiza mediante arcos de precipitación que se deben comparar con un patrón conocido[2,13,14].

Esta técnica fue reemplazada por la inmunofijación para detectar Igs monoclonales, ya que es poco sensible, lleva un tiempo de 24 h de difusión en cámara húmeda y resulta difícil de interpretar debido a la dificultad para observar la pérdida de asimetría y grosor de las bandas[2,7,14].

Causas de hipergammaglobulinemia policlonal

Reactivas

La HGG policlonal está presente principalmente en infecciones crónicas por virus con gran replicación, persistencia, latencia y con tropismo por células linfoides. Se cree que las diversas especificidades de IgG provocadas por la infección viral resultan del cambio de clase de IgM producida en el repertorio natural de LB[16].

La familia de los *Herpesviridiae* corresponde a este tipo de virus e incluye el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple (HSV) y el de Epstein Barr (VEB). Estos virus son contraídos principalmente durante la infancia y son prevalentes en pacientes inmunodeprimidos con cuadros clínicos más graves[17,18].

Virus del herpes simple

El HSV causa infecciones líticas en la mayoría de las células, persistentes en linfocitos y monocitos e infecciones latentes en neuronas[17]. Durante la infección herpética, se desarrolla una respuesta humoral dirigida contra las distintas glicoproteínas de envoltura del virus; de esta manera, se produce la HGG policlonal[19].

Virus de Epstein Barr

El VEB es el agente etiológico causante de la mononucleosis infecciosa. Este virus tiene un fuerte tropismo por LB, se acumula en los ganglios linfáticos y persiste en estado latente. Por otro lado, se activan células T en respuesta a los LB infectados para controlar su proliferación[3,20]. Durante la etapa aguda de la enfermedad se generan diversos Acs inespecíficos transitorios que provocan HGG policlonal debido a la gran proliferación policlonal de LB y la escasa respuesta celular del huésped de esta fase. Luego, se producen Acs específicos contra distintas proteínas virales que sirven como marcadores del estadio de la infección[3,4,20].

Por último, la HGG es estimulada por la producción de un homólogo de la interleuquina IL-10 por acción del VEB. Este estimula la maduración de los LB y la producción de Acs[14].

Citomegalovirus

El CMV infecta células epiteliales y puede permanecer latente en monocitos y linfocitos. La primoinfección por CMV es subclínica y, en ocasiones, similar a la mononucleosis por EBV[14,17,20].

La respuesta de Acs contra distintas proteínas del virión lleva a una HGG policlonal, sin embargo, los Acs neutralizantes tipo IgM e IgG se dirigen principalmente a las glucoproteínas de la cubierta.[14]

Autoinmunes

Dentro de las patologías autoinmunes, la hepatitis autoinmune (HAI), el síndrome de Sjögren (SSj) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son las que cursan en mayor medida con HGG debido a que existe una pérdida de tolerancia a autoantígenos ; esto produce la hiperactivación de LB y, sumado a la influencia de citocinas proinflamatorias como BAFF e IL-6, se da la hiperproducción de IgG, principalmente[8,21].

Hepatitis autoinmune

Es una enfermedad hepática inflamatoria crónica que se produce por una respuesta inmunitaria a patógenos exógenos que reaccionan de forma cruzada con autoantígenos

hepáticos similares[22,23]. En consecuencia, se activan los LB y hay una hiperproducción de Igs, donde se eleva la IgG principalmente con un patrón de puente *b-g* en un PxE, acompañado de un ligero aumento de IgM[22,23]. Por otro lado, se activan LT, que atacan el parénquima hepático y contribuyen a una inflamación progresiva crónica[24].

En conclusión, la HAI se presenta con HGG policlonal, que es característica de esta patología, lo que permite diferenciar entre un Dco. definitivo y probable de HAI, ya que, a mayores niveles de IgG, existen más chances de presentar HAI[24]. Además, a la HGG dos veces mayor que el límite superior de referencia se la considera como un factor de mal pronóstico y se la asocia con mortalidad del 90% a los 10 años sin tratamiento[23].

Síndrome de Sjögren

Es una enfermedad que se presenta con infiltración linfoplasmocitaria de las glándulas de secreción exocrina causando sequedad, dolor y fatiga[25,26].

Se presentan autoantígenos por las células epiteliales de las glándulas, y se desencadena una respuesta inmune e hiperactividad policlonal de LB con producción aumentada de Acs principalmente tipo IgG[26].

Esta HGG policlonal se relaciona con una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares. Además, se asocia con pruebas diagnósticas positivas como gammagrafía parotídea y biopsia de glándula salival y, por último, con la presencia de Acs antinucleocitoplasmáticos (ANA), antiantígenos extraíbles del núcleo (ENA) y factor reumatoideo (FR)[26].

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica y compleja con gran heterogeneidad en su presentación clínica y pronóstico[27,28]. Su fisiopatogenia está dada por una desregulación de la muerte celular por apoptosis; de este modo, se liberan a la circulación autoantígenos modificados y se produce una respuesta inmune específica donde LB autorreactivos generan gran cantidad de Acs causando HGG de tipo policlonal con predominio de IgG[27,28].

Esta HGG está relacionada con la diversidad de clases y subtipos de Igs autoinmunes presentes. Dentro de estos, se encuentran los ANA, Acs antiribosomal P, FR, y, en menor medida, Acs antifosfolípidos[27].

Errores innatos de inmunidad

Se los define como estados patológicos en los que existe un defecto en algún componente del sistema inmune. Suelen manifestarse en los primeros años de vida con infecciones crónicas o recurrentes[29].

Síndrome de hiper IgM

Esta patología es causada por la incapacidad de los LB para completar su activación, maduración y diferenciación para ser CP productoras de Acs[30]. Debido a distintas mutaciones, se produce un defecto en la ruta CD40L-CD40 o en las enzimas necesarias para la hipermutación somática y cambio de isotipo. Por lo tanto, estos pacientes presentan niveles disminuidos de IgG, IgE, IgA y niveles normales o elevados de IgM, que provocan HGG policlonal[30,31]. De esta forma, se ve afectada tanto la inmunidad humoral como la celular debido a la cooperación T-B defectuosa. Además, la respuesta de IgM es defectuosa contra distintos agentes infecciosos, lo cual lleva a mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias y gastrointestinales[32].

Síndrome de hiper IgE

Se trata de una patología caracterizada por niveles muy elevados de IgE, dermatitis eccematoide, infecciones recurrentes de piel y pulmón y formación de abscesos[33,34]. Puede producirse por mutaciones en distintos genes que condicionan un déficit en la generación de células Th17 a partir de células T CD4+ y, de esta manera, una polarización de la respuesta inmune a un perfil Th2. Este perfil podría facilitar el cambio de clase de Ig hacia IgE provocando una HGG[33,34].

Causas de hipergammaglobulinemia monoclonal

Las GM son un grupo de enfermedades neoplásicas, caracterizadas por la proliferación descontrolada y la acumulación en MO de un clon de CP, acompañada de la hiperproducción de Ig monoclonal. Son más comunes en personas de edad avanzada[5].

El evento iniciador es la traslocación del gen de la cadena pesada de la Ig. Luego, los clones sufren eventos genéticos adicionales y, junto con un microambiente inmunosupresor en MO, permiten la evolución de una condición precursora a otra condición maligna[35,36].

Gammapatía monoclonal de significado incierto

Es un trastorno clonal de CP no maligno, sin daño de órgano terminal. Algunos factores de riesgo de progresión a malignidad son: una mayor concentración del pico del componente monoclonal a línea de base, picos monoclonales de IgM o IgA, mayor proporción de CP en MO, presencia de proteinuria de Bence Jones, elevación de la velocidad de eritrosedimentación[5,37].

Los pacientes presentan un pico monoclonal no IgM en sangre < 3 g/dl, concentración de proteína M en orina <500 mg/día, < 10% CP en biopsia de MO, ausencia de síntomas y daño en órganos dianas. La HGG suele ser principalmente tipo IgG[37,38].

La medición de proteínas es útil para el seguimiento de los pacientes, ya que un pico monoclonal inferior a 1,5 g/dl, de tipo IgG y con un nivel normal de CLLM presenta menor riesgo de transformación en mieloma múltiple (MM)[38].

Mieloma múltiple

Es el tumor de CP más frecuente como consecuencia de varios sucesos oncogénicos de la serie B. Además, la IL-6 desempeña un papel primordial en la proliferación de LB e inhibe su muerte por apoptosis[38].

Esta patología suele ser precedida por condiciones precursoras como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o MM latente, las cuales son asintomáticas. Algunos factores de riesgo de progresión son: proteína M elevada, isotipo no IgG, radio CLLM anormal, CP en MO >20%[35].

Se define por infiltración de MO con CP >10% y presencia de disfunción orgánica[5]. Esta se puede evidenciarse por hipercalcemia (>11 mg/dl), insuficiencia renal (creatinina sérica >2 mg/dl), anemia (hb <10 g/dl) o lesiones óseas líticas[35].

La HGG monoclonal tiene gran importancia en el Dco. debido a que forma parte de los criterios diagnósticos de otras GM y permite diferenciarlo de estas[5]. Además, la determinación de la proteína M se usa para el seguimiento del MM, ya que uno de los criterios de remisión completa es una inmunofijación negativa en suero y orina[35].

Macroglobulinemia de Waldenstrom

Es una neoplasia de células B causada por una hiperactivación maligna de un LB posgerminal que se transforma antes del cambio de isotipo. Por esta razón, se caracteriza por infiltración de la MO>10 % e HGG monoclonal de tipo IgM[39].

Dentro del sistema internacional de estadificación para macroglobulinemia de Waldenstrom (MGW), aquellos parámetros que se asocian con mayor riesgo son: edad >65 años, hemoglobina <11.5 g/dl, plaquetas <100.000/ ul, b2 microglobulina >3 mg/dl, concentración de IgM >7 g/dl[39].

La HGG monoclonal por IgM conduce a un aumento de la resistencia vascular, la viscosidad sanguínea y posible aparición de autoinmunidad[39].

Amiloidosis de cadenas livianas

Es un trastorno de clones de CP que producen Ig monoclonal, que sufre mal plegamiento y agregación formando el depósito amiloide[5].

En la MO de estos pacientes, se detecta un porcentaje bajo de CP y existe una restricción clonal de CLLM, principalmente tipo lambda[38].

En el PxE de suero, hay ausencia de pico monoclonal debido que las CLLM son filtradas por riñón, pero se encuentran en la orina como una proteinuria de Bence Jones, que puede provocar toxicidad renal. Por lo tanto, para el Dco.de amiloidosis, se realiza inmunofijación en suero y orina (donde se encuentran fisiológicamente concentradas) para caracterizar la paraproteína y, además, medición de CLLM en suero por nefelometría. Para seguimiento de estos pacientes, se miden CLLM en suero[5,38,40].

Conclusiones

La detección y caracterización de la HGG es importante para detectar la causa que lleva a la hiperactivación de LB y aumento de la producción de Igs. De esta manera, permite contribuir al Dco. del paciente, diferenciar entre estados clínicos patológicos y, por lo tanto, determinar el tratamiento más adecuado. En el caso de la HGG policlonal (causas reactivas, autoinmunes y errores innatos de la inmunidad), el PxE y posterior cuantificación por nefelometría o quimioluminiscencia son suficientes para reconocer y caracterizarla, mientras que, en la HGG monoclonal, se requieren estudios complementarios como inmunoelectroforesis o inmunofijación para caracterizar la paraproteína. Además, en patologías como HAI y las distintas GM, la HGG ya está dentro de los criterios de clasificación/diagnóstico, por lo tanto, es indispensable la medición de Igs. Asimismo, en HAI, SSj, GMSI y MGW, una mayor HGG permite establecer un peor pronóstico. Por último, en GM, tales como GMSI y MM, la HGG es útil para el seguimiento de los pacientes; en el MM, se mide la proteína M por inmunofijación y, en la amiloidosis de CLLM, se mide CLLM en suero por nefelometría.

De este modo, se destaca el papel fundamental del laboratorio, ya que, mediante una gran variedad de técnicas de laboratorio, tales como PxE, inmunofijación, nefelometría y turbidimetría, complementarias entre sí, se pueden caracterizar las diferentes situaciones clínico-patológicas, las cuales son ampliamente utilizadas en los laboratorios actualmente. Sin embargo, se deben conocer las ventajas y desventajas de estas técnicas para poder elegir la más adecuada según la clínica y el PxE del paciente y poder llegar a un Dco., pronóstico y monitoreo adecuados del mismo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 8va edición. Barcelona, España: Elsevier; 2015.
2. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 6ta edición. Buenos Aires: panamericana; 2011.
3. Henry JB. El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico. 20ª Edición. Madrid: Marban; 2004.
4. Beuvon C, Martin M, Baillou C, Roblot P, Puyade M. Etiologies of Polyclonal Hypergammaglobulinemia: A scoping review. Eur J InternMed. 2021;(90):119-21, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.023
5. Faria RMD, Silva ROP. Gamopatiasmonoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. RevBrasHematol E Hemoter 2007;29(1): 17-22, http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000100005
6. Boban MJ, de Elías R, Kiener O, Kiener G, Jarmi V, Barzón S. Evaluación de la zona gamma del proteinograma por electroforesis: correspondencia clínico-patológica. Acta Bioquím Clín Latinoam 2017; 51(2): 213-20.
7. Rodríguez Zapata M, Sánchez Martínez L, Ruano Soriano E, Montes Ramírez ML. Protocolo de indicaciones e interpretación clínica de la inmunoelectroforesis de las inmunoglobulinas en la práctica clínica. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado 2000;8(25):1303-06, http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(00)70252-6
8. Lo MS, Zurakowski D, Son MBF, Sundel RP. Hypergammaglobulinemia in the pediatric population as a marker for underlying autoimmune disease: a retrospective cohort study. Pediatr Rheumatol 2013;11(42): 1-8, http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-11-42
9. Paniagua MJP, Pérez RDB. El sistema inmune del recién nacido. Alergia, asma e inmunología pediátricas 2003;12(2):63-68.
10. Torres LS, Gamboa DÁ. Inmunología Perinatal. FEMINA 2014; 42(4): 185-192.
11. Bastias C, Sidgman F, Rodríguez C. Laboratorio de Inmunología en la práctica clínica. Rev. Med. Clin. Condes 2015;26(6):764-75, http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.005

12. Pérez Surribas D, Cárdenas Fernández MC, Zapico Muñiz D. Recomendaciones sobre la separación electroforética de las proteínas plasmáticas en suero. Documentos de la SEQC 2015; 91-104.
13. González de Buitrago JM. Técnicas y métodos de laboratorio clínico. 3ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2010.
14. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Inmunología básica y clínica. 10ª Edición. México, D.F: El manual moderno; 2002.
15. Lomonte B, Bonilla C. Castro, E. Niveles de Inmunoglobulinas Séricas (IgG, IgA e IgM) en adultos jóvenes sanos, por el método de inmunodifusión radial. Rev. costarric. cienc. Méd 1985 ;6(4):183-190.
16. Hunziker L, Recher M, Macpherson AJ, Ciurea A, Freigang S, Hengartner H, et al. Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infections. Nat Immunol 2003;4(4):343-9, http://dx.doi.org/10.1038/ni911
17. Bascones-Martínez A, Pousa-Castro X. Herpesvirus. Av Odontoestomatol 2011; 27(1):11-24.
18. Drouet E, Chapuis-Cellier C, Bosshard S, Verniol C, Niveleau A, Touraine JL, et al. Oligo-monoclonal immunoglobulins frequently develop during concurrent cytomegalovirus (CMV) and Epstein–Barr virus (EBV) infections in patients after renal transplantation. Clin Explmmunol 2001;118(3):465-72, http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.01084.x
19. Hantz S, Alain S. Infecciones por el virus del herpes simple. EMC Pediatría 2018;53(2):1-13. DOI: 10.1016/S1245-1789(18)89722-0
20. Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Medicine 2014;11(50):2954-64, http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70722-X
21. Ehrenstein MR, Isenberg DA. Hypergammaglobulinaemia and autoimmune rheumatic diseases. Ann RheumDis 1992;51(11):1185-7, http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.11.1185
22. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanism so therapy. Rev Clínica Esp 2016;216(7):372-83. En prensa. http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.04.003
23. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. AnMed Interna 2004;21(7):34-48.
24. Benítez-Rodríguez B, Rodríguez-Sicilia MJ, Vázquez-Morón JM, Pallarés-Manrique H, Ramos-Lora M. Hepatitis Autoinmune: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. RAPD ONLINE 2011;32 (2): 86-93.
25. Nocturne G. Actualitésdans le syndrome de Sjögren primitif : aspects-cliniques et thérapeutiques. RevMédecine Interne 2019;40(7):433-9, http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.329
26. M. Ramos-Casalsa, M. García-Carrascoa, R. Cerveraa, J. Fonta, M. Ingelmoa. Significado clínico de las alteraciones analíticas en el síndrome de Sjögren. Revista Española de Reumatología 2002;29(7):343-55.
27. Mesa JFC, López AEL, Torres JC. Lupus eritematoso sistémico en actividad y cociente albúmina/globulina invertido, ¿hallazgo propio de la enfermedad? RCuR 2020; 22(Suppl 1): e853
28. Mok MY. The immunological basis of B-cell therapy in systemic lupus erythematosus. Int J RheumDis 2010;13(1):3-11, http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01458.x.
29. Zamora G, Victoria M. Inmunodeficiencias en la infancia. Rev Cubana Pediatr [Internet] 2003 [citado 2024 Ene 09]; 75(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000400007&lng=es.
30. Jesus AA, Duarte AJS, Oliveira JB. Autoimmunity in Hyper-IgM Syndrome. J Clin Immunol 2008;28(S1):62-6, http://dx.doi.org/10.1007/s10875-008-9171-x
31. Zhao, EJ, Cheng, CV, Mattman, A, Chen, LY. Polyclonal hypergammaglobulinemia: assessment, clinical interpretation, and management. The Lancet Haematology 2021;8(5):e365-e375, https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00223-1
32. França TT, Barreiros LA, al-Ramadi BK, Ochs HD, Cabral-Marques O, Condino-Neto A. CD40 ligand deficiency: treatment strategies and novel therapeutic perspectives. Expert Rev Clin Immunol 2019;15(5):529-40, http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1573674.
33. Guisado Vasco P, Fraile Rodríguez G, Arechaga Uriarte S. Síndrome de hipergammaglobulinemia IgE con infecciones recurrentes: patogénesis, diagnóstico y aproximación terapéutica. Rev Clínica Esp 2011;211(10):520-6, http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2011.04.009
34. Tagle C MT, Melys G A, Castillo M A, Norambuena R X, Quezada L A. Síndrome Hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos. RevChil Pediatría 2014;85(3):328-336.
35. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. The Lancet 2021;397:410-427, http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000300009
36. Ho M, Patel A, Goh CY, Moscvin M, Zhang L, Bianchi G. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). Leukemia 2020;34(12):3111-3125, http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-01051-x
37. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, Nguyen TQ, Dendooven A, Vos JMI, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. Neth J Med 2019;77(07): 243-254.
38. Charlot-Lambrecht I, Salmon JH, Gagneux-Lemoussu L, Brochot P, Eschard JP. Mieloma múltiple. EMC - AparLocomot 2012;45(1):1-13, http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(12)60820-X
39. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98(2):348-358, http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26796.
40. Yadav P, Leung N, Sanders PW, Cockwell P. The use of immunoglobulin light chain assays in the diagnosis of paraprotein-related kidney disease. Kidney Int 2015;87(4):692-7, http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.333

Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercia- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.