



ASOCIACIÓN
BIOQUÍMICA
ARGENTINA

ByPC

Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación
Bioquímica Argentina

Vol. 90 - Nº3

Sep.- Dic. de 2026

Ciudad de Bs. As. Argentina

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa

ISSN 2684-0359 Ed. electrónica

Eva Engvall y Peter Perlmann fueron los investigadores suecos más estrechamente vinculados al desarrollo del método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), una técnica inmunológica que permite detectar y cuantificar antígenos o anticuerpos mediante una reacción enzimática medible.

EDITORIAL

- Pág. 10 **Las revistas científicas nacionales frente al desafío de la evaluación científica: Entre la visibilidad internacional y el compromiso con los mandatos de Acceso Abierto y Ciencia Abierta.**

Lic. Marcelo Barbieri

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Pág. 12 **Prevalencia de parasitosis intestinales en pacientes adultos y pediátricos en un hospital público de Ciudad Autónoma de Buenos Aires: estudio observacional retrospectivo.**

Prevalence of intestinal parasitoses in pediatric and adult patients attending a public hospital in Buenos Aires city (Argentina): a retrospective observational study.

Jordá-Vargas, Liliana; Díaz, Vanina; González- Rey, Alejandra; Rodríguez, Graciela; Dufranc, Laura

- Pág. 18 **Atención bioquímica en medicina regenerativa. Aspectos normativos y técnicos: rol del bioquímico en la preparación del plasma rico en plaquetas.**

Biochemical Care in Regenerative Medicine. Regulatory and Technical Aspects of the Biochemist's Role in Platelet-Rich Plasma (PRP) Preparation.

Rinaldi, Alicia; Alejandre, Mariel Emilce

- Pág. 24 **Determinación de factores angiogénicos para el diagnóstico de preeclampsia: una comparación entre el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel).**

Determination of Angiogenic Factors for the Diagnosis of Preeclampsia: A Comparison Between the Elecsys sFlt-1/PIGF Ratio (Roche) and the Triage PIGF Test (Quidel).

Stanger, Agustina; Rolando, Jessica Yanel ; Denaday, Lisandro Roberto ; Solari Ligo, María Florencia; Barrera, Luis Horacio; Meller, Cesar Hernán

- Pág. 32 **Impacto de las paraproteínas en la medición de la 25(OH)- vitamina D en pacientes con gammopatías monoclonales.**

Impact of Paraproteins on the Measurement of 25(OH)-Vitamin D in Patients with Monoclonal Gammopathies.

Rubino, Cristabel; Serra, María Pía; Viale, María Lorena; Miler, Eliana; Labianca, Liliana; Lorenzón, María Victoria; Kozak, Andrea

- Pág. 37 **Aplicación de inteligencia artificial como herramienta de soporte en auditorías internas de laboratorios clínicos según la Norma ISO 15189:2022.**

Application of Artificial Intelligence as a Support Tool in Internal Audits of Clinical Laboratories According to ISO 15189:2022.

Barberis, María Laura; Preciado, Francisco Nicolás; Daverio, Silvana; Fiezzoni, Karina

- Pág. 45 **Optimización y validación analítica de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa seguida de análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción para factor V de Leiden y protrombina G20210A.**

Optimization and analytical validation of a polymerase chain reaction technique followed by restriction fragment length polymorphism analysis for Factor V Leiden and Prothrombin G20210A.

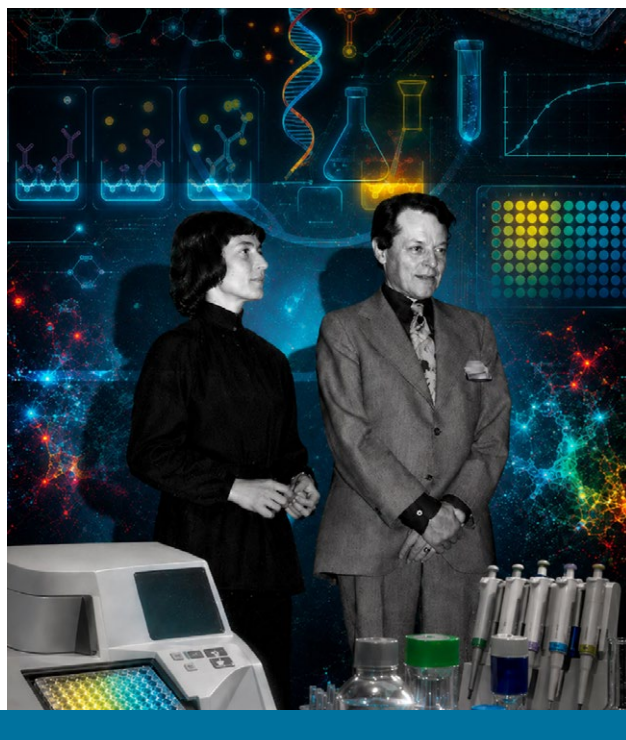
De Biasio, María Bárbara; Sánchez Garbía, Ana Celeste; Zimmermann, María Carla; Martínez, María de los Ángeles; Farizano, Diego Horacio

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Pág. 53 **Bioteología aplicada a nuevos blancos para el diagnóstico y las terapias en la artritis reumatoide.**

Biotechnology applied to new targets for diagnosis and therapies in rheumatoid arthritis.

Taborda, Micaela; Cardona, Agustina; Masotta, Luciana Carla; Simonini, Isabella; Sterin Prync, Aída Edith



En el marco de la serie “Fotos de Tapa”, orientada a descubrir quiénes estuvieron detrás de técnicas fundamentales para la práctica bioquímica y cuál fue la historia que dio origen a esos avances, en esta oportunidad nos preguntamos: ¿quién creó el método ELISA?

Eva Engvall y Peter Perlmann fueron los investigadores suecos más estrechamente vinculados al desarrollo del método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), una técnica inmunológica que permite detectar y cuantificar antígenos o anticuerpos mediante una reacción enzimática medible.

Eva Engvall fue una bioquímica e investigadora sueca, nacida en 1940. Realizó su formación doctoral en la Universidad de Estocolmo, donde obtuvo su doctorado en 1975. Posteriormente, continuó su carrera científica en instituciones como la Universidad de Helsinki, el City of Hope National Medical Center de California y el Sanford-Burnham Medical Research Institute. A lo largo de su trayectoria, trabajó en áreas vinculadas a la biología molecular, la matriz extracelular y las enfermedades musculares. Sin embargo, uno de sus aportes más reconocidos fue su participación decisiva en el desarrollo del método ELISA.

Peter Perlmann fue un inmunólogo sueco, nacido en 1919 y fallecido en 2005. Desarrolló una destacada carrera académica en la Universidad de Estocolmo, donde se desempeñó como profesor e investigador en inmunología. Su trabajo científico estuvo vinculado con el estudio de la inmunología celular, la respuesta inmune, la citotoxicidad de los linfocitos y diversas enfermedades infecciosas. En relación con el ELISA, tuvo un rol central como investigador principal y director del proyecto en el que trabajaba Eva Engvall.

El trabajo conjunto entre Engvall y Perlmann surgió en el Departamento de Inmunología de la Universidad de Estocolmo. Según el propio relato de Engvall, en 1969 ingresó al programa de posgrado y Peter Perlmann le asignó como proyecto el desarrollo de un inmunoensayo enzimático cuantitativo. En ese momento,

los radioinmunoensayos eran ampliamente utilizados para detectar y cuantificar sustancias biológicas, pero presentaban una limitación importante: requerían el uso de materiales radiactivos. Por ello, el objetivo de Engvall y Perlmann fue desarrollar una alternativa no isotópica, es decir, libre de radiactividad, que fuera más simple, segura y sensible.

El aporte central de ambos investigadores consistió en adaptar el uso de enzimas unidas a anticuerpos o antígenos para medir reacciones inmunológicas de manera cuantitativa. En lugar de utilizar marcadores radiactivos, el método empleaba enzimas capaces de generar una señal detectable —generalmente un cambio de color— al reaccionar con un sustrato. Esa señal permitía determinar la presencia o la cantidad de la sustancia de interés.

Hacia 1970, Engvall y Perlmann ya habían desarrollado el primer inmunoensayo enzimático cuantitativo y eligieron el nombre ELISA para identificarlo. En 1971 publicaron el artículo “Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G” [1971;8(9):871-874. doi: 10.1016/0019-2791(71)90454-X], en el que demostraron que el método podía utilizarse para cuantificar inmunoglobulina G. Este trabajo marcó el inicio formal de una técnica que posteriormente tendría una enorme expansión en el campo del diagnóstico y la investigación biomédica.

En 1972 publicaron otro trabajo clave en *The Journal of Immunology*, donde describieron el uso del ELISA para cuantificar anticuerpos específicos mediante anticuerpos antiinmunoglobulina marcados con enzima (Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol.* 1972;109(1):129-135). El procedimiento consistía, de manera simplificada, en recubrir una superficie sólida —por ejemplo, tubos de plástico— con un antígeno; incubarla con una muestra de suero; agregar un anticuerpo marcado con una enzima; eliminar mediante lavado el material no unido y, finalmente, medir la actividad enzimática remanente. Esta medición permitía estimar la cantidad de anticuerpo específico presente en la muestra.

La importancia del método ELISA fue enorme porque permitió reemplazar, en muchos casos, técnicas más complejas, costosas o riesgosas por un procedimiento más seguro, económico, reproducible, robusto y adaptable. Al no requerir radiactividad, podía utilizarse con mayor facilidad en laboratorios clínicos y de investigación. Con el tiempo, el ELISA se transformó en una herramienta fundamental para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, los estudios inmunológicos, la investigación biomédica, la microbiología, la parasitología, la oncología, el control de vacunas y el análisis de diversas sustancias biológicas.

Aunque Engvall y Perlmann son los nombres más asociados con la creación del ELISA, es importante señalar que, casi en paralelo, Bauke van Weemen y Anton Schuurs, en los Países Bajos, desarrollaron métodos muy similares de inmunoensayo enzimático. Por ello, históricamente se reconoce que el ELISA surgió casi simultáneamente en Suecia y en los Países Bajos. Sin embargo, la denominación ELISA quedó especialmente ligada al trabajo de Eva Engvall y Peter Perlmann, quienes desempeñaron un papel fundamental en la formulación, publicación y difusión inicial de esta técnica.

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

Dr. Fabrina Capece

- 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 Scziotta. 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 Famiglietti. 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.

Jorge Rey. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 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.

María 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.

Monica Aixalá. Academia Nacional de Medicina, 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 N° 034772
Publicación cuatrimestral

ByPC

Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación
Bioquímica Argentina

Vol. 90 - N°3
Sep. - Dic. de 2026

Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 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

1° Vocal Titular

Dra. Viviana Osta

2° Vocal Titular

Dr. Eduardo Mormandi

3° Vocal Titular

Dra. María Rugiero

1° Vocal Suplente

Dra. María José Rial

2° Vocal Suplente

Dra. M. de la Paz Domínguez

3° Vocal Suplente

Dra. Alejandra Svartz

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titular 1°

Dra. Silvia Morilla

Titular 2°

Dra. Estella Meyer

Titular 3°

Dra. Rocío Romero

1° Vocal Suplente

Dra. Florencia Minotti

2° Vocal Suplente

Dr. Jaime Kovensky

COMISIONES INTERNAS

PRENSA Y DIFUSIÓN

Presidente: Dra. Rocío Romero

Secretaria: Dra. Florencia Minotti

Vocales: Dr. Eduardo Mormandi

Dra Fabrina Capece

Dra. Nuria Cañellas Martínez

CERTIFICACIÓN

Presidente: Dr. Alberto Villagra

Secretaria: Dra. Alejandra Svartz

Vocal: Dra. María José Rial

CURSOS

Presidente: Dra. Silvia González

Secretaria: Dra. María Soledad Caldirola

Vocales: Dra. María José Rial

Dra. María de la Paz Domínguez

Dra. Alejandra Svartz

Dra. Viviana Osta

Dra. Rocío Romero

Dra. Laura Colito

REVISTA

Director: Dr. Fernando Brites

Sec. Científica: Dra. Fabrina Capece

Comité Editorial:

Dr. Orlando Gabriel Carballo

Dra. Isabel Desimone

Dr. Jaime Kovensky

Dr. Julián Verona

CORRECTORAS

Lic. Débora Schmer Miranda

(Español)

Lic. María Victoria González Eusevi

(Inglés)

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 <https://www.icmje.org/recommendations/browse>

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

- Manuscrito en letra Arial tamaño 12 con doble espacio en todas las secciones.
- Empezar cada sección o componente en una nueva página.
- Revisar la secuencia: título; autores; lugares o instituciones de trabajo; datos del autor de correspondencia; ORCID y correo electrónico de cada autor, resumen y palabras clave en español; título, resumen y palabras clave en inglés americano; secciones: introducción; materiales y métodos; resultados; discusión; conclusiones; 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. Además adjuntar las imágenes en archivo separado en formato .fpg en alta resolución, es decir 300 dpi.
- 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, dirección, teléfonos y dirección de e-mail del autor de contacto, una dirección de e-mail alternativa, una párrafo con valor de declaración jurada en la que se manifieste que el artículo cumple con todos los requisitos de publicación en ByPC, y que todos los autores cumplen los criterios de autoría establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (consultar en: [icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html](http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html)) y aprueban la publicación del trabajo (ver punto 4.2.f de este reglamento)

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, Discusión y Conclusiones. 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. Se recomienda que incluya alguna de las palabras clave y que no supere las 15 palabras.
- b) El apellido y luego, separado por coma, los nombres completos de los autores, lo cual debe ir seguido de punto y coma, y los datos del siguiente autor. A continuación del nombre de cada autor, se debe colocar, a modo de superíndice, el número que haga referencia al lugar de trabajo al que pertenece dicho autor. El autor al cual debe ir dirigida la correspondencia debe ser destacado con un asterisco también a modo de superíndice (Ej.: Ramírez, Juan Carlos^{1*}; Benítez, Laura²; Romero, Mario³). A efectos de asignación de autoría se deberán respetar los criterios expresados en el punto 4.2.f.
- c) Se deberá incluir para cada autor su correspondiente identificador digital permanente como investigador/a denominado ORCID [ingrese al enlace para conocer cómo obtenerlo] y su correo electrónico.
- d) Cada lugar o institución 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). Se sugiere revisar si su institución se encuentra el registro Research Organization Registry (ROR) <https://ror.org/search>
- e) Nombre completo del autor responsable de recibir la correspondencia, su lugar de trabajo, la dirección postal, y la dirección de e-mail.
- f) Criterios de autoría

- Se deberá consignar la participación de cada uno de los autores del estudio, tal como lo exige el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas, disponibles en: <https://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2021.pdf>. Para tener la condición de autoría de los estudios cada uno de los autores deberán satisfacer todas las condiciones siguientes:

Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.

Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.

Haber aprobado la versión final del manuscrito.

Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

Por lo tanto, para responder a este aspecto se deberá incluir la siguiente fórmula en el cuerpo del artículo ubicándola debajo

de la Declaración de conflictos de intereses:

“Todos los autores han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.”

Las personas que participaron en el estudio, pero que no satisfacen los cuatro criterios de autoría mencionados, podrán enumerarse como colaboradores en la sección Agradecimientos (ver punto 4.5.e)

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 $\pm$ D.E.) y el tratamiento estadístico, si correspondiese. En el resumen no se deben utilizar abreviaturas.
- b) Palabras clave. Los autores deben colocar, e identificar como tales, tres a diez palabras clave o frases cortas que servirán para la indización cruzada del artículo y deben ser publicadas con el artículo. Las palabras claves en español deben ser términos estándar incluidos en el diccionario de Descriptores de Ciencias de la Salud DeCS: <https://decs.bvsalud.org/es/>

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. Las palabras claves en inglés deben ser términos estándar incluidos en el diccionario MeSH (Medical Subject Headings): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

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 importantes del estudio, en el contexto de las evidencias científicas más accesibles. No repetir en detalle datos que aparezcan en la Introducción o en el apartado Resultados.

En la Discusión se deben comparar y contrastar los resultados obtenidos 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. En el caso de estudios experimentales, es útil empezar la discusión resumiendo brevemente los principales resultados, y luego explorar los posibles mecanismos o explicaciones de dichos hallazgos.

- e) **Conclusiones.** Redactar un resumen de los hallazgos claves, mostrando cómo responden a los objetivos e hipótesis planteados por los investigadores. Evitar hacer afirmaciones rotundas y sacar conclusiones que no estén debidamente respaldadas por los datos del estudio. 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. Resaltar la importancia y las implicaciones del estudio, evitando introducir nueva información y dejando una impresión final en el lector, a menudo sugiriendo futuras investigaciones o aplicaciones prácticas.

- f) **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 descritas - por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica de los propósitos del estudio", "recolección de información" o "participación en el ensayo clínico"; tales personas deben haber dado sus permisos para ser mencionadas. Los autores son responsables de obtener los permisos escritos de las personas a quienes se agradece. 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: Menciona de las ideas de un autor con palabras de quien escribe. Se escribe dentro del texto sin comillas, el número de la referencia se escribe inmediatamente después de citar su idea. Ejemplo: La mortalidad infantil conduce a empeorar la calidad de vida de Medellín [5].

b) Tipo de cita según redacción

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

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 infatpatellar senectruptur hos tidligere frisk kv-vinne. *Tdsskr Nor Laegeforen* 1996; 116: 412.
- Volumen con suplemento:
Shen M Zhang QF. Risk assesement of nikel carcinogenicity and occupational lung cancer *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1: 275-82.
- Número con suplemento:
Paybe DK, Sullivan ME, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2. 89-97).
- Volumen con parte:
Ozben T, Nacirarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in 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 arthro-

desis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110-4.

- Sin número, ni volumen:
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993; 325-33.
 - Compaginación en números romanos:
Fisher GA, 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 of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML. In: Nat Genet 1994; 6.: 426-31]. Nat Genet 1995;11: 104.
 - Artículo retractado:
Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retractado en Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 31271. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 1083-8.
 - Artículo con errata publicada:
Hamlin JA, Kahn AM. Herniorrhaphy in symptomatic patients following inguinal hernia repair [publicado con errata en West J Med 1995; 162.2781]. West J Med 1995; 162 28-31.
- b) Datos respaldados de investigación depositados en repositorios de datos.
- López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.[Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. [enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro].

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 cifra 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].

Las revistas científicas nacionales frente al desafío de la evaluación científica: Entre la visibilidad internacional y el compromiso con los mandatos de Acceso Abierto y Ciencia Abierta

La comunicación científica atraviesa una etapa de profundas transformaciones. La consolidación del paradigma de Ciencia Abierta, el crecimiento de las plataformas digitales de publicación y el desarrollo de nuevas formas de evaluación de la investigación; han generado oportunidades inéditas para democratizar el acceso al conocimiento. Sin embargo, estos avances conviven con un sistema internacional de evaluación científica que continúa otorgando un peso determinante a indicadores bibliométricos derivados de las revistas indexadas en bases de datos comerciales de alcance global, como *Web of Science* (WoS), cuyo indicador es el conocido Factor de Impacto de Revistas (JIF, según su sigla en inglés) y el CiteScore utilizado por Scopus. La principal diferencia es que este último, por sus características, posee para su cálculo una cobertura más amplia de revistas y de tipos de artículos que la primera; dando así alcance a las revistas producidas en países emergentes como Argentina. Esta coexistencia produce tensiones especialmente visibles en América Latina, donde existe una larga tradición de publicación científica en Acceso Abierto, sostenida mayoritariamente por universidades públicas, sociedades científicas y organismos estatales, por caso, la revista *Bioquímica y Patología Clínica* (ByPC) editada por la Asociación Bioquímica Argentina (ABA).

Las revistas científicas latinoamericanas cumplen un papel estratégico que trasciende la mera difusión de resultados de investigación. Constituyen espacios de construcción de comunidades disciplinares, favorecen la circulación de conocimientos contextualizados en los problemas sanitarios y sociales locales y regionales y promueven la publicación en español, y, en ocasiones, en inglés y portugués; ampliando el acceso al conocimiento para profesionales y responsables de la toma de decisiones sanitarias. En disciplinas aplicadas, como la Bioquímica Clínica, estas funciones adquieren una relevancia adicional, ya que facilitan la transferencia de conocimiento hacia la práctica asistencial y el sistema de salud.

Paradójicamente, muchas de estas revistas poseen una valoración limitada dentro de los sistemas nacionales de evaluación científica. En Argentina, al igual que en otros países de la región, los procesos de evaluación de investigadores, grupos de investigación y proyectos continúan privilegiando la publicación en revistas indexadas en bases de datos internacionales que utilizan indicadores bibliométricos, especialmente aquellos vinculados al factor de impacto o métricas equivalentes. Aunque en los últimos años se han incorporado criterios cualitativos y se han producido avances en el reconocimiento de la diversidad de productos científicos, la lógica

predominante continúa asociando la calidad científica con el prestigio bibliométrico de la revista donde se publica. Es en este contexto que la ABA, en su calidad de entidad editora, ha decidido llevar adelante un plan de adaptación de políticas y prácticas editoriales que permitan a ByPC estar en condiciones de ser presentada para su ingreso en Scopus, el cual se ejecutará a partir del segundo semestre de 2026. Uno de los principales objetivos de este emprendimiento es generar un factor dinamizador que no solamente posicione a la revista en el plano internacional sino que también la convierta en una revista de preferencia para que quienes investigan opten por publicar sus trabajos en ella, dado que es uno de los indicadores más considerados por el actual sistema de evaluación de la producción científica en Argentina, gestionado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), las universidades nacionales y la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i). No obstante, es importante resaltar que, dentro de los criterios valorados por dichos organismos, también se considera positivamente que las personas investigadoras publiquen su producción científica en revistas científicas que cumplan con criterios de calidad editorial e indexadas en bases de datos científicas regionales o internacionales, o que integren la colección del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET, dentro de las cuales se encuentra ByPC.

La situación de tensión descrita genera un círculo difícil de romper. Por una parte, las revistas latinoamericanas necesitan atraer manuscritos de alta calidad para fortalecer sus indicadores editoriales e incrementar sus posibilidades de ingresar a sistemas internacionales de indexación. Por otra parte, las personas investigadores con mayor trayectoria suelen priorizar revistas ya posicionadas en dichos sistemas, porque ello repercute favorablemente en sus trayectorias académicas, en las posibilidades de financiamiento y genera promociones institucionales. Como consecuencia, numerosas revistas regionales encuentran dificultades para incrementar su impacto internacional precisamente porque reciben menos contribuciones de los investigadores con mayor producción científica.

El problema no radica en la indexación internacional en sí misma. Por el contrario, lograr la inclusión en bases de datos de alcance global representa un objetivo legítimo y deseable. La indexación aumenta la visibilidad internacional, facilita la recuperación de los artículos, incrementa las posibilidades de colaboración científica y favorece la circulación global del

conocimiento producido en América Latina. Asimismo, los rigurosos procesos de evaluación editorial exigidos por estas bases, suelen impulsar mejoras en la calidad de las revistas, fortaleciendo aspectos como la transparencia editorial, la ética en la publicación, la profesionalización de los equipos editoriales y la adopción de estándares internacionales.

La tensión aparece cuando la indexación deja de ser un medio para mejorar la comunicación científica y se transforma en un fin en sí mismo, subordinando las agendas editoriales a criterios definidos fuera del contexto regional. Diversos autores latinoamericanos han señalado que la dependencia excesiva de indicadores bibliométricos puede invisibilizar investigaciones orientadas a resolver problemas locales, desalentar publicaciones en idiomas distintos al inglés y favorecer la concentración del reconocimiento científico en un reducido conjunto de editoriales internacionales. Este fenómeno ha sido ampliamente discutido en el marco de quienes impulsan el modelo de publicación de Acceso Abierto, que históricamente promovió modelos alternativos basados en la cooperación académica y el financiamiento público, representados por iniciativas como SciELO, Redalyc y Latindex.

En este contexto, América Latina ocupa una posición singular dentro del ecosistema mundial de comunicación científica. Mientras en otras regiones el Acceso Abierto ha estado asociado predominantemente al pago de cargos por procesamiento de artículos (APC, según su sigla en inglés), el modelo latinoamericano se ha caracterizado por ofrecer acceso abierto sin costos para autores ni lectores, sostenido por instituciones públicas y organizaciones científicas.

No obstante, la sostenibilidad de este modelo, enfrenta desafíos cada vez mayores. Las exigencias de profesionalización editorial, preservación digital, interoperabilidad, identificación persistente, publicación y preservación de datos de investigación y nuevas modalidades de evaluación requieren inversiones crecientes en infraestructura, capacitación y recursos humanos especializados. Muchas revistas editadas por sociedades científicas funcionan gracias al compromiso voluntario de sus equipos editoriales, lo que dificulta responder simultáneamente a las demandas internacionales y mantener los principios históricos de Acceso Abierto no comercial.

En Argentina, estas tensiones también interpelan a las políticas de evaluación científica. Si bien organismos como el CONICET han impulsado discusiones sobre la necesidad de ampliar los criterios de evaluación y considerar el impacto social de la investigación, en la práctica persiste una fuerte influencia de los indicadores bibliométricos tradicionales. Esta situación puede generar efectos no deseados, entre ellos la desvalorización de revistas nacionales de alta calidad editorial que cumplen un papel fundamental para determinadas comunidades disciplinares y profesionales.

Desde esta perspectiva, la discusión no debería plantearse como una dicotomía entre la internacionalización o el fortalecimiento regional. Ambos objetivos son compatibles y, de hecho, mutuamente necesarios. Las revistas latinoamericanas deben aspirar a alcanzar los estándares editoriales exigidos

por las principales bases de datos internacionales, mejorar su visibilidad global y ampliar su circulación internacional. Pero este proceso no debería implicar abandonar los principios que históricamente distinguieron al modelo editorial latinoamericano: Acceso Abierto sin barreras económicas, técnicas y legales, cooperación institucional, compromiso con las necesidades regionales y producción científica multilingüe.

En definitiva, el desafío consiste en evitar falsas dicotomías. Internacionalizar no debe significar perder identidad regional, así como defender el modelo latinoamericano de Acceso Abierto, no implica renunciar a la excelencia editorial ni a la visibilidad internacional. Alcanzar ese equilibrio exige sistemas de evaluación responsables, políticas públicas coherentes que promuevan el financiamiento sostenible para las revistas científicas y un compromiso compartido entre entidades editoras, personas investigadoras, sociedades científicas e instituciones académicas. Solo así será posible fortalecer un ecosistema editorial que contribuya simultáneamente al reconocimiento internacional de la ciencia latinoamericana y a su capacidad de responder a las necesidades de nuestras sociedades.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial - 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.

Lic. Marcelo Barbieri 

Esp. en Gestión de Información Científica y Tecnológica

Prevalencia de parasitosis intestinales en pacientes adultos y pediátricos en un hospital público de Ciudad Autónoma de Buenos Aires: estudio observacional retrospectivo

Prevalence of intestinal parasitoses in pediatric and adult patients attending a public hospital in Buenos Aires city (Argentina): a retrospective observational study.

Jordá-Vargas^{1*}, Liliana¹ ; Díaz, Vanina¹ ; González-Rey, Alejandra¹ ; Rodríguez, Graciela¹ ; Dufranc, Laura¹ 

¹Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital General de Agudos Dr. Abel Zubizarreta. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Jordá-Vargas, Liliana. Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital General de Agudos Dr. Abel Zubizarreta. Nueva York 3952, CABA, Argentina; lijorda@gmail.com

Resumen

El conocimiento de la prevalencia de parasitosis intestinales es importante para tomar medidas terapéuticas y sanitarias en cada población en particular. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de parásitos intestinales en pacientes adultos y pediátricos mediante el análisis de muestras fecales y escobillados anales, procesados en el laboratorio de un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) que atiende población proveniente tanto de CABA como del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA). Se realizó un estudio observacional, retrospectivo en el que se evaluaron los resultados de muestras fecales (MF) y escobillados anales (EA) provenientes de pacientes atendidos entre enero de 2017 y marzo de 2020. Durante el período analizado, se procesaron un total de 973 MF y 791 EA. La prevalencia global de las parasitosis en MF fue de $28,8 \pm 20,0\%$ y la prevalencia de EA positivos para *Enterobius vermicularis* (Ev) fue de $13,9 \pm 13,3\%$. No se observó diferencia entre sexos. Las especies parasitarias más frecuentes fueron *Blastocystis* sp. (46,0%), *Giardia intestinalis* (39,5%), *Entamoeba coli* (15,4%), y se detectó poliparasitismo en el 16,0% de las muestras positivas. La mayor prevalencia de parásitos en MF se registró en el grupo etario de 3 a 5 años ($42,0 \pm 28,6\%$). En el grupo de 11 a 16 años, se observó una mayor frecuencia en el sexo masculino ($53,7 \pm 6,6\%$). Las prevalencias más altas de Ev se observaron en la población pediátrica, particularmente, en varones entre 3 y 16 años. Este estudio, realizado mediante una metodología accesible para laboratorios de baja complejidad, aporta información epidemiológica local, relevante sobre la distribución de parásitos intestinales en la población asistida, útil para la toma de decisiones clínicas y sanitarias institucionales.

Palabras clave: parasitosis intestinales; heces; *Enterobius vermicularis*; prevalencia; estudios retrospectivos.

Abstract

Data on the prevalence of intestinal parasitoses are essential to take therapeutic and health measures in each population. The aim of this study was to estimate the prevalence of intestinal parasitoses in pediatric and adult patients through the analysis of fecal samples and anal swabs processed at the clinical laboratory of a public hospital in Buenos Aires, Argentina, which serves patients from both the city and the surrounding metropolitan area. A retrospective observational study was conducted analyzing fecal samples and anal swabs processed between January 2017 and March 2020. A total of 973 fecal samples and 791 anal swabs were analyzed. The overall prevalence of intestinal parasites in fecal samples was $28.8 \pm 20.0\%$, and anal swab positivity for *Enterobius vermicularis* was $13.9 \pm 13.3\%$, with no differences between sexes. The most frequently identified species were *Blastocystis* sp. (46.0%), *Giardia intestinalis* (39.5%), and *Entamoeba coli* (15.4%), with polyparasitism observed in 16.0% of positive samples. The highest prevalence in fecal samples was observed in children aged 3–5 years ($42.0 \pm 28.6\%$). In the 11–16-year age group, a higher prevalence was observed among males ($53.7 \pm 6.6\%$). The highest prevalence of *E. vermicularis* was found in pediatric patients, particularly males aged 3–16 years. This study, based on a simple and accessible methodology suitable for low-complexity laboratories, provides relevant local epidemiological information that may support clinical and institutional decision-making.

Keywords: Intestinal Diseases, Parasitic; Feces; *Enterobius vermicularis*; Prevalence; Retrospective Studies.

Introducción

Se estima que, en la actualidad, un tercio de la población mundial se encuentra afectado por parasitosis intestinales. Si bien aquejan a todos los grupos etarios, la población más comprometida es la infantil debido a su carencia de conductas higiénicas y al escaso desarrollo inmunológico, lo que afecta su crecimiento y desarrollo cognitivo¹. Se ha encontrado una asociación entre necesidades básicas insatisfechas y baja relación talla/edad con las enteroparasitosis en niños de 5 a 16 años^{2,3}. Por otro lado, las personas portadoras de inmunodeficiencias también son susceptibles a las parasitosis⁴.

Las helmintiasis transmitidas por el contacto con el suelo, conocidas como geohelmintiasis, son las más comunes en las poblaciones pobres y vulnerables⁴. Los agentes causales son *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y las uncinarias. La OMS, en su hoja de ruta para las enfermedades tropicales desatendidas, para países donde las geohelmintiasis son endémicas, sugiere la quimioterapia preventiva, destinada a poblaciones con 20 a 50% de prevalencia de geohelmintiasis⁵.

La vigilancia epidemiológica de las enteroparasitosis es importante para planificar la disponibilidad de medicación en los efectores de las áreas endémicas⁶.

En Argentina, la distribución de geohelmintiasis presenta una distribución heterogénea, con focos de alta prevalencia (>20%) en el noreste y noroeste del país, y se reporta en la población pediátrica de Buenos Aires una prevalencia del 66%⁷. Estas poblaciones podrían beneficiarse de una estrategia de desparasitación masiva⁸, la cual ya ha sido realizada en el año 2007 como política nacional de salud pública⁹.

En el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), se han reportado pocos estudios de prevalencia de parásitos en muestras fecales, a pesar de que la habita una población vulnerable por ser muy heterogénea y socialmente fragmentada. Astudillo y cols., encontraron una prevalencia de 22,8% en materia fecal (MF) y d 12,31% de positividad en escobillados anales (EA) para la búsqueda de *Enterobius vermicularis* (Ev) en una población principalmente adulta¹⁰. En un trabajo realizado en un hospital pediátrico, se observó una prevalencia de 30% de parásitos en MF y 26% de EA positivos para huevos de Ev en el período 2018- 2019¹¹. Sin embargo, un estudio más reciente en población pediátrica reporta el 57,7% de parasitosis con factores de riesgo definidos, como la edad y la escolaridad¹². En todos estos estudios, los parásitos más frecuentemente encontrados fueron *Blastocystis* sp., y los geohelmintos se encontraron en muy baja frecuencia^{10,12}.

Debido a que en nuestro hospital se recibe y trata población proveniente del AMBA y a que estos datos son necesarios para poder asumir conductas terapéuticas individuales e institucionales, es indispensable conocer los detalles epidemiológicos para establecer la relación con el microambiente y la planificación de la provisión de medicamentos e insumos. Con una metodología simple, se pueden conocer las prevalencias de los parásitos presentes en MF y EA recibidos en nuestro laboratorio y, con esta información, consensuar conductas terapéuticas.

El objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia de parásitos intestinales en las muestras de materia fecal y escobillados anales recibidos en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital General de Agudos Dr. Abel Zubizarreta en el período de enero 2017 - marzo 2020.

Materiales y métodos

Se incluyeron muestras provenientes de consultorios externos y de pacientes ambulatorios que concurren al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General de Agudos Dr. Abel Zubizarreta (LabHGAZ) para la realización de estudios coproparasitológicos solicitados en el marco de la atención médica habitual.

Se realizó un estudio retrospectivo y de corte transversal de los resultados de las muestras de MF y EA procesados en el LabHGAZ entre enero de 2017 y marzo de 2020. Para la recolección, se juntaron 7 porciones de MF de 7 días diferentes y se colocaron en un frasco con formol al 5%. Para el EA, se obtuvieron 7 gasas de la zona perianal, que se colocaron en frasco con formol al 5% como conservante.

En la técnica de concentración empleada para el diagnóstico, se utilizó el equipo comercial Mini Parasep®SF¹³. Se homogeneizaron las muestras, se realizó observación macroscópica y se filtró una porción de materia fecal. Se le agregaron 3 gotas de Tritón X100 y, se traspasó al dispositivo, que contiene un filtro con tamaño de poro de 425 μ m; luego, se centrifugó a 900 r.p.m. durante 2 minutos. Se homogeneizó el sedimento y se observó al microscopio 100X y 400X con y sin disolución de Lugol. La coloración de Kinyoun se realizó en todas las muestras para la búsqueda de ooquistes de coccidios¹⁴.

No se emplearon métodos de concentración por flotación debido a que el protocolo diagnóstico rutinario del laboratorio se basa en técnicas de sedimentación, las cuales presentan buen rendimiento para la detección de protozoarios y helmintos en muestras conservadas en formol. Asimismo, la utilización del sistema Mini Parasep® SF estandariza el procesamiento y reduce la manipulación de las muestras.

La producción de datos surgió de la información obtenida y recopilada del sistema informático del laboratorio NextLab. Los datos fueron recolectados en planillas Excel 2010 y las prevalencias fueron informadas por año, sexo y edad. Sobre esa base, se aplicaron test estadísticos utilizando Stata 13 para determinar las medidas de tendencia central y dispersión adecuadas para los valores de prevalencia. Para el análisis bivariado, se utilizó test de Wilcoxon o de Student, según correspondiera, y, para el análisis multivariable, se utilizó test de regresión lineal múltiple. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% y se trabajó con un error tipo alfa de 0,05 y potencia del 0,80.

Se respetaron todas las normas éticas y de buenas prácticas en investigación nacionales e internacionales. El estudio se llevó a cabo en conformidad con la declaración de Helsinki, la protección de datos, y se encuentra aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional (Registro PRIISA.BA 10966).

Resultados

En el período en estudio, se procesó un total de 973 muestras de parasitológicas en MF; 12 muestras fueron clasificadas como “no remitidas” y 5, como “mal remitidas”, las cuales fueron excluidas, y se analizaron finalmente 956 muestras válidas para el estudio.

La frecuencia de muestras provenientes de pacientes de sexo femenino fue de 64% y de sexo masculino, de 36% ($p<0,001$). La media de edad de la población estudiada fue de $17,7 \pm 5,7$ años (rango: 6 meses–86 años) e incluía población pediátrica y adulta. De estas muestras, el 77,7% ($n=756$) correspondió a pacientes pediátricos (definidos como menores de 18 años). Se obtuvo una prevalencia global de parásitos intestinales detectados en muestras fecales de $28,8 \pm 20,0\%$.

En la frecuencia de muestras recibidas por año, se detecta una disminución estadísticamente significativa ($p<0,001$) en la cantidad de procesadas durante el año 2020 (Tabla 1). Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de parásitos en MF en los distintos años del estudio, luego de ajustar por edad y sexo. Las frecuencias anuales de parásitos intestinales en MF fueron de $31,1 \pm 4,5\%$; $27,2 \pm 3,8\%$; $26,4 \pm 3,6\%$ y $30,6 \pm 8,5\%$ para los años 2017, 2018, 2019 y 2020, respectivamente, lo que indica que la reducción en el número de muestras procesadas no se asoció con cambios en la frecuencia detectada de enteroparásitos.

No se observaron diferencias significativas en la prevalencia global de parásitos en MF entre pacientes de sexo femenino y sexo masculino. La prevalencia fue significativamente mayor en el grupo etario de 3 a 5 años en comparación con los demás grupos etarios, dado que alcanzó $42,0 \pm 28,6\%$ para ambos sexos ($40,3 \pm 7,2\%$ y $43,6 \pm 24,4\%$ para sexo femenino y masculino, respectivamente; $p=0,387$) (Tabla 2).

En pacientes de sexo femenino, la mayor prevalencia de parásitos en MF se observó en el grupo de 3 a 5 años, mientras que, en los pacientes masculinos, el grupo de 11 a 16 años presentó la mayor prevalencia ($53,7 \pm 6,6\%$ $p=0,008$). Tras ajuste multivariado por edad y año, esta prevalencia fue significativamente mayor en varones que en mujeres dentro de este grupo etario ($p=0,021$). Además fue el único que presentó diferencias entre sexos.

Con respecto a los EA, se recibió un total de 791 muestras. La prevalencia de *E. vermiculares* (Ev) en los escobillados fue de $15,5\%$ (RIC: 0,0-24), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los años analizados. Las medias y desvíos estándar fueron de $12,1 \pm 12,3\%$ y $16,8 \pm 10,9\%$ para los años 2017 y 2018, respectivamente, mientras que las medianas fueron de $14,0\%$ en 2019 y $7,7\%$ en 2020. La disminución significativa del número de muestras procesadas durante 2020 probablemente se relaciona con las restricciones sanitarias y la reducción de consultas ambulatorias asociadas a la pandemia por COVID-19.

Tras ajuste por edad y año, se observó una prevalencia más alta de Ev en niñas de 0 a 2 años en comparación con los varones ($16,4 \pm 4,7\%$ versus $3,6 \pm 7,5\%$; $p=0,025$). Las

Tabla 1. Prevalencia de enteroparasitosis por año.

Estudios Parasitológicos en materia fecal					
Año	Total	<i>P</i> ^a	Positivos (%)	IC ₉₅	<i>P</i> ^a
2017	309	-	$31,1 \pm 4,5^b$	22,1-40,0	-
2018	270	0,472	$27,2 \pm 3,8^b$	19,6-34,8	0,621
2019	298	0,839	$26,4 \pm 3,6^b$	19,3-33,5	0,550
2020	96	<0,001	$30,6 \pm 8,5^b$	13,5-47,7	0,953
Total	973	-	$28,8 \pm 20,0^b$	23,5-34,2	-
Escobillados anales					
Año	Total	<i>P</i> ^a	Positivos (%)	IC ₉₅	<i>P</i> ^a
2017	259	-	$12,1 \pm 12,3^b$	5,4-18,7	-
2018	223	0,530	$16,8 \pm 10,9^b$	11,0-22,7	0,311
2019	241	0,753	$14,0 [0,0-21,1]^c$	-	0,959
2020	68	0,002	$7,7 [0,0-25]^c$	-	0,620
Total	791	-	$15,5 [0,0-24]^c$	-	-

► ^a regresión lineal múltiple ajustado por edad y sexo entre los años con respecto al 2017, ^b Media $\pm$ SD; ^c Mediana ($p25^{th}$, $p75^{th}$)

prevalencias globales más elevadas de Ev se registraron en los grupos etarios de 3 a 5 años y de 6 a 10 años (ajuste por sexo y año). En pacientes de sexo femenino, el grupo de 6 a 10 años presentó la mayor frecuencia de Ev en las muestras de EA ($25,3 \pm 6,6\%$). En los pacientes masculinos, además de las altas prevalencias en los grupos de 3 a 5 años y de 6 a 10 años, se observó una frecuencia de $21,1 \pm 8,7\%$ de Ev en el grupo de 11 a 16 años. (Tabla 2)

Las especies parasitarias más frecuentemente identificadas en los estudios coproparasitológicos fueron *Blastocystis* sp. (46%), *Giardia intestinalis* (39,5%), *Entamoeba coli* (15,4%) y *Endolimax nana* (8,0%) (Tabla 3), con predominio de protozoos intestinales sobre helmintos en las muestras analizadas. *Enterobius vermicularis* fue identificado en el 13,9% de los EA (Tabla 2). Entre las muestras con poliparasitismo, las asociaciones más frecuentes correspondieron a *Blastocystis* sp. con *Giardia intestinalis* y *Blastocystis* sp. con comensales intestinales como *Entamoeba coli*.

Discusión

En el estudio de Astudillo y cols., no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de parasitosis entre pacientes de sexo masculino y femenino¹⁰. Por otro lado, López-Arias y cols. obtuvieron una prevalencia global de 57,7%, mayor en niños de 8 a 12 años con escolarización como un factor predisponente, sin encontrar diferencia de prevalencia entre sexos¹². En contrapartida a estos hallazgos, se puede mencionar un estudio de prevalencia de enteroparasitosis en adolescentes donde se observa una prevalencia mayor en el sexo masculino con respecto al femenino (56,3% versus

36,7%)¹⁵. Un estudio de varias décadas encontró diferencias entre la prevalencia en sexo masculino y femenino para *Giardias intestinalis* y uncinarias¹⁶. En nuestro estudio, se obtuvieron diferencias en la prevalencia de parásitos intestinales en MF en los pacientes de 11 a 16 años, mayor en el sexo masculino que en el sexo femenino del mismo grupo etario.

La alta prevalencia de parásitos en niños prepúberes y adolescentes puede estar vinculada con las condiciones de higiene y lavado de manos. Estas parasitosis se encuentran en estrecha relación con condiciones sanitarias y conductuales, como el manejo de la basura y fuentes ambientales^{12,17,18}. Se destaca su asociación con la pobreza, estado nutricional y condiciones socioeconómicas¹⁹. Más estudios deberían realizarse para investigar síntomas y signos clínicos asociados con la presencia de estos parásitos en EA y MF en este grupo etario, así como también, factores de riesgo socioambientales en nuestra población.

La prevalencia de Év en muestras de EA en niñas de 0 a 2 años es mayor que en los niños de esa edad, datos coincidentes con otros estudios donde, además, el inicio de la escolarización se presume un factor de riesgo para esta parasitosis¹². Más aún, la alta frecuencia de huevos de Év en este grupo etario justifica la toma de muestras de EA en los copro-

parasitológicos de adolescentes con sospecha diagnóstica de enteroparasitosis. La frecuencia de Év, por su vía y mecanismo de contagio, se relaciona con el ámbito familiar, donde la presencia de niños escolarizados puede ser un factor de riesgo para esta parasitosis^{1,12}. Aunque para los parasitológicos en MF no se ha encontrado asociación con la presencia de un familiar con enteroparasitosis en un estudio realizado en Brasil¹, la asociación con la prevalencia de Év en el entorno familiar es conocida y, por ello, se indica el tratamiento al grupo familiar asociado al paciente². Por epidemiología y vías de contagio, se espera una mayor prevalencia de Év en niños y adolescentes²⁰, ya que es la parasitosis más frecuentemente hallada entre la población pediátrica en nuestro estudio.

La prevalencia global de enteroparasitosis en las muestras fecales remitidas, en nuestro laboratorio, es de 28,8%, más alta que la encontrada en hospitales con predominio de población adulta y semejante a la recuperada en un hospital pediátrico del AMBA^{10,11}. Se debe considerar que una de las limitaciones de nuestro estudio es la falta de utilización de solución de acetato de sodio-acetato de sodio-ácido acético-formaldehído (SAF) como conservante para los parasitológicos en MF, en comparación con otros estudios^{10,11}, ya que se ha descrito que podría ser más efectiva en la conservación de protozoarios²¹.

Tabla 2. Prevalencia de enteroparásitos en materia fecal y escobillados anales según sexo y edad.

MATERIA FECAL														
Edad (años)	Femenino				Masculino				P entre sexo ^a	Total				
	To- tal	P*	Positivo (%)	P*	To- tal	P*	Positivo (%)	P*		To- tal	P*	Positivo (%)	P*	IC ₉₅
0 a 2	96	-	22,8±8,3	-	52	-	10,3±12,9	-	0,147	148	-	16,6±12,1	-	8,0-25,1
3 a 5	136	0,234	40,3±7,2	0,018	61	0,594	43,6±24,4	0,033	0,387	197	0,185	42,0±28,6	0,009	30,1-53,9
6 a 10	150	0,113	31,3±6,4	0,227	113	0,001	38,5±9,1	0,067	0,149	263	0,003	34,9±21,7	0,057	29,0-40,8
11 a 16	79	0,607	25,1±5,6	0,740	69	0,318	53,7±6,6	0,008	0,021	148	1,000	39,4±16,2	0,019	27,8-50,9
17 a 35	85	0,739	33,3±12,7	0,139	21	0,076	13,3±16,3	0,838	0,147	106	0,255	23,3±17,2	0,474	11,1-35,6
36 a 64	68	0,400	22,4±18,1	0,957	26	0,133	19,1±14,1	0,552	0,885	94	0,145	20,8±15,2	0,655	10,0-31,5
>65	8	0,014	8,3±16,6	0,047	9	0,017	41,6±41,9	0,044	0,157	17	0,001	24,9±34,5	0,374	0,54-49,4
Total	622	-	26,2±14,1	-	351	-	31,5±24,5	-	0,576	973	-	28,8±20,0	-	
ESCOBILLADOS ANALES														
0 a 2	84	-	16,4±4,7	-	45	-	3,6±7,5	-	0,025	129	-	10,0±8,9	-	3,7-16,3
3 a 5	131	0,184	18,7±5,6	0,714	57	0,457	23,8±7,4	0,009	0,318	188	0,116	21,2±6,6	0,026	16,4-25,9
6 a 10	143	0,100	25,3±6,6	0,159	108	0,001	36,6±8,9	<0,001	0,090	251	0,002	31,0±9,4	<0,001	24,2-37,7
11 a 16	67	0,624	12,0±9,1	0,487	55	0,534	21,1±8,7	0,021	0,204	122	0,850	16,6±9,6	0,182	9,7-23,4
17 a 35	42	0,233	13,4±15,5	0,629	10	0,039	6,3±12,5	0,706	0,500	52	0,042	9,8±13,6	0,974	0,19-19,4
36 a 64	27	0,111	5,0±10,0	0,076	12	0,050	0,0	0,178	0,418	39	0,018	9,1±13,3	0,866	0,26-18,6
>65	5	0,032	0,0	0,014	5	0,020	0,0	0,615	-	10	0,002	0	0,046	-
Total	499	-	13,0±11,0	-	292	-	14,9±15,0	-	0,581	791	-	13,9±13,3	-	10,4-17,5

^a entre prevalencia en sexo femenino y masculino de la misma categoría de edad *regresión lineal múltiple ajustado por edad y sexo entre las categorías de edad ^bMedia±SD; ^cMediana (p25th, p75th)

Tabla 3. Frecuencia de enteroparásitos en materia fecal 2017-2020 .

	Femenino		Masculino		Total	
Parásito	Cantidad	Frecuencia ^a [%]	Cantidad	Frecuencia ^a [%]	Cantidad	Frecuencia ^a [%]
<i>Blastocystis</i> sp.	90	43,1	59	49,2	149	46,0
<i>Giardia intestinalis</i>	80	38,3	48	40,0	128	39,5
<i>Entamoeba coli</i>	37	17,7	13	10,8	50	15,4
<i>Endolimax nana</i>	15	7,2	11	9,2	26	8,0
Formas prequísticas de amebas	4	1,9	0	-	4	1,2
<i>Iodamoeba buschii</i>	1	-	0	-	1	-
<i>Cryptosporidium</i> sp	2	-	2	-	4	-
<i>Taenia</i> sp	1	-	0	-	1	-
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0	-	0	-	0	-
<i>Ascaris lumbricoides</i>	0	-	1	-	1	-
Total Positivos	209	-	120	-	324	-
Total muestras	622	-	351	-	973	-
Poliparasitados	19	9,1	33	27,5	52	16,0

► ^aFrecuencia relativa con respecto a los estudios parasitológicos positivos en materia fecal.

Sin embargo, nuestros resultados coinciden con el predominio de protozoarios sobre helmintos (que serían más frecuentes en áreas rurales)¹. La baja frecuencia de helmintos observada en nuestro estudio podría explicarse por mejoras en las condiciones sanitarias urbanas y por la implementación de programas nacionales de desparasitación y acceso ampliado a tratamiento antiparasitario en la población pediátrica.

En nuestro hospital se realizan estudios de celiaquía, por lo que se debería hacer un análisis de la sensibilidad de métodos de diagnóstico para los mismos evaluando la posibilidad de subdiagnóstico de parasitosis en la población con diagnóstico probable de celiaquía²²⁻²⁴. La mención de pacientes evaluados por enfermedad celíaca se relaciona con la posibilidad de superposición clínica de síntomas gastrointestinales crónicos y parasitosis intestinales, lo que podría generar subdiagnóstico parasitológico si no se emplean métodos diagnósticos complementarios.

Otra limitación importante de este estudio es la falta de datos epidemiológicos que permitan encontrar asociaciones con síntomas, signos o condiciones de saneamiento como factores de riesgo para poder caracterizar la población y los factores predisponentes para las parasitosis en la población de nuestro hospital. Por ejemplo, en el trabajo realizado por López-Arias y cols., el único factor de riesgo para la presencia de parasitosis fue la escolarización¹².

Las especies parasitarias identificadas en la mayoría de los estudios incluyeron *Blastocystis* sp., *Giardia intestinalis*

como los parásitos más frecuentemente hallados junto con el aislamiento de *Enterobius vermicularis*¹⁰⁻¹²

Blastocystis sp. es un parásito muy frecuente en la materia fecal de la población adulta y pediátrica; hasta hace algunos años, de patogenia discutida, pero, en estos días, es un patógeno reconocido que debe ser tratado²⁵. *Giardia intestinalis* es otro parásito encontrado más frecuentemente [39,5%], aunque hay que considerar que puede estar subdiagnosticada debido a la dificultad en su recuperación²². A diferencia de otros estudios^{10,12}, no se pudo recuperar *Dientamoeba fragilis* debido a que la forma frecuentemente aislada en materia fecal es el trofozoito, que es lábil al formol 5%²⁶. Estudios posteriores, con la incorporación de otros conservantes, podrían ser de utilidad para aumentar la recuperación de los protozoarios.

Si bien la indicación del tratamiento quimiopreventivo se refiere a comunidades cerradas con alta prevalencia de geohelmintiasis⁵, este estudio tiene una relativa alta prevalencia de *Ev* y enteroparásitos en MF (13,9% y 28,8%, respectivamente). Sin embargo, la prevalencia se da predominantemente a expensas de recuperación de protozoarios. En consecuencia, aunque se podría extrapolar la recomendación de la OPS para el tratamiento quimiopreventivo, la aplicación del tratamiento empírico debería ser considerada como política institucional en referencia a otros factores relacionados con la pérdida del paciente y no con la indicación epidemiológica⁵.

Como conclusión, debido a la alta prevalencia de *Ev* en la

población adolescente, se debería considerar reforzar la necesidad de la toma de EA en pediatría hasta los 16 años, y se podría esperar una mayor recuperación de enteroparásitos en el sexo masculino en este grupo etario. La presencia mayormente de protozoarios y la baja prevalencia de helmintiasis en MF, en este estudio, pone en discusión y a merced de criterio médico y/o políticas institucionales el hecho de la necesidad de tratamiento quimiopreventivo en función de cada caso en particular en la población de nuestro hospital.

Financiamiento

El presente estudio no estuvo financiado. Ha sido registrado en la plataforma PRIISA.BA con el número 10966. IP: Jordá-Vargas, Liliana.

Conflicto de interés

Los autores declaran no poseer conflicto de interés alguno.

Referencias bibliográficas

- Gil FF, Busatti GN, Cruz VL, Santos FG, Gomes MA. High prevalence of enteric parasites in urban slums of Belo Horizonte, Brazil: presence of enteroparasites as a risk factor in family groups. *Pathog Glob Health*. 2013;107(6):320-324, <https://doi.org/10.1179/204773213Y.0000000107>
- Theel ES, Pritt BS. Parasites. *Microbiol. Spectr*. 2016;4:4, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0013-2015>
- Borjas Mendoza P, Arenas Significación F, Angulo-Bazán Y. Enteroparasitismo en niños y su relación con la pobreza y estado nutricional. *CIMEL*. 2009; 14(1):49-54, <https://www.redalyc.org/pdf/717/71720571008.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud, Instituto de Vacunas Sabin. Llamado a la acción: hacer frente a los helmintos transmitidos por el suelo en Latinoamérica y el Caribe. Washington (DC): OPS; 2011. <https://www.paho.org/es/documentos/llamado-accion-hacer-frente-helmintos-transmitidos-por-contacto-con-suelo-latino-0>
- Organización Panamericana de la Salud. Metas 2030 para los programas de control de las geohelmintiasis. Washington (DC): OPS; 2021. <https://www.paho.org/es/documentos/metas-2030-para-programas-control-geohelmintiasis>
- Beltramino D. Programa Nacional de Tratamientos Masivos Antiparasitarios. *Bol PROPATS-Remediar APS*. 2004; 2(14). chrome-extension://efaidnbmnnnibpcapccpclefindmkaj/https://e-legis-ar.msal.gov.ar/legisalud/migration/pdf/msres1691_2022.pdf
- Navone GT, Zonta ML, Cociancic P, Garraza M, Gamboa MI, Giambelluca LA, et al. Estudio transversal de las parasitosis intestinales en poblaciones infantiles de Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e24, <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.24>
- Socias ME, Fernández A, Gil JF, Krolewiecki AJ. Geohelmintiasis en la Argentina: una revisión sistemática. *Medicina [B Aires]*. 2014;74(1):29-36, <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bin-131976>
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Geohelmintiasis en la República Argentina. Programa Nacional de Desparasitación Masiva. Buenos Aires: PROAPS-Remediar; 2007 <https://www.scribd.com/document/114224632/Ministerio-de-Salud-El-Programa-Remediar-2007>
- Astudillo OG, Bava AJ. Prevalencia de parasitosis intestinales en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñiz. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2017; 51(4):681-686, https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000400015
- Feriolli S, Perazzo JM, Paulin P. Prevalencia de parásitos intestinales en pacientes del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Argentina, 2018-2019. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2020; 54(4):455-460, <https://busqueda.bvsalud.org/portal/resource/fr/biblio-1149034>
- López Arias L, de la Fournière S, Helman E, Consiglio E, Etchemendy S, Farber M. Enteroparasitosis en población infantil del Municipio de Hurlingham, Buenos Aires. *Medicina [B Aires]*. 2022;82(6):891-897. PMID: 36571528
- Astudillo OG, Irazu L, Rodríguez M, Diego G, Cabrera M. Eficiencia diagnóstica del equipo Mini Parasep® SF. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2019; 53(1):63-70, <https://www.redalyc.org/journal/535/53559114028/html/>
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th ed. St Louis (MO): Mosby Elsevier; 2007. p. 778-797.
- Melgarejo-Touchet N. Parasitosis intestinal en adolescentes de 10-19 años en Asunción, Paraguay. *Rev Inst Med Trop*. 2019;14(1):29-39, <https://doi.org/10.18004/imt/201914129-39>
- Vieira GM, Dos Santos AGA, Venazzi EAS, Teixeira JJV, Fernandes ACB, Casavechia GN. Downward trend in prevalence of intestinal parasites in children over two decades, southern Brazil. *Res Soc Dev*. 2022;11(14):e63111436052, <https://doi.org/10.33444/rsd.v11i14.36052>
- Liseti SR, Iraima AG, Barón MA, Morón de Salim A, Sánchez JA. Asociación entre pobreza e infestación parasitaria intestinal. *Kasmera*. 2008;36(2):137-147, <https://www.redalyc.org/pdf/3730/373062011002.pdf>
- Juárez M, Rajala VB. Parasitosis intestinales en Argentina: principales agentes causales. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(3):191-204, [https://doi.org/10.1016/S0325-7541\(13\)70024-5](https://doi.org/10.1016/S0325-7541(13)70024-5)
- Fauziah N, Aviani JK, Agrianfanny YN, Fatimah SN. Intestinal parasitic infection and nutritional status in children under five years old: a systematic review. *Trop Med Infect Dis*. 2022; 7(11):371, <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7110371>
- Wendt S, Trawinski H, Schubert S, Rodloff AC, Mössner J, Lübbert C. Diagnosis and treatment of pinworm infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(13):213-219, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0213>
- Gaafar MR. Use of pooled sodium acetate-acetic acid-formalin preserved fecal specimens. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):217-222, <https://doi.org/10.1002/jcla.20461>
- Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Sergi CM, Kam JKM. Giardiasis: an overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(2):134-143, <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190618124901>
- Villa Jiménez OM, Escobedo Carbonell Á, Hano García OM, Wood Rodríguez L, Pérez Triana F, González Fabián L. Blastocystis hominis en pacientes celíacos sintomáticos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012;42(3):175-181, <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199324184008>
- Burgers K, Lindberg B, Bevis ZJ. Chronic diarrhea in adults: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;101(8):472-480. PMID: 32293842.
- Popruk S, Adao DEV, Rivera WL. Epidemiology and subtype distribution of Blastocystis in humans: a review. *Infect Genet Evol*. 2021;95:105085, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105085>
- García LS. Dientamoeba fragilis, one of the neglected intestinal protozoa. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(9):2243-2250, <https://doi.org/10.1128/JCM.00400-16>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-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.

Atención bioquímica en medicina regenerativa. Aspectos normativos y técnicos: rol del bioquímico en la preparación del plasma rico en plaquetas

Biochemical Care in Regenerative Medicine. Regulatory and Technical Aspects of the Biochemist's Role in Platelet-Rich Plasma (PRP) Preparation

Rinaldi, Alicia^{1*}; Alejandre, Mariel Emilce²

¹Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, provincia de Santa Fe, Argentina.

²Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica-INFIBIOC, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Rinaldi, Alicia; Laboratorio Vital.Lab, calle Pedro Avanthay 755, S2300. Rafaela, provincia de Santa Fe; labrinaldi@gmail.com

Resumen

En la actualidad, la medicina regenerativa (MR) se consolida como una herramienta terapéutica innovadora, enfocada en el uso de recursos autólogos para promover la reparación y regeneración tisular. Dentro de este campo, el plasma rico en plaquetas (PRP) se destaca por su reconocida efectividad y amplia aplicabilidad clínica. Además, la fibrina rica en plaquetas (PRF) y otros biomateriales y hemocomponentes autólogos han adquirido una creciente relevancia en diversas especialidades médicas. La obtención de PRP, que implica la extracción y preparación de plaquetas a partir de la sangre autóloga del paciente, requiere de personal altamente capacitado y de la aplicación de procedimientos técnicos rigurosamente estandarizados para garantizar la calidad y seguridad del producto final. En Argentina, el profesional bioquímico desempeña un rol clave no solo en la obtención y preparación de la muestra, sino también en la atención bioquímica (AB) brindando asesoramiento especializado en las etapas extraanalíticas del procedimiento. Se analizará en este trabajo la normativa vigente, las condiciones de preparación y la utilidad clínica de los diversos productos autólogos con el objetivo de abordar el rol del bioquímico en la MR. Emerge la bioquímica regenerativa (BR) como un área en expansión del ejercicio de la profesión, donde realizar AB directa al ciudadano se vuelve un componente esencial.

Palabras clave: medicina regenerativa, bioquímica regenerativa, plasma rico en plaquetas, fibrina rica en plaquetas, atención bioquímica.

Abstract

Introduction. Regenerative medicine has become established as an innovative therapeutic tool aimed at promoting tissue repair and regeneration through the use of autologous resources. Among these, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and other autologous biomaterials and hemocomponents have gained increasing relevance in multiple medical specialties due to their clinical applicability and therapeutic potential. Objectives. To analyze the role of the biochemist in regenerative medicine, considering current regulations, preparation conditions, and the clinical utility of different autologous products. Materials and methods: A descriptive review of current national regulations was conducted, together with technical aspects related to the collection, preparation, and application of autologous products used in regenerative medicine. The participation of the biochemist in extra-analytical stages and biochemical care associated with these procedures was also evaluated. Results. The preparation of platelet-rich plasma and other autologous biomaterials requires technically standardized procedures and trained personnel to ensure the quality and safety of the final product. In this context, the biochemist plays a central role both in sample preparation and in providing specialized counseling to patients and healthcare teams. The expansion of these practices has promoted the emergence of Regenerative Biochemistry as an emerging field within professional practice. Conclusions. The participation of the biochemist in regenerative medicine is essential to ensure the quality of procedures and to strengthen direct biochemical care for citizens. Regenerative Biochemistry is projected as an expanding field with growing scientific and professional relevance.

Keywords: Regenerative Medicine, Regenerative Biochemistry, Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Biochemical Care.

Introducción

La medicina regenerativa (MR) redefine el concepto de salud promoviendo procesos naturales de reparación tisular mediante estrategias terapéuticas personalizadas, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente, con tratamientos cada vez menos invasivos y más eficaces. En este escenario, la bioquímica regenerativa (BR) se posiciona como una disciplina clave que integra el conocimiento científico con el desarrollo de tecnologías biomédicas que permiten la aplicación segura y eficaz de terapias autólogas¹.

En el ámbito de los análisis clínicos, el profesional bioquímico ha dejado de limitarse exclusivamente a los procesos analíticos para asumir un rol cada vez más relevante en las etapas extraanalíticas del test. En contextos específicos, como el de los tratamientos autólogos, resulta indispensable que este compromiso se profundice adoptando una participación activa en todo el proceso de atención al ciudadano. Tal como lo impulsa el enfoque de atención bioquímica (AB), se vuelve necesario repensar y resignificar el rol del bioquímico ampliando sus funciones tradicionales para incluir una intervención más cercana, comprometida y centrada en las necesidades del paciente².

El plasma rico en plaquetas (PRP) y otros hemocomponentes constituyen una terapia biológica regenerativa que utiliza la propia sangre del paciente para estimular la reparación tisular y acelerar la regeneración celular. Esta estrategia terapéutica ha demostrado efectividad en múltiples especialidades, como oftalmología, ginecología, urología, traumatología, medicina del deporte, dermatología, medicina estética, odontología, tratamiento de heridas y úlceras, medicina veterinaria, entre otras. La preparación de PRP y de fibrina rica en plaquetas (PRF) es un procedimiento técnico que requiere la separación de las plaquetas de los demás componentes sanguíneos mediante centrifugación, seguida de la recolección de la fracción correspondiente para su posterior aplicación. Según la indicación clínica, esta intervención puede concluir con la administración del producto final por parte del profesional o bien, con la educación del paciente respecto de su correcta utilización en el ámbito domiciliario.

En este contexto, el bioquímico desempeña un papel esencial al garantizar que la preparación del PRP se lleve a cabo bajo estrictos estándares de calidad, eficiencia y seguridad³.

El presente trabajo aborda la normativa vigente, las condiciones de preparación y la utilidad clínica de los diversos productos autólogos con el objetivo de analizar el rol del bioquímico en la MR y contribuir a la consolidación de una nueva área disciplinar, la BR.

Desarrollo

Aspectos normativos

En Argentina, la normativa que regula el ejercicio profesional de la bioquímica establece las competencias y responsabilidades en la elaboración de hemocomponentes autólogos asegurando tanto la efectividad terapéutica como la seguridad del procedimiento. En adición, los bioquímicos deben

cumplir con las regulaciones establecidas por el Ministerio de Salud y los colegios de bioquímicos.

La legislación vigente en relación con el uso de PRP establece que este tratamiento debe realizarse en condiciones controladas, respetando los estándares exigidos para la manipulación de sangre y sus derivados. En este sentido, el bioquímico asume la responsabilidad de aplicar los protocolos correspondientes tanto en la obtención de la muestra como en la preparación del producto final.

La Ley Nacional de Sangre N°22.990/1983, reglamentada por el Decreto N°1338/2004⁴, establece un régimen normativo de alcance federal para las actividades relacionadas con la sangre humana, sus componentes, derivados y subproductos. Por su lado, la Ley de Educación Superior N°24.521/1995, en su artículo 43, declara que los planes de estudio de aquellas carreras cuyo ejercicio profesional pueda comprometer el interés público, como es el caso de la bioquímica, deben garantizar la formación adecuada para proteger de manera directa la salud y la seguridad del paciente⁵.

Si bien cada institución universitaria determina los alcances del título de grado de sus respectivas carreras estableciendo las actividades para las cuales un profesional resulta competente, dichas atribuciones están reguladas por leyes nacionales que aseguran que su ejercicio no comprometa directamente los valores protegidos por el artículo 43 de la Ley de Educación Superior. En este sentido, la Resolución N°1254/2018 del Ministerio de Educación de la Nación establece para cada carrera las actividades profesionales reservadas al título de grado. Estas representan un subconjunto específico dentro del total de los alcances del título, referido exclusivamente a aquellas intervenciones que pueden comprometer el interés público.

En el caso del título de bioquímico, el Anexo XVII de dicha resolución enumera las actividades reservadas destacando en el punto 5 la competencia para *"Dirigir las actividades técnicas de laboratorios bromatológicos, toxicológicos, de química forense y legal, y de elaboración y control de reactivos de diagnóstico, de productos y materiales biomédicos, de plantas de hemoderivados"*^{6,7}.

Por su parte, la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina (CUBRA) establece el nomenclador bioquímico único (NBU) en el marco de la Ley Nacional N°27232, promulgada en noviembre de 2015. La versión actualizada del NBU del año 2016 incorpora el PRP bajo el código específico 668379, incluido en el *Anexo de Prácticas Especiales*⁸. En este listado de prácticas bioquímicas obligatorias para todo el territorio nacional, la preparación del PRP se encuentra valorizada con 120 unidades bioquímicas.

En adición, la Coordinadora de Colegios de Bioquímicos de Ley de la República Argentina y los colegios de bioquímicos de Chaco, Santa Fe (1ra. y 2da. circunscripción), Salta, Jujuy, Tucumán, Córdoba y Santiago del Estero han formulado diversas resoluciones sobre la obtención y preparación de PRP⁹⁻¹³. Es esperable que los demás colegios de bioquímicos de Argentina, en consonancia con los anteriores, dicten resoluciones al respecto.

Será una prioridad para los profesionales bioquímicos en general, y particularmente en el ámbito de la BR, dar cumplimiento a lo establecido por la Ley N°26.529 sobre los derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de salud, especialmente en lo referente a la obligación de brindar información clara, precisa y adecuada acerca del PRP. Se debe garantizar al paciente su derecho a aceptar o rechazar el procedimiento de manera libre y consciente. En este sentido, resulta obligatorio que el paciente o su representante legal firme el consentimiento informado una vez recibida toda la información pertinente¹⁴.

Fundamentos y acción biológica del PRP

El PRP es un concentrado autólogo de plaquetas suspendidas en un pequeño volumen de plasma del propio paciente. Al ser activadas, estas plaquetas liberan una serie de factores de crecimiento y proteínas bioactivas que modulan la respuesta inflamatoria, estimulan la angiogénesis, favorecen la formación de matriz extracelular y promueven la regeneración celular. Entre los factores de crecimiento más relevantes contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas se destacan:

- PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas): estimula la proliferación celular y la angiogénesis.
- TGF- β (factor de crecimiento transformante beta): modula la respuesta inflamatoria y favorece la síntesis de matriz extracelular.
- VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular): promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos.
- EGF (factor de crecimiento epidérmico): estimula la regeneración del epitelio.
- FGF (factor de crecimiento fibroblástico): induce la proliferación de fibroblastos, esenciales para la producción de colágeno.
- IGF (factor de crecimiento similar a la insulina): regula la proliferación y diferenciación celular.

Estas señales moleculares, liberadas tras la activación de las plaquetas, actúan directamente sobre las células del tejido dañado promoviendo procesos clave, como la quimiotaxis, la proliferación celular, la neovascularización y la síntesis de matriz extracelular. Todos estos eventos son fundamentales para la reparación y regeneración tisular¹⁵⁻¹⁷.

AB en la preparación del PRP

De acuerdo con los lineamientos de la AB, los profesionales bioquímicos deben ser capaces de conocer a sus pacientes y establecer vínculos que generen fidelidad, confianza y sentimiento de pertenencia. Para alcanzar estos objetivos, resulta imprescindible implementar asesorías pre y posanalíticas de manera sistematizada, en concordancia con las actividades profesionales reservadas al título de bioquímico en la República Argentina. Asimismo, es fundamental registrar de forma completa y rigurosa todas las intervenciones realizadas como parte del ejercicio responsable y documentado de la profesión^{6,18}. Por lo tanto, el laboratorio se torna un punto de atención de salud a donde los pacientes acuden para

realizarse estudios bioquímicos requeridos en instancias de diagnóstico de una enfermedad, para realizarse chequeos bioquímicos básicos preventivos y, en el marco de la BR, para la preparación de hemocomponentes autólogos a utilizar en tratamientos personalizados.

El rol del bioquímico en la MR refuerza su compromiso ético y científico y consolida su posicionamiento como un agente activo dentro del sistema de salud, especialmente, a través de la implementación del enfoque de la AB.

Este modelo propicia la participación del profesional en la preparación de productos para ser utilizados en tratamientos personalizados de alta calidad, así como también en el acompañamiento directo al paciente brindando explicaciones claras, resolviendo dudas y asegurando la trazabilidad de los procesos involucrados.

El cumplimiento riguroso de los principios de la AB en cada una de las etapas del procedimiento para la obtención de PRP resulta fundamental para garantizar la calidad, trazabilidad y bioseguridad de los tratamientos realizados.

1- Etapa preanalítica: comprende todos los pasos previos a la obtención y procesamiento del PRP y representa una fase crítica del procedimiento, ya que cualquier error en esta instancia, puede comprometer la calidad y eficacia del producto final. Esta etapa incluye:

- a) Realizar una anamnesis rigurosa, destinada a recabar información relevante sobre el estado metabólico y bioquímico del paciente. Se deben considerar parámetros como hemograma, recuento plaquetario, perfil lipídico, glucemia, ferritina, PCR ultrasensible, LDH, fibrinógeno, vitamina D y otros marcadores bioquímicos que indiquen activación inmune, daño tisular y respuesta de fase aguda que puedan interferir en la calidad del PRP. Esta evaluación permite aplicar criterios de inclusión/exclusión, tales como: hipertrigliceridemia, stress oxidativo, inflamación celular, infecciones activas y trombocitopenias, entre otras. Además, debe evaluarse el uso de medicamentos o suplementos dietarios que puedan alterar la función, activación o recuento plaquetario afectando la eficacia terapéutica del producto.
- b) Brindar información clara y comprensible al paciente sobre el procedimiento para la obtención del PRP, incluyendo sus riesgos y beneficios, con el objetivo de obtener el consentimiento informado conforme a la normativa vigente.
- c) Confirmar la concurrencia del paciente en las condiciones adecuadas para la toma de muestra incluyendo indicaciones previas como ayuno (si es requerido), hidratación adecuada, reposo y abstención de actividad física intensa.
- d) Proceder a la toma de muestra utilizando como anticoagulante citrato de sodio al 3,8% o ACD (ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa) para la obtención de PRP y tubos sin anticoagulante para la obtención de PRF. La venopunción debe realizarse en condiciones asépticas, utilizando preferentemente el sistema de vacío, recolectando un volumen de muestra que permita el llenado del número de tubos adecuado, según el protocolo establecido.
- e) Identificación precisa de las muestras y trazabilidad.

2. Etapa analítica: corresponde al procesamiento técnico de la muestra con el objetivo de obtener el PRP y/o PRF. Incluye:

- a) Centrifugación de los tubos ajustando parámetros como velocidad (rpm o fuerza G) y tiempo, de acuerdo con el tipo de PRP requerido (rico o pobre en leucocitos) o de PRF.
- b) Separación de fases, con identificación y extracción precisa de la fracción rica en plaquetas, evitando la contaminación con glóbulos rojos o leucocitos.
- c) Activación de las plaquetas (si corresponde), que puede realizarse mediante uso de cloruro de calcio, gluconato de calcio, trombina autóloga para inducir la liberación de factores de crecimiento o con fotoactivador.
- d) Control de calidad del producto obtenido, mediante recuento plaquetario pre y posprocesamiento, con cálculo del rendimiento y viabilidad plaquetaria; control microbiológico en caldo tioglicolato (esterilidad), verificación de volumen final y aspecto macroscópico del preparado y; registro detallado de todas las variables técnicas involucradas en el procedimiento.

3. Etapa posanalítica: incluye las acciones posteriores a la obtención del PRP, fundamentales para conservar la calidad del producto y garantizar su trazabilidad. Comprende:

- a) Conservación: se recomienda el uso inmediato del preparado. Si esto no fuera posible, el mismo debe aplicarse dentro de la hora posterior a su obtención manteniéndolo a temperatura ambiente para asegurar que ocurra la activación en el sitio de punción. Debido a que las plaquetas están preparadas naturalmente para activarse, resulta fundamental no cambiar ningún parámetro que genere la activación de las mismas antes de su aplicación.
- b) Traslado (si aplica): en caso de que el PRP deba ser transportado a otro consultorio o quirófano, este debe realizarse en condiciones que aseguren la estabilidad físico-química del preparado, la esterilidad y la bioseguridad del procedimiento.
- c) Registro del preparado en la ficha del paciente: debe documentarse el tipo de PRP obtenido, técnica de procesamiento utilizada, volumen, rendimiento, y cualquier otra variable relevante.
- d) Trazabilidad y archivo: todos los datos técnicos deben ser registrados y conservados en el laboratorio, incluyendo el nombre del operador responsable, lote de insumos utilizados, controles realizados y condiciones del procedimiento^{19,20}.

Aplicaciones clínicas

Debido a su versatilidad y biocompatibilidad, los hemocomponentes autólogos, como el PRP y el PRF, están siendo incorporados progresivamente en múltiples especialidades médicas, adaptados en diferentes formulaciones personalizadas según el tipo de tejido y objetivo terapéutico. Algunas de sus principales aplicaciones incluyen:

- Dermatología y medicina estética: se utilizan en el tratamiento de cicatrices, heridas, úlceras, estrías, así como en procedimientos de bioestimulación facial y capilar²¹.

- Ginecología regenerativa: su uso se ha extendido a tratamientos de regeneración vulvovaginal, ginecoestética, abordaje del síndrome genitourinario de la menopausia e incluso en protocolos complementarios en fertilidad^{22,23}.
- Traumatología: se emplean como herramienta terapéutica para acelerar y optimizar la recuperación de lesiones musculoesqueléticas, así como en el tratamiento de tendinopatías^{24,25}.
- Oftalmología: el PRP se aplica como terapia regenerativa en patologías que afectan la superficie ocular, especialmente en casos de daño epitelial, inflamación crónica o síndrome de ojo seco favoreciendo la cicatrización y la homeostasis ocular²⁶.
- Odontología: el PRF ha demostrado utilidad en la regeneración de tejidos blandos y óseos, particularmente en procedimientos de regeneración ósea guiada y cicatrización posquirúrgica²⁷.
- Pie diabético: el PRF contribuye a mejorar la cicatrización, estimula la angiogénesis y la proliferación de fibroblastos, lo que puede prevenir complicaciones graves, como infecciones profundas o amputaciones²⁸.
- Medicina veterinaria: el uso de PRP se está incorporando en protocolos terapéuticos para pequeños y grandes animales con resultados prometedores en diversas patologías musculoesqueléticas y dermatológicas.

Discusión

La MR basada en hemocomponentes autólogos constituye una herramienta terapéutica innovadora, versátil y en permanente expansión dentro de múltiples especialidades médicas. Su eficacia clínica depende directamente de la calidad del preparado, lo que exige procedimientos técnicos rigurosos, condiciones operativas estandarizadas y un control exhaustivo en cada una de las etapas del proceso: preanalítica, analítica y posanalítica.

En este escenario, el profesional bioquímico asume un rol fundamental no solo en la obtención y procesamiento de estos productos, sino también en la implementación del modelo de AB, que promueve una práctica centrada en el paciente, sostenida en el conocimiento científico, el compromiso ético y el acompañamiento clínico integral.

Desde la evaluación inicial del paciente hasta la trazabilidad del producto final, el bioquímico garantiza la calidad, bioseguridad y eficacia terapéutica del tratamiento. De este modo, el laboratorio de análisis clínicos deja de ser un espacio meramente técnico para consolidarse como un ámbito activo de AB, a la vez que el bioquímico especializado en BR se involucra directamente en la toma de decisiones clínicas junto al equipo interdisciplinario que interviene en cada tratamiento y en la construcción de un vínculo humanizado con el paciente.

Asimismo, el marco normativo vigente en la República Argentina establece de manera clara y precisa las competencias reservadas al título de bioquímico, entre las cuales se incluye la preparación de hemocomponentes con fines terapéuticos. Esta normativa respalda legalmente su inter-

vención en dichos procedimientos posicionándolo como el profesional idóneo para su realización.

Adherir a la reingeniería de la profesión propuesta en la AB para realizar la atención directa al ciudadano en el marco de la BR será indispensable para el ejercicio pleno del rol profesional.

En este contexto, la BR se presenta como una disciplina de vanguardia que ofrece una oportunidad concreta para fortalecer el posicionamiento del bioquímico dentro del equipo de salud. Promueve, además, la actualización profesional continua, la educación al paciente, y la integración sistemática de prácticas basadas en evidencia científica con una ética profesional sólida; pilares indispensables para una atención sanitaria de calidad.

Desde nuestra experiencia en la obtención y estandarización de hemocomponentes autólogos en Vital.lab, hemos observado que la verdadera eficacia del PRP y PRF no depende únicamente de la indicación clínica, sino fundamentalmente de la calidad de los procesos preanalítico y analítico. Variables como la venopunción, el tipo de anticoagulante, la fuerza G y el tiempo de centrifugación, la separación de la fracción óptima de PRP, el volumen final obtenido, la conservación y la correcta caracterización del producto final influyen directamente en la concentración y en la viabilidad plaquetaria, en el contenido celular y en la microarquitectura final de la fibrina. Los casos estudiados y documentados indican que el PRP de calidad terapéutica es aquel que logra un recupero o factor de concentración plaquetaria de entre 3x a 5x, es decir, entre 3 y 5 veces más plaquetas que las existentes en el recuento basal. Un recupero de menos de 3 veces del valor basal puede resultar en un preparado subterapéutico, mientras que, más de 5x no siempre evidencia una mejora del efecto e incluso, en algunos contextos, puede generar respuesta inflamatoria excesiva, alterar el equilibrio fisiológico de factores de crecimiento y producir un efecto meseta por agotamiento de los receptores. Desde nuestra experiencia en la práctica profesional, enfatizamos, además, la importancia de mantener la viabilidad plaquetaria para obtener un PRP óptimo, lo que se logra adquiriendo habilidades prácticas en el laboratorio de BR.

Conclusiones

En las distintas especialidades médicas, como dermatología y estética, ginecología regenerativa, urología, oftalmología, traumatología y ortopedia, veterinaria, estos preparados han demostrado utilidad en la reparación tisular, disminución del dolor y mejora funcional. Sin embargo, su potencial terapéutico se maximiza cuando el preparado responde a criterios de calidad, trazabilidad y control biológico.

La preparación de PRP y PRF constituye un procedimiento técnico complejo que exige un conocimiento profundo de la fisiología plaquetaria, la cascada de coagulación, la arquitectura fibrinosa y los factores que influyen en la concentración y viabilidad celular. En este contexto, el bioquímico asume el rol central y estratégico garantizando la estandarización de protocolos, el control de calidad preanalítico y analítico, la trazabilidad del proceso y la adecuada caracterización del producto

final. Su intervención impacta directamente en la reproducibilidad, seguridad y eficacia clínica de los hemocomponentes autólogos utilizados en MR.

Asimismo, la reingeniería de las etapas pre y posanalítica que propone la AB, en el laboratorio de BR, es un hecho. Sus bioquímicos requieren entrenarse tanto en el conocimiento de las personalidades como en la aplicación de técnicas comunicacionales que promuevan una comunicación asertiva con los pacientes. Resulta imprescindible el conocimiento y manejo de las emociones, así como de las técnicas a implementar para aliviar el estrés del doliente tanto a la hora de obtener los preparados como en el momento de aplicárselos y/o enseñarles acerca de su correcta aplicación en el seno del hogar.

La MR del presente y futuro requiere del liderazgo bioquímico para la estandarización metodológica y la precisión biológica de los preparados autólogos, lo que les asegurará a los ciudadanos la adquisición de un producto terapéutico seguro, eficaz y basado en la evidencia.

Conflicto de interés

Las autoras no tienen ningún conflicto de interés. Ambas han efectuado una contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, han participado en la redacción del artículo y en la revisión crítica de su contenido intelectual, han aprobado la versión final del manuscrito y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Referencias bibliográficas

1. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regener Med*. 2008;3(1):1-5. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/17460751.3.1.1>
2. Alejandro ME, Madalena LB. Atención Bioquímica (AB). Reingeniería de la profesión. 2da ed. Buenos Aires: EUDEBA; 2024.
3. Rinaldi A. Atención Bioquímica en Medicina Regenerativa: El Rol Clave del PRP y del Profesional Bioquímico. *Bioreview* [Internet]. 2025 [citado 23 Feb 2026];(165). Disponible en: <https://revistabioreview.com/atencion-bioquimica-en-medicina-regenerativa-el-rol-clave-del-prp-y-el-profesional-bioquimico/>
4. Argentina. Ley N° 22.990 de Sangre. *InfoLEG* [Internet]. 1983 [citado 23 Feb 2026]. Reglamentada por el Decreto N° 1338/2004. Disponible en: <https://e-legis-ar.msal.gov.ar/htdocs/legisad/migration/pdf/7532.pdf>
5. Argentina. Ley N° 24.521 de Educación Superior. *Argentina.gov.ar* [Internet]. 1995 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-24521-25394/actualizacion>
6. Ministerio de Educación (Argentina). Resolución N° 1254/2018. Anexo XVII: Actividades reservadas al título de Bioquímico. *Boletín Oficial* [Internet]. 2018 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/183989/20180518>
7. Alejandro ME, Madalena LB. Incumbencias profesionales y educación de grado para la atención bioquímica. Cambio de planes de estudios. En: Alejandro ME, Madalena LB. *Atención Bioquímica (AB). Reingeniería de la profesión*. 2da ed. Buenos Aires: EUDEBA; 2024. p. 241-262.
8. Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina. Buscador de prácticas N.B.U. [Internet]. CUBRA; 2024 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://cubra.org.ar/wp-content/uploads/2024/07/buscador-practicas-NBU-1-1.pdf>

9. Colegio Bioquímico del Chaco. Resolución N° 895/2015: Reglamentación de la obtención del Plasma Rico en Plaquetas [Internet]. 2015 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://www.colebioqpbba.org.ar/Comunicaciones/Adjuntos/Plasma%20Rico%20en%20Plaqueta%20Resolucion%20Colegio%20CHACO.pdf>
10. Colegio Bioquímico de la Provincia de Santa Fe 1° Circunscripción. Resolución de Mesa Directiva N° 21-2025: Obtención de PRP y Concentrados Celulares Sanguíneos [Internet]. 2025 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://cobisfe1.org.ar/publicaciones/legales>
11. Colegio Bioquímico de Salta. Resolución N° 01/2023: De la obtención y preparación de Plasma Rico en Plaquetas [Internet]. 2023 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://colbiossa.com.ar/wp-content/uploads/2023/03/RESOLUCION-012023-DE-LA-OBTENCION-Y-PREPARACION-DE-PRP.pdf>
12. Colegio Bioquímico de Tucumán. Resolución N°1 CD-CBT 5.1/1725-19-03-2025: De la obtención y preparación de plasma rico en plaquetas [Internet]. 2025 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://www.cobi-tuc.org.ar/2025/03/28/resolucion-sobre-plasma-rico-en-plaquetas-prp/>
13. Jujuy [Provincia]. Ministerio de Salud. Adhesión a la Resolución N°1 CD-CBT 5.1/1725-19-03-2025 del Colegio de Bioquímicos de Tucumán. Resolución N°000537-S/2025. Boletín Oficial de Jujuy [Internet]. 2025 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://boletinoficial.jujuy.gob.ar/?p=307314>
14. Argentina. Ley N° 26.529 de Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud. InfoLEG [Internet]. 2009 [citado 23 Feb 2026]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/derechos-del-paciente>
15. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. Biomaterials. 2007;28(31):4551-4560.
16. Kaur P, Maria A. Platelet rich plasma: A novel bioactive material for healing and regeneration. J Oral Res Rev. 2014;6(1):25-30.
17. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
18. Alejandro ME. Atención Bioquímica. Reingeniería del ejercicio profesional. Asesoría Bodiagnóstica pre y posanalítica. En Foco [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2024]. Disponible en: <https://enfoco.ffyb.uba.ar/atencion-bioquimica-reingenieria-del-ejercicio-profesional/>
19. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? Implant Dent. 2001;10(4):225-228. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
20. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol. 2009;27(3):158-167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
21. Asubiaro J, Avajah F. Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology: Current Evidence and Future Directions. Cureus. 2024;16(8):e66734. <https://doi.org/10.7759/cureus.66734>
22. Angulo Rujano FE, Calderón Ruiz LC, Turri R. Síndrome genitourinario en la menopausia: tratamiento con plasma rico en plaquetas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2017;77(3):204-211.
23. Fernández J, Ibarra M, Reanaud A. Eficacia del Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento del Síndrome Genitourinario en pacientes menopáusicas. Rev Latinoam Ginecol Regen. 2025;3(1):11-18.
24. De La Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? Reumatol Clin. 2013;9(3):166-171.
25. Milano G, Sánchez M, H Jo C, Saccomanno MF, Thampatty BP, Wang JHC. Plasma rico en plaquetas en medicina deportiva ortopédica: estado del arte. J ISAKOS. 2019;4(4):188-195.
26. Rodríguez YL, Hernández Fernández Y, Pérez Parra Z, Moreno Ramírez M, Jareño Ochoa M. Plasma rico en plaquetas, regenerador en alteraciones corneales. Rev Cuba Oftalmol. 2023;36(1):e1603.
27. Acerra A, Caggiano M, Chiacchio A, Scognamiglio B, D'Ambrosio F. PRF and PRP in Dentistry: An Umbrella Review. J Clin Med. 2025;14(9):3224.
28. Fernández Flores ND, Calderón Burgoa MR, Burgoa Campos DD. Beneficios del Plasma Rico en Plaquetas en el tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético. Rev Med La Paz. 2023;29(2):[aprox. 8 p.].



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución-No Comercial- 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.

Determinación de factores angiogénicos para el diagnóstico de preeclampsia: una comparación entre el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel)

Determination of Angiogenic Factors for the Diagnosis of Preeclampsia: A Comparison Between the Elecsys sFlt-1/PIGF Ratio (Roche) and the Triage PIGF Test (Quidel).

Stanger, Agustina^{1*}; Rolando, Jesica Yanel^{1,2}; Denaday, Lisandro Roberto^{1,2}; Solari Ligo, Maria Florencia^{1,2}; Barrera, Luis Horacio^{1,2}; Meller, Cesar Hernán³

¹Universidad Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio Central, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Obstetricia, Departamento de Cirugía, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Stanger, Agustina, Universidad Hospital Italiano, Potosí 4265 (CP1199), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; agustanger@gmail.com

Resumen

Introducción: La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que, con una incidencia del 2% al 5%, constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo. Su fisiopatología se asocia a un desequilibrio entre factores proangiogénicos (factor de crecimiento placentario [PIGF]) y antiangiogénicos (tirosina quinasa-1 soluble similar al FMS [sFlt-1]), con predominio del aumento de estos últimos. En consecuencia, se han desarrollado pruebas diagnósticas para predecir, diagnosticar y evaluar el pronóstico de eventos adversos. **Objetivos:** Comparar la utilidad diagnóstica del cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel) y verificar la precisión analítica del Triage PIGF (Quidel). **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo que incluyó muestras de pacientes embarazadas con sospecha de preeclampsia, recibidas en el Laboratorio Central del Hospital Italiano. Las muestras fueron procesadas por ambas pruebas. **Resultados:** La correlación entre las concentraciones de PIGF fue demostrada a partir del gráfico de la misma y la obtención de un coeficiente de correlación de Spearman de 0,88 [$p < 0,001$]. A partir de los gráficos de Bland-Altman, se constató que no existe concordancia entre las concentraciones de PIGF. El coeficiente kappa de Cohen fue 0,67, que indica una buena concordancia para el diagnóstico de preeclampsia. La repetibilidad y precisión intermedia del ensayo Triage PIGF fueron aceptadas estadísticamente. **Conclusiones:** El cociente Elecsys sFlt-1/PIGF y la prueba Triage PIGF son ensayos comparables para el diagnóstico de preeclampsia, lo que verifica la precisión de este último.

Palabras clave: preeclampsia; factor de crecimiento placentario (PIGF); biomarcadores; angiogénesis; inmunoensayo.

Abstract

Introduction: Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy, which, with an incidence of 2% to 5%, constitutes the leading cause of perinatal morbidity and mortality worldwide. Its pathophysiology is associated with an imbalance between proangiogenic (placental growth factor [PIGF]) and antiangiogenic (soluble MSF-like tyrosine kinase-1 [sFlt-1]) factors, with a predominant increase in the latter. Consequently, diagnostic tests have been developed to predict, diagnose and evaluate the prognosis of adverse events. **Objectives:** To compare the diagnostic utility of the Elecsys sFlt-1/PIGF ratio (Roche) and the Triage PIGF test (Quidel) and to verify the analytical accuracy of Triage PIGF (Quidel). **Materials and methods:** A prospective study was carried out including samples from pregnant patients with suspected preeclampsia, received at the Laboratorio Central del Hospital Italiano (Buenos Aires, Argentina). Samples were processed by both tests. **Results:** The correlation between PIGF concentrations was demonstrated from the scatter plot, and a Spearman correlation coefficient of 0.88 [$p < 0.001$] was obtained. The Bland-Altman plots showed no concordance between PIGF concentrations. The repeatability and intermediate precision of the Triage PIGF assay were statistically accepted. **Conclusions:** The Elecsys sFlt-1/PIGF ratio and the Triage PIGF test are comparable assays for the diagnosis of preeclampsia, verifying the accuracy of the latter.

Keywords: Pre-eclampsia; Placental Growth Factor (PIGF); Biomarkers; Angiogenesis; Immunoassay.

Introducción

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones más frecuentes del embarazo. Con una incidencia del 2% al 5%, la preeclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo^{1,2}.

La preeclampsia ha sido definida de forma clásica por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria luego de las 20 semanas de gestación. En el año 2020, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, expandió esta definición para, en ausencia de proteinuria, incluir como criterio diagnóstico la hipertensión en combinación con disfunción renal y/o hepática y/o edema pulmonar y/o trombocitopenia³. Así, es actualmente comprendida como una manifestación de un síndrome heterogéneo con afectación multisistémica.

Considerando la etapa de la gestación en la que se evidencia la enfermedad, puede ser subclasificada en dos tipos: temprana y tardía. La preeclampsia temprana [EOPE, por su sigla en inglés, *early-onset preeclampsia*] se desarrolla antes de las 34 semanas de gestación (SDG) y representa el 5-20% de todos los casos. Por su parte, la preeclampsia tardía [LOPE, por su sigla en inglés, *late-onset preeclampsia*] se produce después de las 34 SDG y abarca más del 80% de todos los casos⁴.

La preeclampsia no es una enfermedad aislada, sino un síndrome multiorgánico originado en la placenta^{5,6}. Primeramente, se produce un defecto en el proceso fisiológico de la placentación, caracterizado por una inadecuada remodelación de las arterias espiraladas. Esta situación genera un estado de hipoperfusión e hipoxia placentaria que altera la producción de factores angiogénicos placentarios y da lugar a una disfunción endotelial característica de la preeclampsia^{7,8}. El desequilibrio se debe a la liberación excesiva de factores antiangiogénicos en la superficie uteroplacentaria, como la tirosina quinasa-1 soluble similar al FMS [sFlt-1, por su sigla en inglés, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*]. El sFlt-1 se une al factor de crecimiento placentario (PIGF, por su sigla en inglés, *placental growth factor*) disminuyendo sus concentraciones en la circulación uteroplacentaria y materna, impidiendo que pueda unirse a su correspondiente receptor: el receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, por su sigla en inglés, *vascular endothelial growth factor receptor 1*). Como resultado, este factor proangiogénico no cumple su función de remodelación vascular y produce vasoconstricción y daño endotelial^{2,9,10}.

Tabla I. Puntos de corte para diagnóstico de preeclampsia de los ensayos Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y Triage PIGF (Quidel).		
Semanas de gestación	Punto de corte	Interpretación
< 34 y ≥ 34	Elecsys sFlt-1/PIGF ≤ 33	Descarta diagnóstico de preeclampsia
< 34	Elecsys sFlt-1/PIGF ≥ 85	Incluye diagnóstico de preeclampsia
≥ 34	Elecsys sFlt-1/PIGF ≥ 110	Incluye diagnóstico de preeclampsia
24,0-34,6	Triage PIGF ≥ 100 pg/mL	Descarta diagnóstico de preeclampsia
24,0-34,6	Triage PIGF < 100 pg/mL	Incluye diagnóstico de preeclampsia

La preeclampsia queda definida por un estado netamente antiangiogénico, producto del desequilibrio entre factores proangiogénicos (como es el PIGF) y antiangiogénicos (como es el sFlt-1)⁴. Así, en comparación con embarazos normales, los valores sanguíneos de sFlt-1 se encuentran elevados y los de PIGF, disminuidos. Este desequilibrio puede expresarse de forma matemática en el cociente: sFlt-1/PIGF².

Los niveles alterados de factores antiangiogénicos son detectables semanas antes de la aparición de complicaciones en el embarazo. Precisamente, los niveles en sangre de sFlt-1 empiezan a aumentar cinco semanas antes de la aparición de la preeclampsia y permanecen elevados en comparación con los de mujeres con embarazos normales¹¹.

Las pruebas diagnósticas para la determinación *in vitro* de estos biomarcadores podrían utilizarse para la predicción, cribado, diagnóstico y pronóstico de eventos adversos¹². Existen distintos inmunoensayos derivados de PIGF para uso clínico, que, combinados con una evaluación clínica estándar, permiten diagnosticar y/o descartar la patología facilitando la planificación de un parto seguro y la atención adecuada para las mujeres con preeclampsia¹³.

Recientemente, en el Laboratorio Central del Hospital Italiano, se implementó el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) para el diagnóstico de preeclampsia. El mismo se obtiene combinando los resultados de dos inmunoensayos de electroquimioluminiscencia (Elecsys sFlt-1 y Elecsys PIGF)^{12,13}.

Tabla II. Información de las pacientes divididas según semanas de gestación (SDG) mayores o menores de 34.		
Característica [Me[Q1-Q3]]	SDG < 34 [n=21]	SDG ≥ 34 [n=11]
Edad materna	38,0 [34,0-39,0]	37,0 [32,5-40,5]
Semana de gestación	30,6 [28,4-32,3]	36,1 [35,4-36,6]
Elecsys sFlt-1/PIGF	121,0 [22,0-293,0]	11,0 [4,0-47,0]
Triage PIGF [pg/mL]	15,7 [<12,0-66,0]	126,0 [60,4-475,0]

► Me, mediana; Q1, cuartil 1; Q3, cuartil 3.

Tabla III. Resultados obtenidos por Elecsys sFlt-1/PlGF y Triage PlGF en cada una de las muestras.

Muestra	Elecsys sFlt-1/PlGF	Elecsys sFlt-1 (pg/mL)	Elecsys PlGF (pg/mL)	Triage PlGF (pg/mL)
1	5	3157	641	419,0
2	30	5552	185	31,8
3	424	11461	27	<12,0
4	292	13721	47	<12,0
5	6	3525	562	305,0
6	23	5708	251	30,0
7	3	1945	773	531,0
8	29	6030	208	33,2
9	2	2583	1421	942,0
10	95	7588	80	<12,0
11	131	7096	54	13,9
12	11	3520	328	126,0
13	162	12792	79	18,6
14	121	6629	55	<12,0
15	95	10064	106	23,9
16	57	5514	97	48,3
17	682	12954	19	<12,0
18	119	11915	100	18,4
19	58	5964	103	15,7
20	108	11657	108	<12,0
21	411	13158	32	<12,0
22	77	4990	65	20,2
23	340	16657	49	<12,0
24	42	3406	81	19,6
25	700	27984	40	<12,0
26	9	1716	190	76,3
27	293	26399	90	<12,0
28	9	1494	162	84,9
29	112	10325	92	<12,0
30	2	1028	538	407,0
31	22	2805	127	47,6
32	1	967	710	454,0
33	2	3273	1432	509,0
34	52	4653	89	12,6
35	145	3628	25	<12,0
36	215	14205	66	<12,0
37	6	1932	347	299,0
38	3	1380	527	507,0

► sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PlGF, placental growth factor.

Como posible alternativa, se encuentra disponible la prueba Triage PlGF (Quidel), un inmunoensayo de fluorescencia que cuantifica únicamente los valores de PlGF y que puede ser utilizado tanto como *point of care* (POCT) o, en el laboratorio, para diagnosticar la preeclampsia y predecir el riesgo de parto en mujeres sintomáticas entre las 20 y 35 semanas de gestación^{12,13}.

El objetivo de este trabajo fue comparar la utilidad diagnóstica del cociente Elecsys sFlt-1/PlGF (Roche) y la prueba Triage PlGF (Quidel) en pacientes con sospecha de preeclampsia y, a la vez, verificar la precisión analítica del Triage PlGF (Quidel).

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio prospectivo con muestras de sangre de pacientes embarazadas con sospecha de preeclampsia, recibidas en el Laboratorio Central del Hospital Italiano entre mayo y octubre de 2024, para determinar el cociente sFlt-1/PlGF.

Se incluyeron 38 pacientes con muestras de plasma y suero disponibles. Para las pacientes con historias clínicas electrónicas (n=32), se consideraron la edad y las semanas de

gestación a la fecha de la toma de muestra. En consecuencia, las muestras y sus resultados se agruparon en dos categorías: SDG < 34 y SDG ≥ 34. Los datos se expresaron como medianas con rangos intercuantiles calculados en Excel.

Muestras e inmunoensayos

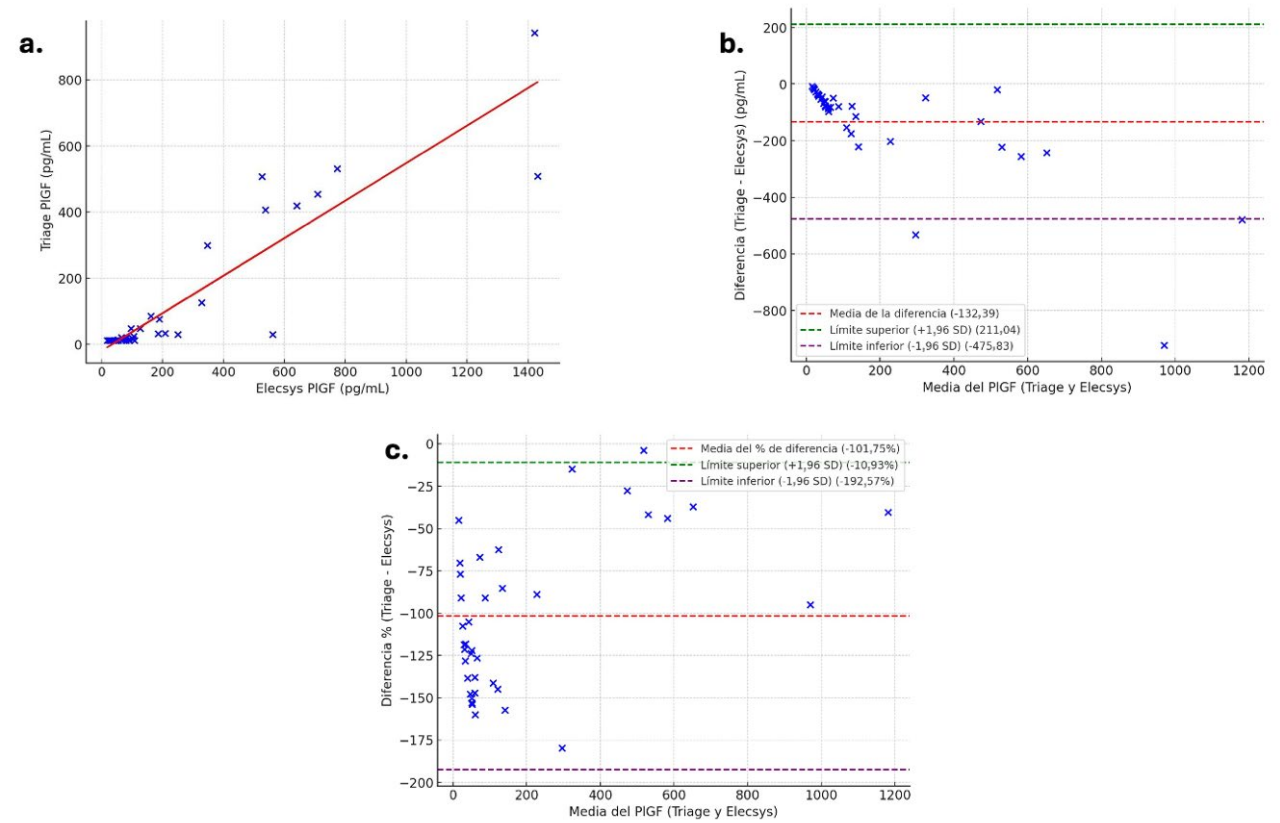
Para cada una de las pacientes, se tomaron dos muestras por venopunción, para obtener suero y plasma (EDTA), respectivamente, luego de 5 minutos a 3000 rpm de centrifugación.

Las muestras de suero se analizaron en menos de 6 horas para determinar el cociente sFlt-1/PlGF midiendo simultáneamente los niveles de sFlt-1 y PlGF con los kits Elecsys, mediante inmunoensayos de tipo sándwich en la plataforma Cobas® 6000, módulo e601 (Roche). Los intervalos de medición abarcaron 10-85.000 pg/mL para sFlt-1 y 3-10.000 pg/mL para PlGF.

Las muestras de plasma, tras separarse del paquete globular, se congelaron a -20°C hasta su análisis con la prueba Triage PlGF (Quidel), un inmunoensayo de fluorescencia cuyo rango de medición es de 12-3000 pg/mL.

En ambos ensayos, se siguieron las instrucciones detalladas por el fabricante.

Figura 1. Comparación de la concentración de PlGF.



► a. Gráfico de dispersión de Triage PlGF (Quidel) en función de PlGF Elecsys (Roche). b. Gráfico de Bland-Altman: diferencia entre la concentración de PlGF medida por Triage PlGF (Quidel) y Elecsys (Roche) en función de la media de PlGF. c. Gráfico de Bland-Altman: diferencia porcentual entre la concentración de PlGF medida por Triage PlGF (Quidel) y Elecsys (Roche) en función de la media de PlGF.

Comparación de la utilidad diagnóstica

Se utilizaron los *softwares* IBM SPSS Statistics, Python y Excel para analizar la utilidad diagnóstica de ambas pruebas.

Se compararon las concentraciones de PIGF medidas por los ensayos de Triage (Quidel) y Elecsys (Roche) en cada una de las muestras de los pacientes (n=38) mediante gráficos de dispersión y de Bland-Altman. Se aplicó el test de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad de los datos y se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para comparar las concentraciones de PIGF considerando valores < 12 pg/mL como 12.

Para comparar la utilidad diagnóstica, se interpretaron los resultados del Triage PIGF y el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF en cada una de las muestras. Se utilizaron los puntos de corte detallados en los insertos (Tabla I), y se analizó si se alcanzaba la misma interpretación. Se excluyeron siete muestras del análisis: seis de ellas, por encontrarse en la zona de incertidumbre del diagnóstico, según el cociente Elecsys, y otra, por ausencia de datos sobre la semana de gestación (n=31). Los resultados de la interpretación se presentaron en una tabla de doble entrada, y se calculó el coeficiente kappa de Cohen.

Verificación del PIGF Quidel

La verificación del ensayo Triage PIGF se realizó mediante la evaluación de la precisión (repetibilidad y precisión intermedia) según adaptaciones de la guía EP15-A2 del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Debido a la falta de controles comerciales, se prepararon dos *pools* de muestras (nivel 1 y nivel 2) a partir de plasma con EDTA de las pacientes. Se utilizaron las muestras 2, 6, 8, 16, 26, 28 y 31 para el nivel 1 y 1, 7, 9, 12 y 30 para el nivel 2. Las respectivas concentraciones de PIGF, medidas por Triage PIGF (Quidel), se encuentran detalladas en la Tabla IV.

Cada nivel se separó en 5 alícuotas congeladas a -20 °C. Durante 5 días, se analizó una alícuota de cada nivel por triplicado para determinar el valor de PIGF.

La repetibilidad se estudió en cada nivel calculando el desvío estándar intracorrida (Sr), comparándolo con el valor de verificación calculado sobre la base de la repetibilidad intradiaria declarada del fabricante; como criterio de aceptación el Sr debe ser menor que el valor de verificación. La precisión intermedia se evaluó en cada nivel mediante la estimación

del desvío estándar intralaboratorio (S1), que debe ser menor que el valor de verificación calculado según la precisión intralaboratoriodeclarada por el fabricante.

Aunque se utilizaron *pools*, los resultados de la verificación se compararon con los datos estadísticos del fabricante, obtenidos a partir de controles comerciales.

Resultados

Caracterización de la población

En la Tabla II se presentan los datos de la edad materna, SDG y los resultados del cociente Elecsys sFlt-1/PIGF y el Triage PIGF. Las pacientes que cursaban embarazos con SDG menores de 34 mostraron valores más altos del cociente Elecsys sFlt-1/PIGF y concentraciones más bajas de Triage PIGF.

Comparación de la concentración de PIGF

Se observa una relación positiva directa entre la concentración PIGF medida por el Triage (Quidel) en función del Elecsys (Roche) (Figura 1a.). Los puntos se alinean cerca de la línea de tendencia, con menor dispersión en los valores más bajos.

El coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,88 (p<0,001), lo que sugiere que existe una asociación directa y de alto grado entre ambas metodologías¹⁴.

Para evaluar la concordancia entre ambos métodos, se realizó un gráfico de Bland-Altman (Figura 1b.). Se observa que las concentraciones de PIGF medidas por Triage son consistentemente más bajas que las medidas por Elecsys, como lo indica la negatividad de la media de las diferencias (media = -132,39 pg/mL), ya que, estadísticamente, el 95% de las diferencias se sitúa dentro del rango 211,04 a -475,83 pg/mL. Además, para unidades medidas menores de 200 pg/mL, los datos se encuentran más próximos entre sí, lo que demuestra que el sesgo aumenta a medida que los niveles de PIGF son más altos.

Considerando las diferencias porcentuales (Figura 1c.), se observa que la diferencia media es de -101,75% (-10,93% – -192,57%). Teniendo en cuenta un error total aceptable del 15%, utilizado en la verificación del PIGF Elecsys, se deduce que no hay concordancia entre los resultados de PIGF medidos por ambos métodos.

Tabla IV. Tabla de doble entrada para comparar la interpretación en el diagnóstico de preeclampsia del Triage PIGF (Quidel) y Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche).

	Diagnóstico de preeclampsia por Elecsys sFlt-1/PIGF	No diagnóstico de preeclampsia por Elecsys sFlt-1/PIGF	Total
Diagnóstico de preeclampsia por Triage PIGF	16	5	21
No diagnóstico de preeclampsia por Triage PIGF	-	10	10
Total	16	15	31

► sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PIGF, placental growth factor.

Tabla V. Resultados obtenidos del ensayo de verificación de la precisión para Triage PlGF (Quidel).

Nivel	Concentración media (pg/mL)	Sr (pg/mL)	Valor de verificación para repetibilidad (pg/mL)	S1 (pg/mL)	Valor de verificación para precisión intermedia (pg/mL)
1	42,420	4,487	14,753	6,782	15,967
2	432,800	43,009	217,668	60,573	250,424

► Sr, desvío estándar intracorrida; S1, desvío estándar intralaboratorio.

Comparación de la utilidad diagnóstica

Los resultados de las determinaciones y la comparación entre ambas metodologías para el diagnóstico de preeclampsia se presentan en las Tablas III y IV, respectivamente. El coeficiente kappa de Cohen obtenido fue de 0,67, lo que refleja una buena concordancia entre ambas metodologías para el diagnóstico de preeclampsia¹⁵.

Verificación del Triage PlGF (Quidel)

Los resultados se muestran en la Tabla V. La repetibilidad y precisión intermedia del ensayo fueron aceptadas estadísticamente en el nivel 1 y 2 por cumplir con los criterios (Ver “Materiales y métodos, Verificación del PlGF Quidel”).

Discusión

Estudios previos demostraron que los inmunoensayos para la medición de los factores angiogénicos (sFlt-1, PlGF) y el cálculo del cociente sFlt-1/PlGF son herramientas confiables en el diagnóstico de preeclampsia^{10,16-19}. Los resultados del presente estudio indicaron una buena concordancia entre las pruebas Elecsys sFlt-1/PlGF (Roche) y Triage PlGF (Quidel), lo cual sugiere una utilidad comparable en el diagnóstico de preeclampsia.

Benton y cols.²⁰ fueron los primeros en comparar estos inmunoensayos (2011) y demostraron que ambos poseían un buen rendimiento en el diagnóstico de preeclampsia temprana, aunque la prueba Triage PlGF resultó tener una mayor sensibilidad con solo una leve reducción en la especificidad en comparación con el cociente Elecsys. Posteriormente, Stepan y cols.²¹ realizaron un análisis similar y concluyeron que el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF proporcionó una utilidad diagnóstica superior en comparación con el ensayo Triage PlGF.

La comparación de estos reportes con lo informado en el presente estudio resulta dificultosa, considerando que algunos de los puntos de corte utilizados, así como el análisis estadístico (curvas ROC, sensibilidad y especificidad), difieren significativamente.

Por otro lado, en el presente estudio las concentraciones de PlGF medidas por cada uno de los ensayos fueron comparadas. A partir del gráfico de Bland-Altman se infiere que el Triage PlGF informa valores de PlGF más bajos, en coincidencia con los resultados de Benton y cols.²⁰, quienes encontraron diferencias significativas, particularmente en los valores de concentración más altos.

Considerando una diferencia máxima aceptable del 15%

(error total) para poder utilizar ambos métodos indistintamente y que la media porcentual de las diferencias es de -101,75%, se concluye que no hay concordancia entre los resultados de PlGF medidos por ambos métodos. Estos resultados aportan información adicional al estudio de Cheng y cols.²², quienes compararon distintos inmunoensayos automatizados demostrando diferencias significativas en las concentraciones de PlGF.

Desde el punto de vista clínico, los resultados obtenidos presentan implicancias relevantes para el manejo de las pacientes con sospecha de preeclampsia. Si bien ambos ensayos mostraron una buena concordancia en la clasificación diagnóstica, las diferencias observadas en las concentraciones de PlGF indican que no son intercambiables desde el punto de vista analítico. En este contexto, el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF y la determinación de PlGF por Triage deben interpretarse considerando las características propias de cada metodología y sus respectivos puntos de corte. Asimismo, la disponibilidad de una prueba como Triage PlGF, utilizable como *point-of-care*, podría facilitar una evaluación más rápida de las pacientes con sospecha de preeclampsia contribuyendo a una adecuada estratificación del riesgo y a la optimización de la toma de decisiones clínicas^{10,13}.

En línea con estas observaciones, no fue posible comparar la utilidad del PlGF Elecsys versus el Triage PlGF en el diagnóstico de preeclampsia, ya que no se encuentran publicados puntos de corte para el PlGF Elecsys. Según recomendaciones, los valores de corte validados para un ensayo de PlGF no deben emplearse en la interpretación de otros ensayos de PlGF²³. Al respecto, Miller y cols.²⁴ utilizaron los puntos de corte establecidos para el PlGF Quidel con el objeto de comparar la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del PlGF Elecsys con el cociente Elecsys sFlt-1/PlGF. Concluyeron que sus resultados destacan la variabilidad entre diferentes ensayos de PlGF y respaldan las recomendaciones previamente mencionadas.

Respecto de las características de la población estudiada, las mujeres con SDG menores de 34 presentaron valores más altos del cociente Elecsys sFlt-1/PlGF y valores más bajos de Triage PlGF. Esta tendencia también fue reportada en el estudio de Stepan y cols.²¹ y coincide con la bibliografía, donde se indica que la EOPE se asocia con un mayor desequilibrio de los factores angiogénicos en comparación con la LOPE²⁵.

En cuanto a la verificación de la precisión analítica del Tria-

ge PIGF (Quidel), si bien la repetibilidad y precisión intermedia del ensayo fueron aceptadas, debido a la falta de controles comerciales, estas evaluaciones se realizaron utilizando *pools* de muestras, lo que constituye una de las limitaciones del estudio. Otra de ellas fue la baja disponibilidad de test diagnósticos, lo que impide la verificación de distintos parámetros analíticos, como la veracidad, linealidad e intervalos de referencia.

Además de las limitaciones mencionadas, el estudio comparativo de estos ensayos hubiera requerido un tamaño muestral mayor. En consecuencia, se necesita confirmar estos hallazgos mediante un análisis multicéntrico, lo que permitiría lograr una mayor cantidad de pacientes. La falta de información clínica de las pacientes, así como de otros parámetros de laboratorio al momento de la toma de muestra, impidió caracterizar con más detalle a la población y comparar las interpretaciones de los ensayos con el diagnóstico clínico.

Las diferencias intrínsecas entre los ensayos constituyen otra de las fuentes de limitación. Ambos inmunoensayos poseen fundamento diferente y, probablemente, también lo sean los epítopes contra los que se encuentran dirigidos los anticuerpos. Además, estos utilizan diferentes matrices (plasma y suero).

Cabe destacar que, si bien el inserto del Triage PIGF establece que su uso previsto es entre las SDG 20 y 34,6, en este estudio, se utilizó para analizar muestras de pacientes que se encontraban fuera de este rango, tal como realizaron otros autores^{20,21}.

Si bien existieron varias limitaciones, una de sus principales ventajas fue la inclusión de mujeres con sospecha de preeclampsia, en lugar de pacientes ya diagnosticadas y emparejadas con controles, y se abarcó abarcabaun amplio rango de edades gestacionales. Esto podría proporcionar un mejor criterio para evaluar la aplicación de los ensayos en la práctica clínica rutinaria.

En conjunto, los resultados del presente estudio indican que el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel) presentan un rendimiento comparable en el diagnóstico de preeclampsia. Asimismo, se verificó la precisión analítica del ensayo Triage PIGF (Quidel).

Es importante destacar que el uso de estos ensayos en la práctica clínica debe ir acompañado de una evaluación integral que considere tanto los resultados de la prueba como otros resultados de laboratorio y las características clínicas individuales de las pacientes para mejorar así el manejo de esta compleja condición.

Conclusiones

El presente estudio demuestra que el cociente Elecsys sFlt-1/PIGF (Roche) y la prueba Triage PIGF (Quidel) presentan una buena concordancia para el diagnóstico de preeclampsia y cumplen con el objetivo planteado. Sin embargo, las diferencias observadas en las concentraciones de PIGF entre ambos métodos indican que no son intercambiables desde el punto de vista analítico. Asimismo, se verificó la precisión del en-

sayo Triage PIGF (Quidel), lo que respalda su utilización en el ámbito clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase1) / PIGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine. *Hypertension*. 2021;77(2):461-471, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146>
- Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension*. 2018;71(2):306-16, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182>
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
- Karpova NS, Dmitrenko OP, Budykina TS. Literature Review: The sFlt-1/PIGF Ratio and Pregestational Maternal Comorbidities: New Risk Factors to Predict Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7), <https://doi.org/10.3390/ijms24076744>
- Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-26, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
- Álvarez-Fernández I, Prieto B, Álvarez FV. Preeclampsia. *Rev lab clín*. 2016;9(2):81-9, <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.04.002>
- Lapidus A, López N, Malamud J, Norez J, Papa S. Estados hipertensivos y embarazo. Consenso FASGO. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia; 2017. Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar>
- Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension*. 2017;69(4):731-8, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620>
- Chaemsaitong P, Gil MM, Chaiyasit N, Cuenca-Gomez D, Plasencia W, Rolle V, et al. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):222-47, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.032>
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
- Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):507-18, <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3671-8>
- Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *IJWH*. 2023;15:255-71, <https://doi.org/10.2147/IJWH.S368454>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. HealthTech Guidance [HTG630]; 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/htg630>
- Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-8, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for cate-

- gorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
16. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121–31, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>
 17. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–18, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33212-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4)
 18. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346–52, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
 19. Knudsen UB, Kronborg CS, von Dadelzen P, Kupfer K, Lee SW, Vittinghus E, et al. A single rapid point-of-care placental growth factor determination as an aid in the diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(1):8–15, <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2011.08.117>
 20. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):469.e1–8, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.058>
 21. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):29-305, <https://doi.org/10.3109/10641955.2016.1141214>
 22. Cheng YKY, Poon LCY, Shennan A, Leung TY, Sahota DS. Inter-manufacturer comparison of automated immunoassays for the measurement of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:165-71, <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.06.004>
 23. Hurrell A, Beardmore-Gray A, Duhig K, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. Placental growth factor in suspected preterm pre-eclampsia: a review of the evidence and practicalities of implementation. *BJOG*. 2020;127(13):1590-7, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16425>
 24. Miller JJ, Higgins V, Melamed N, Hladunewich M, Ma L, Yip PM, et al. Clinical Validation of the sFlt-1:PIGF Ratio as a Biomarker for Preeclampsia Diagnosis in a High-Risk Obstetrics Unit. *J Appl Lab Med*. 2023;8(3):457-68, <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad003>
 25. Lacunza Paredes RO, Pacheco Romero J. Preeclampsia de inicio temprano y tar día: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2015;60(4):351–61.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial: 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.

Impacto de las paraproteínas en la medición de la 25(OH)-vitamina D en pacientes con gammopatías monoclonales

Impact of Paraproteins on the Measurement of 25(OH)-Vitamin D in Patients with Monoclonal Gammopathies

Rubino, Cristabel¹; Serra, María Pía¹; Viale, María Lorena¹; Miller, Eliana¹; Labianca, Liliana¹; Lorenzón, María Victoria¹; Kozak, Andrea¹

¹Laboratorio de Endocrinología Hormonal y Genético, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Cristabel, Rubino. Hospital Italiano, Pte. Perón 4190 (CP1199). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; gisela.rubino@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Introducción: La determinación de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (VitD) es clave para evaluar el metabolismo mineral, en especial, en pacientes con riesgo de alteraciones óseas, como los que padecen gammopatías monoclonales (GM), entre ellos, los de mieloma múltiple. Se ha observado que las paraproteínas, producidas por las células plasmáticas, pueden interferir en los inmunoensayos (IE) automatizados, utilizados para cuantificar VitD, generando resultados falsamente elevados o disminuidos, lo que entraña riesgos diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento de las muestras con polietilenglicol al 25% (PEG) se ha propuesto como herramienta para precipitar inmunocomplejos y paraproteínas, ya que mejora la especificidad de los ensayos. El objetivo de este estudio fue evaluar la interferencia de las paraproteínas en la medición de VitD en pacientes con GM en un IE quimioluminiscente, antes y después del tratamiento con PEG, y analizar la relación entre el tipo y concentración de inmunoglobulinas (Ig) y el porcentaje de descenso de VitD. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal en pacientes con y sin GM (grupo control). La medición se realizó en la plataforma Alinity (Abbott) procesando las muestras antes y después del tratamiento con PEG. **Resultados:** El 56% de los pacientes con GM presentó una disminución superior al 30% en los niveles de VitD después del tratamiento con PEG, fenómeno que no se observó en los controles. Se encontró una correlación positiva entre el porcentaje de descenso y la concentración de IgG. **Conclusiones:** Se recomienda interpretar cuidadosamente los valores de VitD en pacientes con GM y considerar el tratamiento con PEG en casos sospechosos de interferencia.

Palabras clave: 25-hidroxivitamina D; interferencia analítica; inmunoensayo; proteína monoclonal; paraproteínas, gammopatías monoclonales, mieloma múltiple.

Abstract

Introduction: Measuring serum 25-hydroxyvitamin D (VitD) levels is key to assessing mineral metabolism, especially in patients at risk of bone disorders, such as those with monoclonal gammopathies (MG), including multiple myeloma. Paraproteins produced by plasma cells have been observed to interfere with the automated immunoassays used to quantify VitD, generating falsely increased or decreased results, which leads to diagnostic and therapeutic risks. Treatment of samples with 25% polyethylene glycol (PEG) has been proposed as a tool to precipitate immune complexes and paraproteins, improving the specificity of the assays. **Aim:** The objective of this study was to evaluate the interference of paraproteins in the measurement of VitD in patients with MG, before and after treatment with PEG, and to analyze the relationship between the type and concentration of immunoglobulins with the percentage of VitD decrease. **Materials and Methods:** Prospective cross-sectional study in patients with and without GM (control group). Measurements were performed on the Alinity platform (Abbott), processing samples before and after PEG treatment. **Results:** 56% of patients with GM presented a decrease greater than 30% in VitD levels after PEG treatment, a phenomenon not observed in controls. A positive correlation was found between the percentage of decrease and Immunoglobulin G concentration. **Conclusions:** It is recommended to carefully interpret VitD values in patients with GM and to consider PEG treatment in suspected cases of interference.

Keywords: 25-hydroxyvitamin D; analytical interference; immunoassay; monoclonal gammopathies; monoclonal protein; paraproteins; multiple myeloma.

Introducción

Las gammopatías monoclonales (GM) son trastornos hematológicos caracterizados por la producción anormal de inmunoglobulinas (Ig) monoclonales o sus fragmentos (paraproteínas), que pueden inducir alteraciones clínicas y analíticas. Estas condiciones varían desde estadios benignos, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), hasta enfermedades potencialmente mortales, como las neoplasias linfoplasmocíticas (NLP), que incluyen el mieloma múltiple (MM) y la macroglobulinemia de Waldenström (MW)¹.

Alteraciones en el metabolismo fosfocálcico son frecuentes en las GM y aumentan el riesgo de fracturas debido a la disminución de la densidad ósea. Este hecho requiere un seguimiento del metabolismo mineral, en el que la medición de 25-hidroxivitamina D (VitD) es crucial para identificar posibles deficiencias y prevenir complicaciones asociadas^{1,3}.

Actualmente, la mayoría de los laboratorios utilizan inmunoensayos (Ie) automatizados para la medición de VitD debido a su disponibilidad, rapidez y relativa precisión. No obstante, diversos factores pueden interferir con la exactitud de estos ensayos; entre ellos, se destacan los anticuerpos endógenos, tales como los anticuerpos heterófilos, los anticuerpos dirigidos contra Ig animales utilizadas en los reactivos, el factor reumatoideo y, especialmente en el caso de las GM, las paraproteínas. La interferencia por inmunocomplejos se ha descrito en múltiples determinaciones hormonales (como prolactina, TSH, FSH, LH, calcitonina)². En el caso de la VitD, se han reportado resultados erróneamente elevados en pacientes con GM, discordantes con el cuadro clínico y con métodos de referencia, como la LC-MS/MS^{4,5}. En este contexto, el tratamiento de las muestras con polietilenglicol al 25% (PEG) se ha propuesto como herramienta útil para precipitar inmunocomplejos, paraproteínas y macromoléculas interferentes que mejora la especificidad de los Ie⁶. Aunque se ha estudiado su uso para eliminar interferencias en Ie, el mecanismo exacto del PEG y su eficacia en el dosaje de VitD en GM no están completamente confirmados.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la interferencia de la paraproteína en la medición de vitamina D, antes y después del tratamiento con polietilenglicol al 25%, en un inmunoensayo de quimioluminiscencia en la plataforma Alinity de Abbott en pacientes con gammopatías monoclonales. Los objetivos secundarios fueron: determinar si existe correlación entre el tipo de inmunoglobulina monoclonal y el grado de interferencia y evaluar la relación entre la concentración total de inmunoglobulina y el porcentaje de descenso (interferencia) posterior al tratamiento con polietilenglicol.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y prospectivo.

Recolección y procesamiento de las muestras

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos con anticoagulante EDTA, centrifugadas a 4200 rpm durante 10

Tabla I. Frecuencia del tipo de Ig y/o cadenas livianas libres de los pacientes con GM.

Tipo de Ig	Frecuencia
IgA-κ	4
IgA-λ	1
IgG-λ	9
IgG-κ	8
IgM-κ	3
IgM-λ	1
IgG-κ+L-κ	1
IgM-λ + L-λ	1
IgG-κ + IgA-κ	1
IgG-λ + L-λ	1
IgG	2
Total	32

► IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IgA, inmunoglobulina A; κ, cadenas livianas tipo kappa; λ, cadenas livianas tipo lambda; L- cadena libre.

minutos, procesadas en el día o almacenadas a -20°C hasta su análisis. Se midió la concentración de VitD (rango de referencia: deficiente: menor de 10 ng/mL; insuficiente: 10 a 30 ng/mL; suficiente: mayor de 30 ng/mL; toxicidad: mayor de 100 ng/mL) mediante le de quimioluminiscencia en la plataforma Alinity (Abbott).

Los proteinogramas séricos de todos los pacientes fueron realizados utilizando la plataforma Capillarys Flex Piercing 2 de Sebia. En todos los casos, las bandas monoclonales halladas en el proteinograma electroforético se confirmaron y tipificaron mediante el estudio de inmunofijación sérica usando la plataforma Hydrasys 2 de Sebia.

Se realizó el dosaje de las Ig séricas (IgG, IgA, IgM) mediante nefelometría en la plataforma Immage 800 (Beckman Coulter). Las cadenas livianas libres tanto kappa (κ) como lambda (λ) se dosaron mediante inmunoturbidimetría en la plataforma Optilite® de The Binding Site.

Se cargaron los datos en una planilla de cálculos, se ordenaron los pacientes según los resultados obtenidos del dosaje directo de VitD (CD), y del valor de Vit D posterior a la precipitación con PEG (CE) expresado como porcentaje de descenso, concentración y tipo de Ig. Los datos fueron recopilados del sistema de laboratorio y de la historia clínica electrónica.

Evaluación de la interferencia

Para la detección de interferencias, se utilizó la técnica de precipitación con PEG de peso molecular 6000 al 25% en una proporción 1:1 con la muestra; se homogeneizó y se centrifugó a 13.500 rpm por 10 minutos. Esta técnica permite precipitar macromoléculas o inmunocomplejos dejando en solución

Tabla II. Porcentaje de descenso y concentración de las distintas inmunoglobulinas en pacientes con gammopatías monoclonales

Pacientes	Conc. VitD directa (ng/mL)	Conc. VitD extraída (ng/mL)	Descenso (%)	IgG (VR:800-1700 mg/dL)	IgM (VR:70-400 mg/dL)	IgA (VR:50-300 mg/dL)	k libre (VR:3,3-19,4 mg/L)	l libre VR (5,71-26,3 mg/L)
1	154	9,2	94			3970	972,4	58,7
2	154,2	11,6	92,5	3862			8,6	340,4
3	160	51,4	67,9	3040				
4	154	16,6	89,2			3090		
5	160	17,6	89	6520			23,6	2,9
6	144,8	22	84,8	5260			7,6	109,7
7	28,5	6,4	77,5	5650			9,2	7,1
8	10,8	3,5	67,6	4010			96,8	6,4
9	14,5	4,8	66,9	6130			31,5	2058,9
10	46,3	18,1	60,9			8020	5,05	3980,0
11	18,7	7,8	58,3			1080	431,7	3,7
12	26,1	11,8	54,8		1420		35,8	22,5
13	24,4	11,2	54,1	3779			164,8	54,4
14	23,7	11,7	50,6		1840		46,5	31,8
15	48,8	26,5	45,7		1590		65,4	127,1
16	17,9	10	44,1	5200			31,9	1758,8
17	52,2	29,6	43,3	2160			120,6	19,4
18	22,5	15,2	32,4	4000			142,0	141,0
19	16,1	11,4	29,2		4037		11,2	1169,0
20	56	42	25	2670			15,3	23,1
21	39,8	30,2	24,1				25,7	33,8
22	39,5	31,2	21	5550			137,8	7,3
23	33,1	26,6	19,6	2331			15,3	37,2
24	24,3	20,8	14,4	2520			7814,0	19,2
25	39,4	34	13,7				62,5	10,4
26	19,4	17,5	10,9			2190	17,0	7,4
27	26	23,4	10	2450			90,1	10,3
28	54,3	49,6	8,7	2324			24,2	71,6
29	45,4	43	5,3	3370			131,1	3,8
30	32,1	30,4	5,3	904		388	45,2	24,5
31	30,2	28,7	5,2	3300			10,3	42,7
32	23,7	23,4	1,3		1840		46,5	31,8

► Conc.VitD, concentración de vitamina D; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IgA, inmunoglobulina A; κ, cadenas livianas tipo kappa; , cadenas livianas tipo lambda; L- cadena libre.

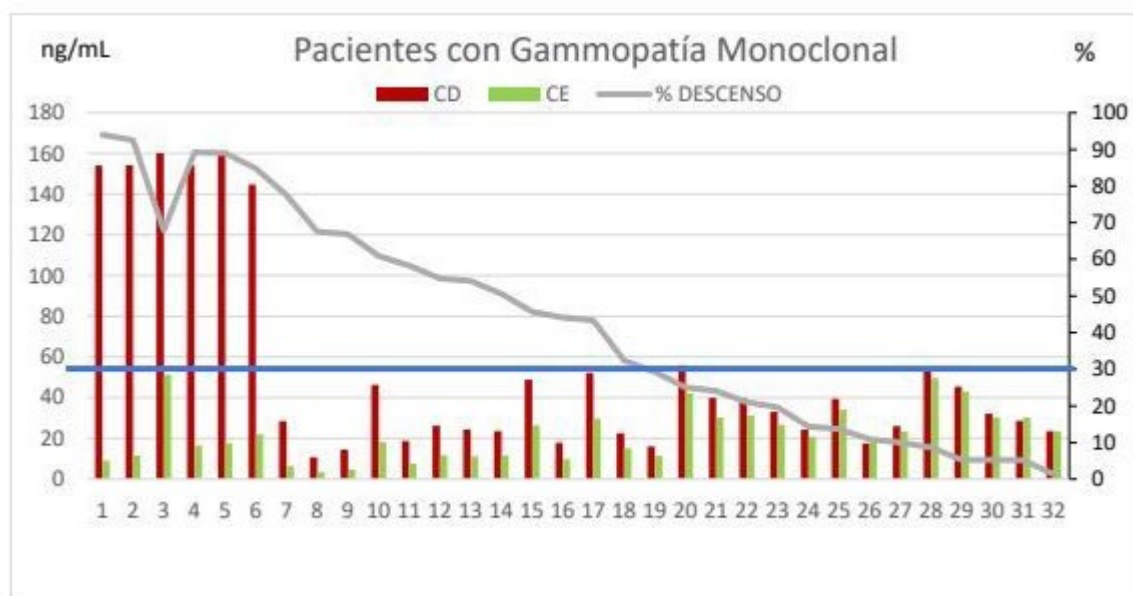
las fracciones no interferentes. La VitD se midió antes del tratamiento [concentración directa: CD] y después del tratamiento [concentración extraída: CE]. La CE es la concentración de VitD obtenida del equipo multiplicada por un factor:2 debido a la dilución con PEG.

Se calculó el porcentaje de descenso en los niveles de VitD tras el tratamiento con PEG utilizando la siguiente fórmula: porcentaje de descenso = 100 - (CE*100/CD).

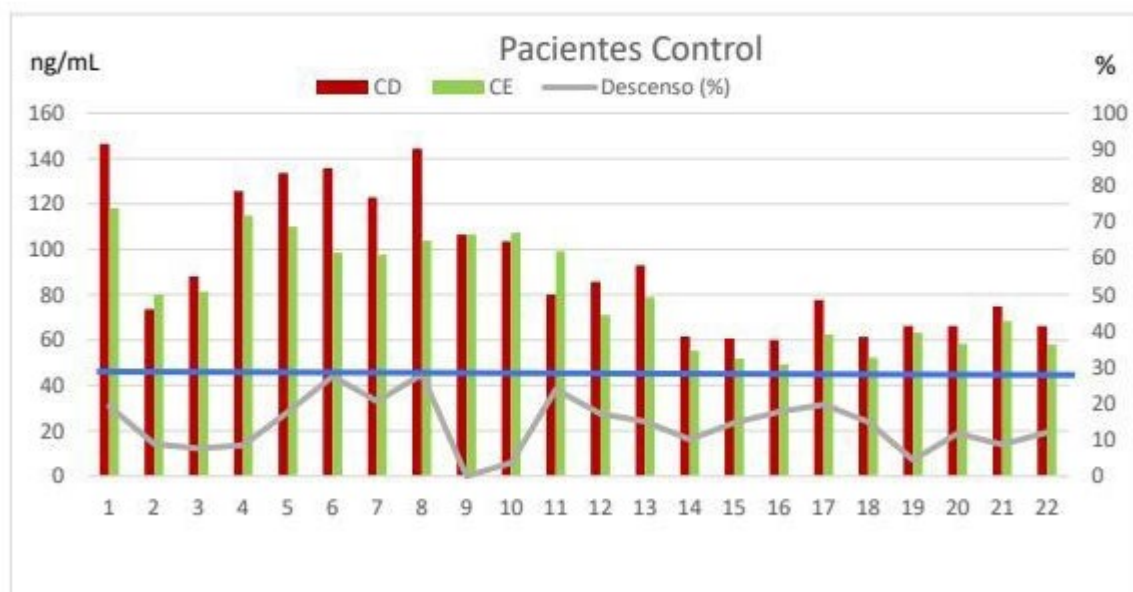
Se realizó un análisis de regresión lineal para evaluar la correlación entre el tipo de Ig monoclonal y el grado de interferencia y la relación entre la concentración total de inmunoglobulina y el porcentaje de descenso (interferencia) posterior al tratamiento. Los coeficientes se estimaron mediante mínimos cuadrados, y su significancia se evaluó mediante pruebas t. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis se llevó a cabo con el software Jamovi.

Figura 1. Porcentaje de descenso de VitD posterior al PEG en pacientes con MM (A) y en pacientes sin MM (B).

A.

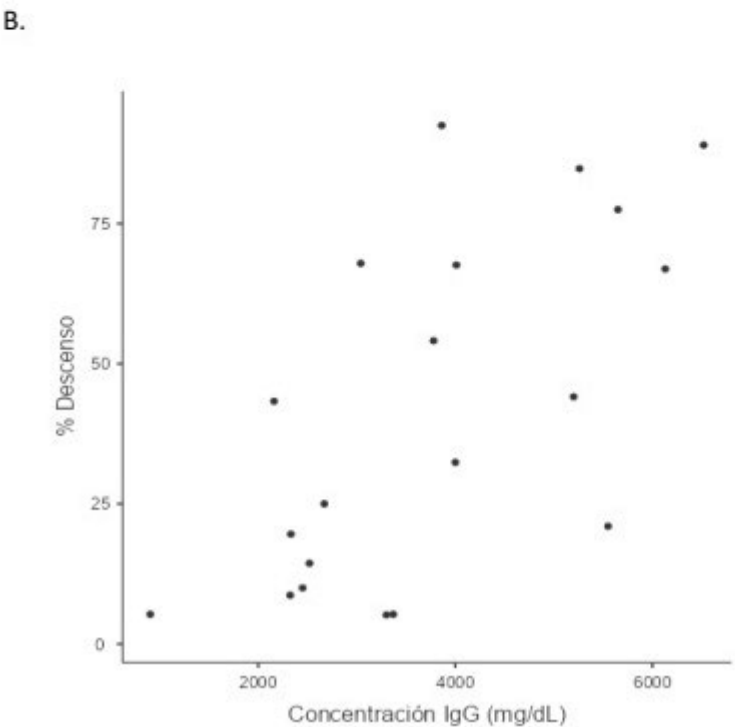
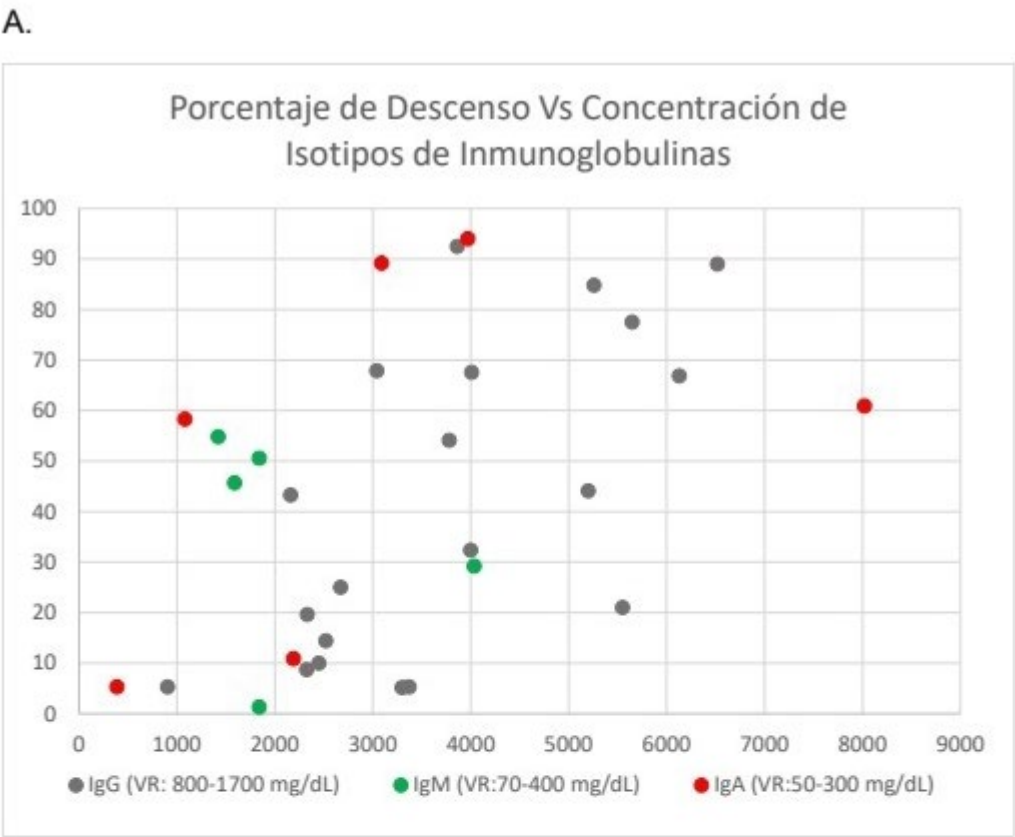


B.



► A, Pacientes con gammopatía monoclonal; B, Pacientes control; CD, concentración directa; CE, concentración extraída.

Figura 2. Porcentaje de descenso vs. concentración de isotipos de inmunoglobulinas.



► IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IgA, inmunoglobulina A.da.

Resultados

Se incluyó un total de 61 pacientes de ambos sexos de un hospital privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 32 presentaban GM donde alguna de las Ig se encontraba por encima del valor de referencia al momento de la obtención de la muestra; 6 de ellos estaban bajo tratamiento para GM; 24, sin tratamiento y, en 2 pacientes, no se encontraron los datos en cuestión. Además, ninguno recibía suplementación con vitamina D. El grupo control fue de 29 individuos sin antecedentes de GM y/o enfermedades autoinmunes.

En 18 de los 32 pacientes con GM (56%), se observó un descenso superior al 30% en los niveles de VitD luego del tratamiento con PEG, en comparación con el valor directo (CD). En cambio, ninguno de los 29 controles presentó un descenso superior a este porcentaje, lo cual refuerza la hipótesis de que esta interferencia es específica de pacientes con GM [ver Figura 1].

En la Tabla I, se muestra la frecuencia de los isotipos de Ig de los pacientes con GM. En la Figura 2 (2A), se visualiza la distribución del tipo (IgG, IgM e IgA) y la concentración de Ig respecto del porcentaje de descenso de los datos presentados en la Tabla II. Mediante un análisis de regresión lineal, se encontró una correlación moderada, con $r=0,65$ [Tabla II], entre la concentración de IgG y la magnitud de la interferencia. En la Figura 2 (2B), no se observó dicha correlación con IgA e IgM.

Se consideró que una disminución de la concentración de VitD mayor del 30% era señal de una interferencia significativa, ya que, en los pacientes del grupo control, nunca se observó una caída de esa magnitud.

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio son consistentes con investigaciones previas que reportan interferencias significativas en la medición de VitD utilizando inmunoensayos en pacientes con GM4-6. Hager et al.5 describieron la presencia de niveles falsamente elevados de VitD en pacientes con mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström, al utilizar determinadas plataformas de inmunoensayo. Estas mediciones analíticas no se correlacionaban con el estado clínico de los pacientes y fueron corregidas tras el tratamiento con PEG al 25% o mediante análisis por LC-MS/MS.

La interferencia inducida por paraproteínas puede originarse por varios mecanismos entre los cuales se incluyen: la unión inespecífica de Ig monoclonales a componentes del le (anticuerpos de captura o de detección); la formación de complejos inmunes que alteran la disponibilidad de la VitD para su detección; el aumento de la viscosidad de la muestra, lo cual puede interferir con la cinética de la reacción.

En este contexto, el uso de PEG se ha mostrado como una herramienta útil para identificar y mitigar estas interferencias. Sin embargo, debe destacarse que esta técnica no reemplaza los métodos de referencia, como LC-MS/MS, que proporciona una mayor especificidad y precisión al medir directamente las fracciones de VitD sin la interferencia de las proteínas séricas. No obstante, el acceso a LC-MS/MS no está disponible en los laboratorios de rutina por lo que conocer y aplicar técnicas de detección de interferencias, como el pretratamiento con PEG, puede ser fundamental en el

contexto clínico asistencial.

La interferencia en la medición de VitD en pacientes con GM es un fenómeno frecuente, con una prevalencia superior al 50% en nuestra cohorte, que puede llevar a errores diagnósticos significativos y resultar en decisiones terapéuticas inapropiadas. El tratamiento de las muestras con PEG permitió identificar y confirmar estas interferencias, lo que demuestra la utilidad de este procedimiento en la detección de errores en los resultados analíticos.

El análisis de este estudio también reveló que los niveles de IgG están significativamente asociados ($P=0.002$) con el grado de interferencia observado, expresado como porcentaje de descenso en los niveles de VitD. Sin embargo, este modelo explica únicamente un 42% de la variabilidad en la interferencia ($r^2 = 0.42$) dejando más de la mitad de la variabilidad sin explicación, posiblemente debido a la influencia de otras variables no evaluadas en este estudio. La falta de correlación con las inmunoglobulinas IgA e IgM podría atribuirse a su baja frecuencia en la cohorte estudiada, así como a la imposibilidad de analizar las cadenas livianas, que podrían tener un impacto relevante. Para obtener una comprensión más completa de los factores que contribuyen a estas interferencias, será necesario ampliar el tamaño de la muestra en estudios futuros.

En conclusión, sugerimos que, en casos de mediciones de VitD en pacientes con gammopatías monoclonales —en particular, cuando los resultados no se correlacionan con el estado clínico del mismo— se considere la posibilidad de presencia de interferencia. En estos casos, el uso de técnicas confirmatorias, como el tratamiento con PEG o, de ser posible, la medición mediante LC-MS/MS, es fundamental para optimizar el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. Esto contribuirá a evitar intervenciones terapéuticas inadecuadas mejorando el manejo clínico y reduciendo el riesgo de tratamientos innecesarios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Eslick R. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. Aust Fam Physician. 2013;42(10):684-8. PMID: 24130968
2. Ghazal K. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. Ann Lab Med. 2022;42(1):3-23. <https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.1.3>
3. Van Driel M. Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts. Nutrients. 2023;15(3):480. <https://doi.org/10.3390/nu15030480>
4. Ong MWS. Artefactual 25-OH vitamin D concentration in multiple myeloma. Ann Clin Biochem. 2017;54(6):716-20. <https://doi.org/10.1177/0004563217690175>
5. HB H. Falsely markedly elevated 25-hydroxyvitamin D in patients with monoclonal gammopathies. Clin Chem Lab Med. 2020;59(4):663-9. <https://doi.org/10.1515/ccbm-2020-1411>
6. Rico Ríos N. Elevated Vitamin D leading to an Incidental Diagnosis of Multiple Myeloma. Ann Clin Biochem. 2024;0(0):1-6. <https://doi.org/10.1177/00045632241306063>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial- 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.

Aplicación de inteligencia artificial como herramienta de soporte en auditorías internas de laboratorios clínicos según la Norma ISO 15189:2022

Application of Artificial Intelligence as a Support Tool in Internal Audits of Clinical Laboratories According to ISO 15189:2022

Barberis, María Laura¹; Preciado, Francisco Nicolás²; Daverio, Silvana²; Fiezzoni, Karina²

¹Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Hospital Alemán. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Barberis, María Laura. Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Monroe 3555, [C1430BKC], Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; barberislaura97@gmail.com

Resumen

Introducción: Las auditorías internas son un componente clave de la calidad en los laboratorios de análisis clínicos conforme a la Norma ISO 15189:2022 “Laboratorios clínicos - Requisitos para la calidad y la competencia”. La inteligencia artificial (IA) presenta potencial como soporte en este proceso. **Objetivo:** Evaluar el uso de modelos de lenguaje de gran tamaño (LLM) como herramienta para la redacción técnica, tipificación (desvío/ cumplimiento/ oportunidad de mejora) y asignación normativa de hallazgos de auditoría interna conforme a la ISO 15189:2022, dentro de un marco metodológico estructurado y validado por auditoras expertas. **Materiales y métodos:** Se utilizó un LLM (ChatGPT) mediante una estrategia de interacción estructurada, basada en el método ASPECCT. El desempeño de la herramienta se evaluó a partir de 39 hallazgos de auditorías internas previas. Dos auditoras humanas realizaron la evaluación de la IA de manera independiente, aplicando criterios predefinidos: tipificación del hallazgo, redacción, asignación normativa, cumplimiento de restricciones y capacidad de mejora mediante iteraciones sucesivas. **Resultados:** Se desarrolló la interacción con la IA dentro del marco metodológico ASPECCT. Las auditoras expertas mostraron una alta coincidencia entre sí al evaluar la IA: 97,65% en la evaluación global y 100% en la tipificación de hallazgos. El 99,23% de sus calificaciones se ubicó en los niveles *bueno* (21,37%) y *excelente* (77,86%). El 64,1% de los resultados iniciales de la IA no requirió correcciones. **Discusión:** La IA, dentro de un marco metodológico estructurado y bajo control humano, constituye una herramienta útil para las auditorías internas dado que contribuye a mayor estandarización y optimización de tiempos.

Palabras clave: calidad; auditorías internas; inteligencia artificial; ISO 15189; ASPECCT; ChatGPT; LLM.

Abstract

Introduction: Internal audits in clinical laboratories are a fundamental quality component according to ISO 15189:2022 “Medical laboratories — Requirements for quality and competence”. Artificial Intelligence (AI) shows potential as a support tool for this process. **Objective:** To evaluate the use of Large Language Models (LLMs) as a tool for technical writing, classification (nonconformity/compliance/opportunity for improvement), and normative referencing of internal audit findings based on ISO 15189:2022, within a structured methodological framework validated by expert auditors. **Materials and Methods:** An LLM (ChatGPT) was employed, using a structured interaction strategy based on the ASPECCT method. Tool performance was assessed using 39 previous internal audit findings. Two human auditors independently evaluated the AI using predefined criteria: finding classification, technical writing, normative referencing, compliance with constraints, and capacity for improvement through successive iterations. **Results:** The AI interaction was successfully developed within the ASPECCT methodological framework. Expert auditors demonstrated high inter-rater agreement: 97.65% for the overall assessment and 100% for finding classification. In addition, 99.23% of the ratings were categorized as “good” (21.37%) or “excellent” (77.86%), and 64.1% of the initial AI results required no corrections. **Discussion:** AI, within a structured methodological framework and under human supervision, constitutes a valuable tool for internal audits, contributing to increased standardization and time optimization.

Key words: Quality; Internal audits; Artificial intelligence; ISO 15189; ASPECCT; ChatGPT; LLM.

Introducción

Las auditorías internas son un requisito esencial de la Norma ISO 15189:2022 “Laboratorios clínicos — Requisitos para la calidad y la competencia” para la gestión de la calidad en los laboratorios clínicos^{1,2}, ya que permiten evaluar de manera sistemática el cumplimiento de los procesos a intervalos planificados. El desarrollo del programa de auditorías internas, en particular, el análisis de evidencias, la tipificación de hallazgos y la redacción de informes, requiere una inversión significativa de tiempo y un alto nivel de competencia técnica^{3,4}.

La inteligencia artificial (IA) comenzó a explorarse como una herramienta con potencial para optimizar distintos procesos en el ámbito de la salud. Los modelos de lenguaje permiten procesar grandes volúmenes de información textual, identificar patrones y generar redacciones estructuradas, lo que sugiere una posible utilidad como soporte en actividades repetitivas, como la redacción de hallazgos de auditoría^{5,6}. Esta aplicación requiere, además, un marco metodológico que asegure el control del riesgo interpretativo, la trazabilidad de las decisiones y la preservación del rol profesional del auditor humano.

En el marco de un proyecto de la residencia de Bioquímica Clínica en el área de Aseguramiento de la Calidad del Hospital Alemán, se propuso explorar de manera controlada la aplicación de la IA como herramienta de soporte en el ciclo de auditorías internas. El objetivo principal fue evaluar el uso de modelos de lenguaje de gran tamaño (LLM) como herramienta para la redacción técnica, tipificación (desvío/ cumplimiento/ oportunidad de mejora) y asignación normativa de hallazgos de auditoría interna conforme a la ISO 15189:2022, dentro de un marco metodológico estructurado y validado por auditoras expertas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron hallazgos de auditorías internas realizadas y concluidas entre 2024 y 2025, correspondientes a las áreas preanalítica, analítica (hematología, orinas, química, inmunoensayos y medio interno), de dirección técnica, aseguramiento de la calidad y sistemas.

La herramienta de IA utilizada fue ChatGPT (OpenAI) con el modelo de lenguaje GPT-5.2 Thinking, al que se accedió el 25/01/2026, como soporte para la redacción de hallazgos de auditoría⁷.

La interacción con el LLM se sistematizó mediante el marco metodológico ASPECCT (*Actions, Steps, Person, Examples, Context, Constraints, Template*, [ver Tabla I]). Esta estructura de ingeniería de *prompts* organiza las instrucciones de manera lógica y jerárquica para optimizar la generación de respuestas. De este modo, se logra minimizar la ambigüedad y maximizar la precisión técnica de los hallazgos obtenidos^{8,9}.

Se definieron los siguientes criterios para valorar el desempeño de la IA: 1. Tipo de Hallazgo; 2. Claridad, coherencia y estructura de la redacción; 3. Precisión en la asignación normativa según ISO 15189:2022; 4. Cumplimiento de las restricciones establecidas y 5. Capacidad de ajuste frente a la retroalimentación.

Escalas de evaluación

La asignación del tipo de hallazgo se evaluó mediante una escala ordinal de 1 a 3 (sin coincidencia, coincidencia parcial y coincidencia plena). Los restantes ejes se evaluaron mediante una escala ordinal de 1 a 5 (desde insuficiente a excelente), como se muestra en Tabla II.

Evaluación realizada por auditoras expertas

El desempeño de la IA fue evaluado por dos auditoras con formación en sistemas de gestión de la calidad y experiencia en ISO 15189, con más de 15 años de trayectoria en auditorías internas. Las evaluaciones se realizaron de manera independiente y sin conocimiento previo de la calificación asignada por la otra auditora.

Análisis de datos

Las calificaciones asignadas por ambas auditoras expertas fueron comparadas para analizar el grado de concordancia, y se consideraron aceptables aquellas cuya diferencia fue menor de 2 puntos. Las discrepancias iguales o mayores de 2 puntos fueron reevaluadas mediante discusión conjunta entre ambas auditoras basándose en la revisión de la evidencia original del hallazgo y en los requisitos de la Norma ISO 15189:2022, hasta alcanzar consenso.

Resultados

Se estandarizó la interacción humano-IA basada en el método ASPECCT, cuyos componentes y aplicación se detallan en la Tabla I. La interacción con la IA se estructuró utilizando este marco cognitivo y operativo para organizar el razonamiento del auditor humano, guiar el comportamiento esperado del LLM durante la ejecución y establecer restricciones explícitas al lenguaje. El flujo de trabajo fue estandarizado en un documento interno e incluyó las siguientes etapas: inicio de un nuevo chat, incorporación de la Norma ISO 15189:2022 junto con los documentos metodológicos ASPECCT, provisión de ejemplos iniciales de calibración e ingreso individual de cada hallazgo en formato de “observación de auditoría”, con interacciones iterativas hasta alcanzar una redacción validada por el auditor humano¹⁰. El proceso de evaluación y generación de datos se presenta en la Figura 1.

Se evaluaron 39 hallazgos de auditoría para los cuatro primeros criterios (tipo de hallazgo; claridad, coherencia y estructura de la redacción; precisión en la asignación normativa según ISO 15189:2022 y cumplimiento de las restricciones establecidas). El quinto criterio, capacidad de ajuste frente a la retroalimentación, se aplicó únicamente para 14 hallazgos (35,9%), correspondientes a aquellos que requirieron interacción correctiva a causa de no respetar las restricciones impuestas por el ASPECCT, tales como errores gramaticales en la redacción y alucinaciones o inferencias falsas con respecto a los hallazgos presentados. En los 25 hallazgos restantes (64,1%), la respuesta inicial generada por la IA cumplió satisfactoriamente las restricciones establecidas.

A partir de este proceso, se generaron 170 pares de da-

Tabla I. Marco metodológico ASPECCT (Actions, Steps, Person, Examples, Context, Constraints, Template).

Componente / Instancia	Aplicación
Inicio de conversación	“Buenos días. Vamos a trabajar sobre los hallazgos de una auditoría interna realizada en un laboratorio clínico hospitalario de alta complejidad acreditado con la Norma ISO 15189:2022 (contexto). Sos un auditor interno ayudante que cumple (rol) y vas a redactar los hallazgos que te voy a dictar a partir de las observaciones hechas en la auditoría (acción + contexto). Para la redacción debés tomar en cuenta la norma ISO 15189:2022 y el documento “ITAC 004 Anexo 2 – Auditorías Internas - ASPECCT” que te adjunto (pasos). Yo soy la auditora líder, corrijo, valido y apruebo cada redacción de hallazgo que realices. Confirmar si entendiste cómo trabajaremos (acción) y luego te brindo las observaciones hechas in situ (sic).”
Actions (acciones)	Los hallazgos se redactan utilizando exclusivamente las siguientes fórmulas, según corresponda: 1. Se observa (observación directa) 2. El operador refiere (solo si está explícito en la nota) El registro muestraE (cuando existe documentación identificada). Cuando una única instancia de observación incluya múltiples hechos relacionados, la redacción se estructura con: ✓ una frase introductoria iniciada en (sic) Se observa ✓ hechos listados en viñetas ✓ sin repetir el sujeto ✓ sin interpretación ni juicio ✓ en presente e impersonal
Steps (pasos)	Leer la totalidad de la evidencia sin interpretar. Clasificar cada hallazgo en: <i>desvío</i>, <i>cumplimiento</i> u <i>oportunidad de mejora</i>. Redactar hallazgos únicamente a partir de evidencia literal. Asignar todos los requisitos ISO 15189:2022 que correspondan con número y título.
Person (rol)	Sos Auditor interno formado en ISO 15189:2022 (sic) . Tu estilo de redacción es claro, directo, impersonal, usando oraciones cortas, sin conectores adversativos, sin adornos (sic). Utilizás un lenguaje español rioplatense, técnico, sobrio, propio del ámbito del laboratorio (sic).
Examples (ejemplos)	Observación de auditoría: “En el área de química existe un plan de contingencia ante fallas del Alinity solo para HIV. El resto de los analitos se deriva. Esto se encuentra anotado en una carpeta física del sector, pero no hay un documento formal (sic) ” REDACCIÓN CORRECTA: “DESVÍO. Se observa que en el área de Química existe un plan de contingencia ante fallas del equipo Alinity definido únicamente para el análisis de HIV, mientras que para el resto de los analitos las muestras se derivan, encontrándose esta definición anotada en una carpeta física del sector y no formalizada mediante un documento del sistema de gestión. ISO aplicable: 7.6.4 Planes para períodos fuera de servicio. (sic)” REDACCIÓN INCORRECTA: “DESVÍO. Se observa que en el área de Química existe un plan de contingencia ante fallas del equipo Alinity únicamente para el análisis de HIV (sic). Se observa que, ante fallas del Alinity para el resto de los analitos, las muestras se derivan. Se observa que esta información se encuentra anotada en una carpeta física del sector. Se observa que no existe un documento formal que establezca el plan de contingencia para el área de Química. ISO aplicable: 7.6.4” (sic)
Context (contexto)	Auditorías internas de laboratorio clínico hospitalario de alta complejidad. Marco normativo ISO 15189:2022.
Constraints (restricciones)	No inventar, no completar vacíos, no inferir evidencias no explícitas en la observación. Si no está taxativamente expresada, prohibido usar “La evidencia indicaE”, tampoco conectores adversativos como “pero”, “aunque”, “sin embargo”. (sic) No sugerir recomendaciones técnicas. (sic)
Template (plantilla)	Cumplimiento /desvío /oportunidad de mejora + redacción completa y literal. Todos los puntos pertinentes de la norma ISO 15189:2022 que atañen al hallazgo.

Tabla II. Criterios considerados en la evaluación del desempeño de la IA.

<i>Criterio</i>	<i>Definición</i>	<i>Escala</i>
1 – Clasificación (tipo) del hallazgo	Grado de concordancia en la clasificación del hallazgo (cumplimiento, desvío u oportunidad de mejora) entre el auditor humano y la IA.	1 = Sin coincidencia (<i>cumplimiento</i> en lugar de <i>desvío</i> o viceversa). 2 = Coincidencia parcial (<i>desvío</i> o <i>cumplimiento</i> en lugar de <i>oportunidad de mejora</i> o viceversa). 3 = Coincidencia plena.
2 – Claridad, coherencia y estructura de la redacción	Claridad, coherencia interna, orden lógico y estructura técnica de la redacción del hallazgo, incluyendo la correcta consolidación de los hechos observados y una comprensión inequívoca del contenido, sin ambigüedades ni interpretaciones erróneas.	1 = Redacción confusa, desordenada o difícil de interpretar. Impide comprender el hallazgo. 2 = Presenta inconsistencias que pueden inducir a interpretaciones erróneas. 3 = Es comprensible, con oportunidades de mejora en la coherencia, el orden o la claridad del lenguaje. 4 = Clara, coherente y bien estructurada, con detalles menores susceptibles de mejora. 5 = Es completamente clara, coherente y técnicamente estructurada, permitiendo una comprensión precisa y directa del hallazgo (<i>sic</i>)..
3 – Precisión en la asignación normativa según ISO 15189:2022.	Corrección y pertinencia en la asignación de los requisitos (puntos) de la norma ISO 15189:2022.	1 = Asigna requisitos incorrectos, inexistentes o no aplicables. 2 = Presenta errores relevantes de correspondencia. 3 = Mayormente correcta, con ajustes necesarios. 4 = Adecuada, con observaciones menores. 5 = Precisa, pertinente y completamente alineada al (<i>sic</i>). hallazgo.
4 – Cumplimiento de las restricciones establecidas.	No inferir, no completar vacíos, no emitir recomendaciones ni utilizar expresiones prohibidas.	1 = Incumple reiteradamente las restricciones. 2 = Presenta varias inferencias o expresiones no permitidas. 3 = Respeta las principales restricciones con deslices puntuales. 4 = Cumple adecuadamente, requiere mínimas correcciones. 5 = Respeta todas las restricciones sin excepciones.
5 – Capacidad de ajuste frente a la retroalimentación	Capacidad de la IA para mejorar la redacción del hallazgo a partir de correcciones y retroalimentación del auditor humano dentro de la conversación.	1 = No incorpora correcciones o repite errores. 2 = Incorpora parcialmente las correcciones indicadas. 3 = Mejora con persistencia de errores. 4 = Ajusta adecuadamente la retroalimentación. 5 = Incorpora de forma precisa y consistente toda la retroalimentación.

tos evaluados (Figura 1). De estos, se observaron 4 pares [2,35%] con diferencias iguales o mayores de 2 puntos entre auditoras. Dos discrepancias correspondieron al criterio *claridad, coherencia y estructura de la redacción* (2/170) y dos al criterio *precisión en la asignación normativa* (2/170). Tras la reevaluación conjunta, se alcanzó una concordancia aceptable [diferencia <2 puntos] en todos los pares de datos calificados.

Para el análisis de desempeño, en los criterios 2 a 5, se obtuvieron 262 calificaciones individuales: 234 correspondientes a los criterios 2 a 4 (117 pares × 2 auditoras) y 28 al criterio 5 (14 pares × 2 auditoras). La distribución de estas calificaciones se presenta en la Figura 2.

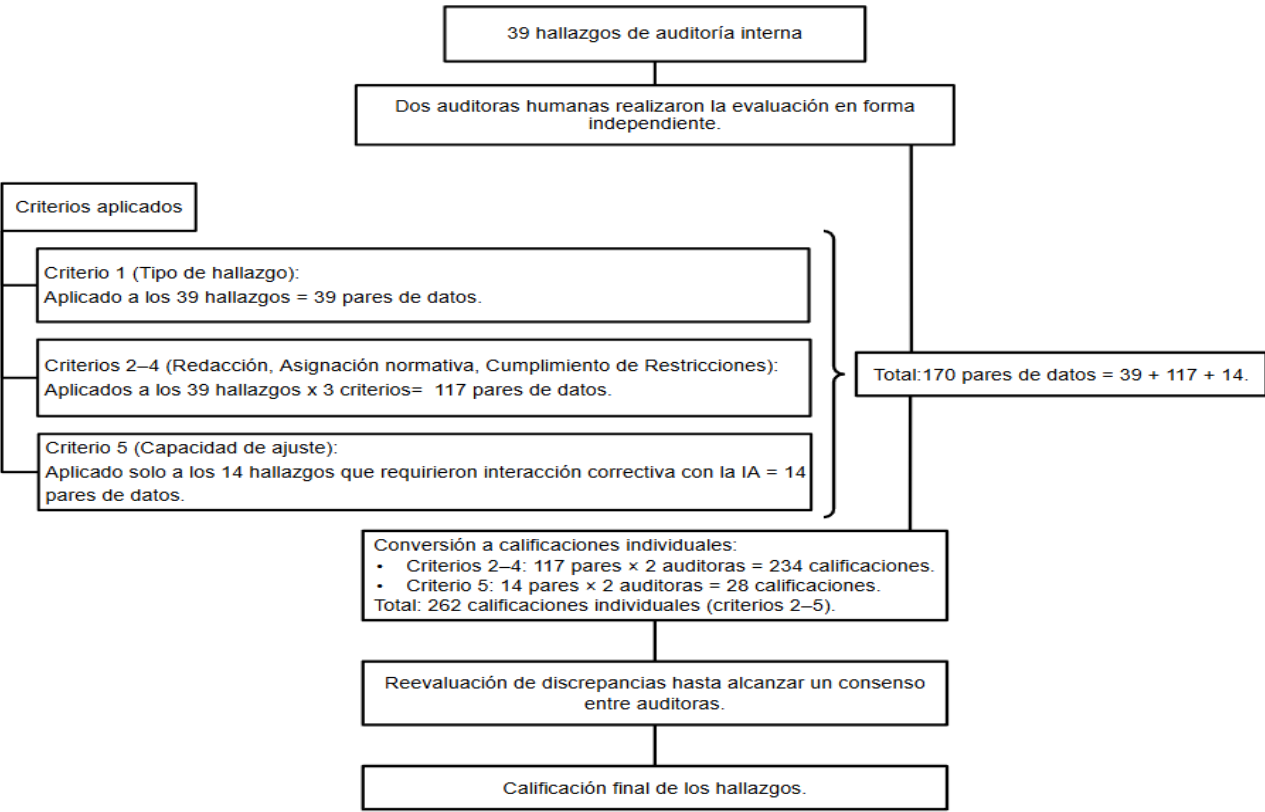
En la evaluación del desempeño de la IA, en los criterios 2 a

5, el 99,23% de las calificaciones se ubicó en los niveles *bueno* [21,37%] y *excelente* [77,86%]. En ningún caso se registraron calificaciones menores de 3. Las auditoras humanas expertas presentaron un 97,65% de concordancia entre sí, consistente con la homogeneidad de sus criterios de evaluación.

Los promedios por criterio y el grado de concordancia entre evaluadoras se presentan en la Tabla III. El promedio global de calificación de la IA en los criterios 2 a 5 fue de 4,77 sobre un puntaje máximo de 5,00. El promedio de la evaluadora A fue de 4,73 y el de la evaluadora B, 4,82.

En el criterio *tipo de hallazgo*, se observó una concordancia del 100% entre ambas auditoras, con 16 *desvíos*, 10 *oportunidades de mejora* y 13 *cumplimientos*. En la comparación entre la tipificación realizada por las auditoras y la asignada por la IA,

Figura 1. Proceso de evaluación y generación de datos.



se registró coincidencia plena en 35 casos (89,7%), coincidencia parcial en 3 (7,7%) y en 1, sin coincidencia (2,6%).

En la asignación del tipo de hallazgo, se observó un único caso con una discrepancia mayor entre la IA y las auditoras humanas. La IA lo clasificó como *desvío* a partir de la descripción de un incumplimiento inicial del proceso, posteriormente subsanado. Las auditoras humanas lo calificaron como *cumplimiento*, considerando el bajo riesgo y la baja probabilidad de recurrencia. Tras una nueva interacción, la IA sostuvo la tipificación de *desvío*, por lo que este aspecto se consideró *sin coincidencia*.

Discusión

El presente estudio evaluó el uso de modelos de IA LLM como herramienta de soporte para la redacción, tipificación y asignación normativa de hallazgos de auditoría interna conforme a la Norma ISO 15189:2022, dentro de un marco metodológico estructurado y validado por auditoras expertas.

El método ASPECCT constituyó el componente central para estandarizar la interacción humano-IA⁸. La definición explícita de acciones, pasos, rol, ejemplos, contexto, restricciones y plantilla permitió organizar el razonamiento del auditor humano previo a la interacción, guiar el comportamiento esperado del modelo durante la ejecución y establecer restricciones explícitas al lenguaje favoreciendo una redacción más clara y estructurada de los hallazgos⁵.

Los ejemplos iniciales utilizados como “calibración” facilita-

ron la forma de redacción, el nivel de literalidad y la consolidación de múltiples hechos relacionados en un único hallazgo. La calidad de los resultados mostró una mejora progresiva a lo largo de interacciones sucesivas con retroalimentación brindada por las auditoras expertas, lo que permitió identificar las fortalezas del método ASPECCT, ajustar las expectativas del auditor humano y consolidar un esquema de trabajo iterativo.

Figura 2. Distribución de los puntajes obtenidos luego de la evaluación por consenso (N: 262).

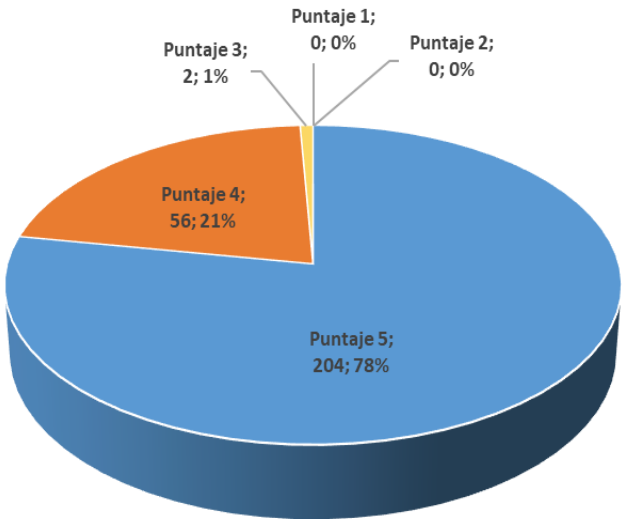


Tabla III. Puntaje y coincidencia entre evaluadores por criterio.

Criterio	Casos [N]	Puntaje máximo	Coincidencia exacta	Promedio de puntaje Evaluadora A	Promedio de puntaje Evaluadora B
1 - Tipo del hallazgo	39	3,00	100 %	2,87	2,87
2 - Claridad, coherencia y estructura de la redacción	39	5,00	69,2 %	4,67	4,92
3 - Precisión en la asignación normativa según ISO 15189:2022	39	5,00	61,5 %	4,54	4,67
4 - Cumplimiento de las restricciones establecidas	39	5,00	84,6 %	4,95	4,79
5 - Capacidad de ajuste frente a la retroalimentación	14	5,00	78,6 %	4,79	5,00

El marco metodológico contribuyó a reducir repeticiones y a mejorar la claridad y fluidez del texto manteniendo el rigor técnico y el carácter impersonal propios del informe de auditoría. Ante insumos parciales o con información contextual limitada, la IA describió exclusivamente los hechos observables y la evidencia explícita provista asignando requisitos normativos generales directamente vinculados con el hallazgo.

Se observó un único caso con una discrepancia mayor entre la IA y las auditoras humanas, lo que pone de manifiesto la necesidad del juicio experto para ponderar riesgo, contexto y recurrencia, y refuerza la importancia del control humano explícito en la aplicación de estas herramientas.

La interacción humano - IA confirmó que el criterio del auditor humano constituye la referencia central del proceso de auditoría. En este marco, la IA operó como un soporte estructural del razonamiento del auditor y aportó organización, revisión sistemática y consistencia técnica en la redacción de los hallazgos^{9,10}.

Constituye una limitación el hecho de que el estudio se haya realizado sobre un número acotado de hallazgos y en un único entorno institucional, por lo que futuras investigaciones deberían evaluar la reproducibilidad del método en otros contextos y con mayor volumen de datos.

Conclusiones

Los resultados obtenidos respaldan el uso de modelos de lenguaje de gran tamaño como herramientas de soporte en auditorías internas de laboratorios clínicos, dentro de un marco metodológico estructurado y con control humano explícito. La estandarización de la interacción mediante ASPECT permitió una utilización consistente de la IA en la organización, redacción y asignación normativa de los hallazgos.

El auditor humano mantuvo el rol central en la interpretación contextual y la toma de decisiones conformando un esquema de trabajo integrado que combina criterio experto con soporte tecnológico. Este enfoque contribuye a optimizar la calidad técnica y la eficiencia del proceso de auditoría en entornos regulatorios complejos¹¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. International Organization for Standardization. ISO 15189:2022. Medical laboratories — Requirements for quality and competence. 4th ed. Geneva: ISO; 2022. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/76677.html> [consultado el 14 Febrero de 2026].
2. Instituto Argentino de Normalización y Certificación. IRAM-ISO 15189:2022. Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia. 4ª ed. Buenos Aires: IRAM; 2022. Disponible en: <https://catalogo.iram.org.ar/#/normas/detalles/9417>
3. Chambers R. The true cost of an internal audit is often a well-kept secret [Internet]. Audit Beacon; 2025 [citado 29 Ene 2026]. Disponible en: <https://www.richardchambers.com/the-true-cost-of-an-internal-audit-is-often-a-well-kept-secret/>
4. Lapi I, Rogi D, Ivi M. Laboratory professionals' attitudes towards ISO 15189:2012 accreditation: an anonymous survey of three Croatian accredited medical laboratories. Biochem Med [Zagreb]. 2021;31(2):020712, <https://doi.org/10.11613/BM.2021.020712>
5. García Castro L. Inteligencia Artificial y el trabajo del auditor. Madrid: Universidad Pontificia Comillas, Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales; 2024. Disponible en: <https://repositorio.comillas.edu/jspui/bitstream/11531/79355/4/TFG%20-%20Garcia%20Castro%2c%20Luis.pdf>
6. Alassuli A. Impact of artificial intelligence using the robotic process automation system on the efficiency of internal audit operations at Jordanian commercial banks. Banks Bank Syst. 2025;20(1):122-35, [http://dx.doi.org/10.21511/bbs.20\(1\).2025.11](http://dx.doi.org/10.21511/bbs.20(1).2025.11)
7. OpenAI. ChatGPT [modelo GPT-5.2 Thinking] [Internet]. San Francisco:

OpenAI; 2026 [citado 25 Ene 2026]. Disponible en: <https://www.openai.com>

8. Suyono WP, Puspa ES, Anugrah S, Firnanda R. Artificial intelligence in auditing: a systematic review of tools, applications, and challenges. J Artif Intell Digit Bus. 2025;4{2}:3393-401, <https://doi.org/10.31004/riggs.v4i2.1024>

9. Kokina J, Davenport TH. The emergence of artificial intelligence: how automation is changing auditing. J Emerg Technol Account. 2017;14{1}:115-22, <https://doi.org/10.2308/jeta-51730>

10. Kurreck C, Castaños-Vélez E, Freyer D, Blumenau S, Przesdzing I, Bernard R, et al. Improving quality of preclinical academic research through auditing: a feasibility study. PLoS One. 2020;15{4}:e0230813, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240719>

11. The Institute of Internal Auditors. Artificial intelligence auditing framework. Lake Mary, FL: The Institute of Internal Auditors; 2024. Disponible en: <https://www.theiia.org/globalassets/site/content/tools/professional/aiframework-sept-2024-update.pdf>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercio- Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (re-mezclar, 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.

Optimización y validación analítica de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa seguida de análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción para factor V de Leiden y protrombina G20210A

AOptimization and analytical validation of a polymerase chain reaction technique followed by restriction fragment length polymorphism analysis for Factor V Leiden and Prothrombin G20210A

De Biasio, María Bárbara^{1*}; Sánchez Garbía, Ana Celeste¹; Zimmermann, María Carla²; Martínez, María de los Ángeles²; Farizano, Diego Horacio¹

¹Laboratorio de Biología Molecular e Inmunología, Departamento de Laboratorio y Bioquímica Clínica, Hospital de Campaña "Escuela Hogar". Ministerio de Salud Provincia de Corrientes. Corrientes, Argentina.

²Laboratorio de Medicina Genómica, Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

*Contacto: De Biasio, María Bárbara; Laboratorio de Biología Molecular e Inmunología, Departamento de Laboratorio y Bioquímica Clínica, Hospital de Campaña "Escuela Hogar". Avenida Pedro Ferré 2755 (3400), Corrientes, Argentina; mariabarbaradebiasio@gmail.com

Resumen

La trombofilia hereditaria es un factor predisponente para la enfermedad tromboembólica venosa, frecuentemente asociada a los polimorfismos factor V de Leiden (G1691A) y protrombina G20210A. La identificación molecular de estas variantes resulta clave para la estratificación del riesgo y la implementación de estrategias profilácticas. El objetivo de este trabajo fue optimizar y validar un método *in house*, basado en la reacción en cadena de la polimerasa seguida de análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP) para la identificación de ambos polimorfismos. Se realizó una reacción en cadena de la polimerasa *in silico* para evaluar la especificidad de los cebadores, seguida de la optimización de las condiciones de amplificación mediante gradiente térmico. Los productos amplificados se sometieron a digestión enzimática con Mnl I y Hind III y a posterior análisis por electroforesis en gel de agarosa. La validación incluyó sensibilidad y especificidad analítica, exactitud (mediante secuenciación de Sanger), veracidad, interferencias, robustez y precisión. Se obtuvieron amplicones específicos de 267 pb para factor V y 506 pb para protrombina con temperaturas óptimas de hibridación de 58 °C y 59 °C. El método presentó sensibilidad y especificidad del 100%, con concordancia total respecto de un laboratorio externo y la secuenciación. No se detectaron interferencias, y los ensayos mostraron alta repetibilidad y reproducibilidad. En conclusión, la técnica optimizada constituye una herramienta rápida, precisa, robusta y de bajo costo para la detección de estos polimorfismos que favorece la identificación de individuos con predisposición genética a eventos trombóticos.

Palabras clave: trombofilia; factor V de Leiden; protrombina; PCR-RFLP; diagnóstico molecular.

Abstract

Background: Hereditary thrombophilia is a predisposing factor for venous thromboembolic disease, frequently associated with Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin G20210A polymorphisms. Molecular identification of these variants is essential for risk stratification and the implementation of prophylactic strategies. Aim: The aim of this study was to optimize and validate an in-house method based on polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) for the detection of both polymorphisms. Methods: An *in silico* polymerase chain reaction was performed to assess primer specificity, followed by optimization of amplification conditions by using a thermal gradient. Amplified products were subjected to enzymatic digestion with MnlI and HindIII and subsequently analyzed by agarose gel electrophoresis. Validation included analytical sensitivity and specificity, accuracy (by Sanger sequencing), trueness, interference testing, robustness, and precision. Results: Specific amplicons of 267 bp for Factor V and 506 bp for Prothrombin were obtained, with optimal annealing temperatures of 58 °C and 59 °C, respectively. The method demonstrated 100% sensitivity and specificity, with complete concordance compared to an external laboratory and sequencing results. No interferences were detected, and the assays showed high repeatability and reproducibility. Conclusion: The optimized technique represents a rapid, accurate, robust, and cost-effective tool for the detection of these polymorphisms, facilitating the identification of individuals with genetic predisposition to thrombotic events.

Keywords: Thrombophilia, Factor V Leiden, Prothrombin, PCR-RFLP, Molecular Diagnosis.

Introducción

La trombofilia se define como un trastorno de la hemostasia que predispone al desarrollo de eventos trombóticos incrementando la morbimortalidad¹⁻³. La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), constituye una de las principales causas de mortalidad intrahospitalaria prevenible y la tercera causa de muerte cardiovascular luego del infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular⁴. Se trata de una entidad multifactorial en la que interactúan factores genéticos, ambientales y adquiridos^{2,3,5}. En Argentina, se estima que hay más de 60.000 casos anuales de ETV, con una elevada mortalidad asociada a EP³.

Entre los factores hereditarios más relevantes, se encuentran los polimorfismos del factor V de Leiden (G1691A) y protrombina G20210A⁵. El primero genera resistencia a la proteína C activada, mientras que el segundo incrementa la estabilidad del ARNm y los niveles de protrombina^{1,6,7}. Estas variantes aumentan significativamente el riesgo trombótico especialmente en presencia de factores adquiridos^{2,5,8}.

La detección de estos polimorfismos está recomendada en pacientes con eventos trombóticos tempranos o recurrentes^{2,7,8}. En este contexto, resulta fundamental disponer de metodologías diagnósticas confiables. Si bien en la actualidad existen metodologías para la detección de variantes genéticas, como la PCR en tiempo real o la secuenciación, la técnica de PCR-RFLP constituye una herramienta útil para la identificación de los polimorfismos puntuales previamente caracterizados. Esta elección se fundamenta en su elevada especificidad analítica, robustez, reproducibilidad y bajo costo operativo, además de requerir equipamiento ampliamente disponible en laboratorios de diagnóstico molecular⁹.

El presente trabajo tiene como objetivo optimizar y validar una técnica *in house* de PCR-RFLP para la detección del factor V de Leiden y la protrombina G20210A. La validación de métodos desarrollados en laboratorio requiere la evaluación de parámetros, como sensibilidad, especificidad, exactitud, veracidad, interferencias, robustez y precisión, a fin de garantizar resultados confiables para su aplicación clínica¹⁰⁻¹³.

Materiales y métodos

Muestras

El ácido desoxirribonucleico (ADN) utilizado se obtuvo a partir de sangre periférica anticoagulada con EDTA dipotásico, proveniente de individuos homocigotas normal/normal

y heterocigotas para los polimorfismos analizados. No se incluyeron muestras homocigotas variantes debido a la baja frecuencia poblacional de estos genotipos por lo que la validación se realizó con los genotipos clínicamente más prevalentes y disponibles. Las muestras fueron previamente tipificadas en otra institución de salud.

Extracción de ADN

Se centrifugaron 1000 µL de sangre a 12000 rpm durante 4 minutos (en microcentrífuga Numak), y se descartó el sobrenadante. Los eritrocitos se eliminaron por lisis osmótica con agua libre de nucleasas (cuatro lavados). El *pellet* leucocitario se resuspendió en 500 µL de solución de homogenización con CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio, Sigma Aldrich) e incubó a 60 °C durante 1 hora. La purificación se realizó mediante extracción con cloroformo, alcohol isoamílico (24:1; Cicarelli) y posterior precipitación con isopropanol (Cicarelli). El ADN se lavó con etanol al 70 % (Cicarelli), se secó y se resuspendió en 100 µL de agua libre de nucleasas; se conservaron las muestras a -20 °C.

Selección de oligonucleótidos cebadores y PCR *in silico*

Tras una revisión bibliográfica, se seleccionaron dos pares de oligonucleótidos cebadores para factor V⁶ y protrombina¹⁴ (Tabla I). La validación *in silico* se realizó mediante el programa Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) alineando las secuencias con el genoma de referencia de *Homo sapiens* disponible en la base de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, GenBank). El análisis se efectuó utilizando el ensamblado de referencia GRCh38.p14 (por su sigla en inglés, *Genome Reference Consortium Human Build 38 patch release 14, Primary Assembly*), con el fin de predecir la especificidad de los cebadores y los posibles productos de amplificación.

Optimización de condiciones de amplificación por PCR

Las reacciones se realizaron en un termociclador BIORAD T100 (California, Estados Unidos), en un volumen final de 30 µL. Para la amplificación del gen del factor V, la mezcla de reacción contuvo 1 x de *buffer* de PCR, 2,0 mM de MgCl₂ (Biodynamics), 0,05 mM de dNTPs (Biodynamics), 0,4 µM de cada cebador (IDT, Biodynamics, Tabla I) y 1 U de ADN polimerasa (Promega) y, para protrombina, 1 x *buffer* de PCR, 1,5 mM MgCl₂ (Biodynamics) 0,2 mM de dNTPs (Biodynamics), 0,8

Tabla I. Secuencias de oligonucleótidos cebadores.

Gen	Secuencia	Tm (°C)	Tamaño del amplicón	Referencia bibliográfica
Factor V Fw	5´-TGCCAGTGCTTAACAAGACCA-3´	66	267 pb	[6]
Factor V Rew	5´-TGTTATCACACTGGTGCTAA-3´	56		
Protrombina Fw	5´-GCACAGACGGCTGTTCTCTT-3´	62	506 pb	[14]
Protrombina Rew	5´-ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC-3´	66		

Tabla II. Perfil térmico para la amplificación por PCR de fragmentos del gen del factor V y de la protrombina.

	Factor V	Protrombina
Desnaturalización inicial	94°C/ 1 minuto	95°C/ 2 minutos
Desnaturalización	94°C/ 30 segundos	94°C/ 30 segundos
Pegado de cebadores	54-56-58°C/ 30 segundos	55-57-59°C/15 seg
Extensión	72°C / 30 segundos	72°C / 60 segundos
Extensión final	72°C / 5 minutos	72°C / 5 minutos
N° de Ciclos	37	40
Incubación	4°C / ∞	4°C / ∞

μM de cada cebador (IDT, Biodynamics, Tabla I) y 1 U de ADN polimerasa (Promega). Las condiciones térmicas de ciclado se describen en la Tabla II. En todos los ensayos, se incluyó un control negativo consistente en 2 μL de agua destilada.

La temperatura de fusión (Tm) se estimó mediante la fórmula de Wallace¹⁵ y se fijó una temperatura de alineamiento 5 °C inferior. Luego, se evaluó por duplicado un gradiente térmico que incluyó el valor teórico calculado y el reportado en la bibliografía. Para el factor V, se ensayaron 54, 56 y 58 °C y, para la protrombina, 55, 57 y 59 °C.

Detección de amplicones por electroforesis

Los productos de amplificación se separaron por electroforesis en geles de agarosa al 2% teñidos con bromuro de etidio (Cuba electroforética, Labnet International, Inc. y Enduro™ Power Supplies Labnet International, Inc., Nueva Jersey, Estados Unidos) y visualizados por transiluminación ultravioleta (MaestroGen Inc., Hsinchu City, Taiwán). Se empleó un marcador de peso molecular de 100 pb (Cienmarker, Biodynamics), y las corridas se realizaron a 100 V durante 30 minutos.

Digestión con enzimas de restricción

Los ensayos de restricción enzimática se realizaron en un volumen final de 20 μL empleando productos de PCR de individuos homocigotas normal/normal y heterocigotas. La digestión se efectuó con la enzima de restricción Mnl I (10 U, New England BioLabs) para el factor V de Leiden y Hind III (8 U, New England BioLabs) para la protrombina G20210A, con incubación a 37 °C durante 40 minutos. Los productos se separaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 3% con bromuro de etidio, a 100 V durante 40 minutos y se visualizaron por transiluminación UV. Los patrones de restricción esperados según el genotipo se muestran en la Tabla III.

Parámetros de validación

Para todos los ensayos se utilizó un lote maestro de reactivos preparado para minimizar variables, en alícuotas y conservado a -20 °C.

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica se evaluó utilizando una muestra homocigota normal y una heterocigota para cada polimorfismo. Se realizaron ensayos por duplicado de PCR y digestión enzimática variando las proporciones de ADN molde y de producto amplificado a fin de establecer la relación óptima para la correcta identificación de los polimorfismos. Las condiciones determinadas se detallan en la Tabla IV.

Especificidad analítica

La identificación de los polimorfismos se evaluó por quintuplicado durante cinco días consecutivos utilizando tres muestras homocigotas normales y tres heterocigotas para cada variante analizada, previamente tipificadas por un laboratorio externo mediante PCR-RFLP.

Exactitud. Genotipificación por secuenciación

A partir de un panel de ADN previamente tipificado, se seleccionaron aleatoriamente 10 muestras para su análisis por PCR-RFLP y posterior secuenciación de Sanger: cinco correspondientes al gen del factor V y cinco al de protrombina. Los productos de PCR se purificaron con perlas magnéticas AMPure XP (Beckman Coulter, Inc.). Para cada muestra, se realizaron dos reacciones de secuenciación de Sanger, una por cada cebador, utilizando el BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific Inc.) en un volumen final de 10 μL: 4 μL de mezcla reactiva, 2 μL de cebador forward o re-

Tabla III. Patrón de bandas esperado en función del genotipo para el factor V de Leiden y la protrombina G20210A.

Genotipos	Factor V Leiden	Protrombina G20210A
Normal/normal	163 + 67 + 37pb	406 + 100 pb
Normal/variante	200 + 163 + 67 + 37pb	406 + 100 + 383 + 23 pb
Variante/variante	200 + 67 pb	383 + 100 + 23 pb

► pb, pares de bases.

Tabla IV. Condiciones de PCR-RFLP para polimorfismos de nucleótido único en genes del factor V y la protrombina.

	Volumen de ADN/ Volumen total de PCR	Volumen de productos de PCR/ Volumen total de reacción de restricción
Factor V de Leiden	1,5 µl/30 µL	10 µl/20 µL
	3 µl/30 µL	10 µl/20 µL
	5 µl/30 µL	10 µl/20 µL
Protrombina G20210A	3 µl/30 µL	10 µl/20 µL
	1,5 µl/30 µL	10 µl/20 µL
	1,5 µl/30 µL	6,0 µl/20 µL

verse, 2 µL de ADN purificado y 2 µL de agua estéril libre de nucleasas. El ciclado incluyó desnaturalización inicial a 96 °C por 1 minuto, seguida de 25 ciclos de 96 °C por 10 segundos, 50 °C por 5 segundos y 60 °C por 4 minutos, con una incubación final a 4 °C por 10 minutos. Los productos se purificaron mediante precipitación con EDTA 125 mM y etanol al 100 %, con lavados en etanol al 70 % y se eluyeron en Hi-D™ i Formamide (Thermo Fisher Scientific Inc.). La electroforesis capilar se realizó en un ABI 3500 *Genetic Analyzer* en condiciones estándar (125 minutos), utilizando arreglo capilar de 50 cm y polímero POP-7 (Thermo Fisher Scientific Inc.). Las secuencias se analizaron con SeqScape™ *Software* v4.0 (Thermo Fisher Scientific Inc.) identificando variantes respecto de las secuencias de referencia NG_011806.1 (pos. 41.721; factor V Leiden, G1691A) y NG_008953.1 (pos. 25.313; protrombina G20210A).

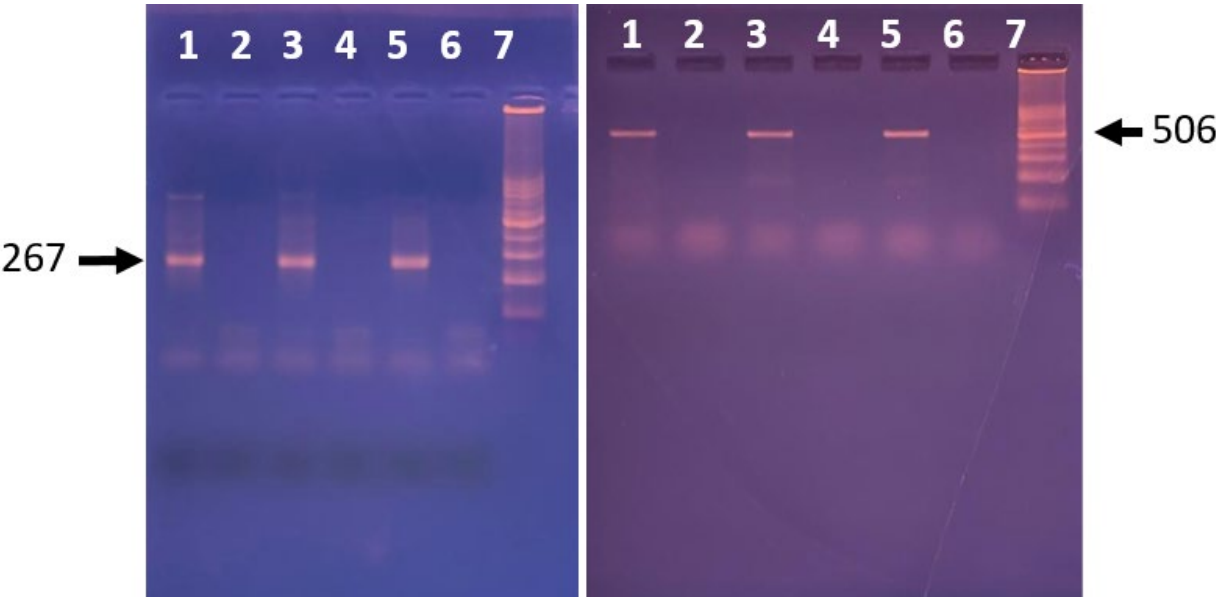
Veracidad

Se evaluó mediante un estudio de recuperación comparando los resultados con los de un laboratorio externo que emplea la misma técnica (tres muestras homocigotas normales y tres heterocigotas por variante, por quintuplicado, 30 determinaciones para factor V de Leiden y 30 determinaciones para protrombina G20210A) y mediante comparación de métodos contrastando cinco muestras de cada gen con los resultados obtenidos por secuenciación de Sanger.

Interferencias

Para evaluar posibles interferencias, la prueba se aplicó a muestras con condiciones potencialmente interferentes: recuentos de leucocitos elevados (15900 células/mm³) y disminuidos (4280 células/mm³); hiperglucemia (207 mg/

Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa al 2% .



► Izquierda: PCR del factor V: calles 1-2: Ta 54°C; calles 3-4: Ta 56°C; calles 5-6: Ta 58°C; calle 7: marcador de peso molecular [Cienmarker, Biodynamics].; calles 1, 3 y 5: control positivo; calles 2, 4 y 6: control negativo. Derecha: PCR de la protrombina: calles 1-2: Ta 55°C; calles 3-4: Ta 57°C; calles 5-6: Ta 59°C; calle 7: marcador de peso molecular [Cienmarker, Biodynamics]; calles 1, 3 y 5: control positivo; calles 2, 4 y 6: control negativo.

Tabla V. Concordancia entre el método PCR-RFLP en estudio y la tipificación molecular externa para la detección de variantes del factor V de Leiden y la protrombina G20210A.

		Tipificación molecular externa	
		Normal/normal	Normal/variante
PCR-RFLP en estudio	Normal/normal	15	0
	Normal/variante	0	15

dL); lipemia (triglicéridos: 334 mg/dL); así como hemólisis e ictericia (bilirrubina total: 3 mg/dL). Asimismo, se incluyeron muestras de pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

Robustez y precisión

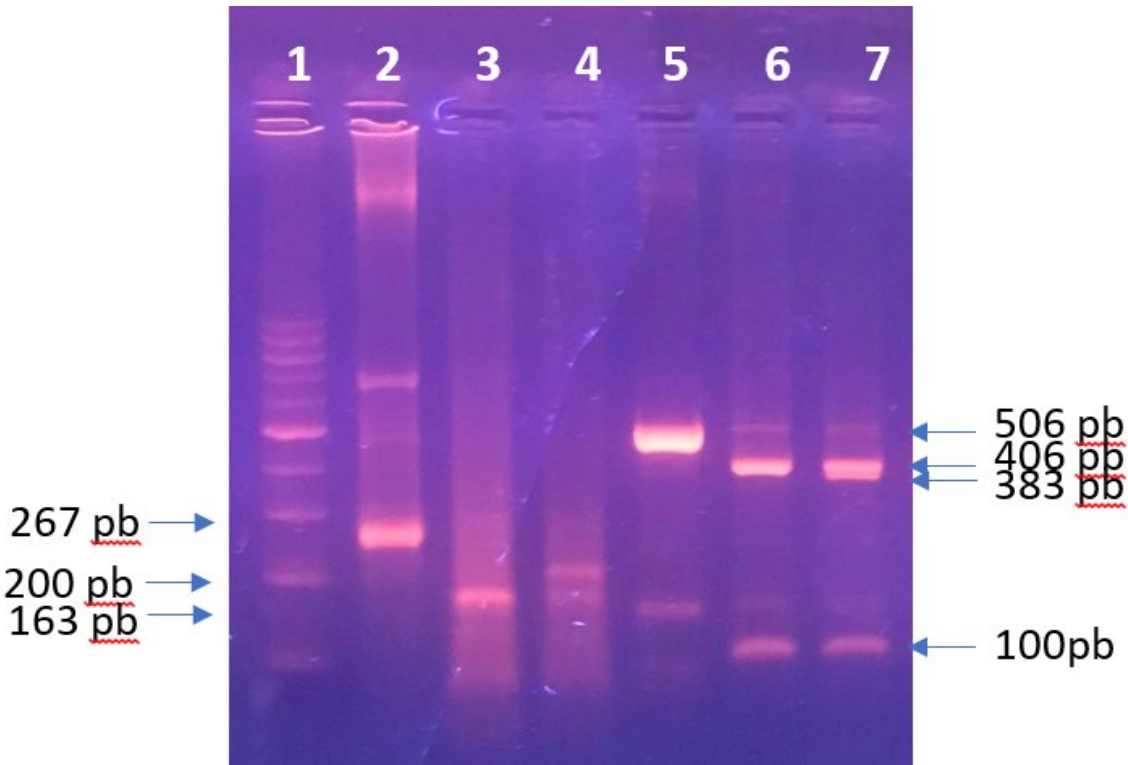
La precisión se evaluó mediante ensayos de repetibilidad y reproducibilidad intralaboratorio. Para la repetibilidad, un operador analizó durante cinco días consecutivos una muestra homocigota normal y otra heterocigota para cada polimorfismo utilizando el mismo equipamiento. La reproducibilidad intralaboratorio se determinó mediante el análisis independiente de las mismas muestras realizado por un segundo

operador durante cinco días.

Análisis estadístico

La concordancia entre los resultados obtenidos mediante la técnica PCR-RFLP y los métodos de referencia se evaluó mediante el porcentaje de acuerdo y el coeficiente kappa de Cohen¹⁶. Los intervalos de confianza del 95% [IC95%] para las proporciones de concordancia se estimaron mediante el método exacto binomial de Clopper-Pearson. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* Jamovi versión 2.6 [The Jamovi Project, Sydney, Australia] considerando un nivel de confianza del 95%.

Figura 2. Electroforesis en gel de agarosa al 3%, PCR-RFLP del factor V de Leiden y la protrombina G20210A .



► Calle1: marcador de peso molecular 100 pb (Cienmarker, Biodynamics); calles 2-4: factor V de Leiden: calle 2, productos de PCR sin digerir; calle 3, muestra homocigota normal; calle 4, muestra heterocigota. Calles 5-7: protrombina G20210A: calle 5, producto de PCR sin digerir; calle 6, muestra homocigota normal; calle 7, muestra heterocigota.

Tabla VI. Concordancia entre los genotipos determinados por PCR-RFLP y secuenciación de Sanger para los polimorfismos factor V de Leiden y protrombina G20210A.

Factor V de Leiden			
Secuenciación de Sanger			
PCR-RFLP		Normal/ normal	Normal/ variante
	Normal/ normal	4	0
	Normal/ variante	0	1
Protrombina G20210A			
Secuenciación de Sanger			
PCR-RFLP		Normal/ normal	Normal/ variante
	Normal/ normal	2	0
	Normal/ variante	0	3

Resultados

PCR in silico

El alineamiento de los cebadores con la secuencia genómica de referencia de *Homo sapiens* permitió predecir los productos de amplificación. Para el factor V, se obtuvo un amplicón específico de 267 pb y uno inespecífico de 557 pb, mientras que, para la protrombina, se observó únicamente un amplicón específico de 506 pb.

Optimización de la PCR: gradiente de temperatura

La amplificación del fragmento del gen del factor V mostró en todas las condiciones una banda específica de 267 pb de buena intensidad en el control positivo. No obstante, se observaron productos inespecíficos en las temperaturas más bajas, que disminuyeron a 58° C (Figura 1, izquierda).

Para la protrombina, el control positivo mostró una banda específica de 506 pb en las tres temperaturas evaluadas (Figura 1, derecha). En todos los ensayos, se incluyó un control negativo (agua), sin observarse amplificación.

Sensibilidad analítica

Se establecieron las cantidades óptimas de ADN molde para la amplificación y la digestión enzimática, adecuadas para la detección de ambos polimorfismos. Para el factor V se emplearon 5 µL de ADN en la PCR y 10 µL del producto amplificado en la digestión (volumen final: 20 µL), mientras que, para la protrombina, se utilizaron 1,5 µL y 6,0 µL, respectivamente (Figura 2).

Especificidad analítica

La evaluación mostró resultados concordantes con los genotipos esperados, observándose los patrones de bandas correspondientes en todos los casos (Tabla V). La técnica optimizada identificó correctamente el 100% de las muestras previamente tipificadas como normal/normal y normal/variante tanto para el factor V de Leiden como para la protrombina G20210A.

Exactitud. Secuenciación

La secuenciación de un fragmento del gen del factor V en las muestras seleccionadas identificó cuatro genotipos homocigotas para el alelo normal (G) y uno heterocigota (G/A) en la posición 41.721, correspondiente al sitio de reconocimiento de la enzima Mnl I. En el caso de la protrombina, se observaron dos genotipos homocigotas normales (A) y tres heterocigotas (A/G) en la posición 25.313, que incluye el sitio de reconocimiento para la enzima Hind III (Tabla VI).

Veracidad

La concordancia entre la técnica PCR-RFLP y la secuenciación de Sanger fue del 100% (10/10 muestras; IC95%: 69,2–100%), sin observarse discrepancias en la asignación de genotipos (Tabla VI). El coeficiente kappa de Cohen fue de 1,00, lo que indica concordancia perfecta entre ambos métodos. Asimismo, el estudio de recuperación (Tabla V) evidenció una concordancia del 100% con los resultados previamente informados por un laboratorio externo mediante PCR-RFLP (30/30

determinaciones; IC95%: 88,4–100%). El valor de kappa obtenido ($\kappa = 1,00$) confirmó una concordancia interlaboratorio perfecta.

Interferencia

En las condiciones optimizadas, ninguno de los factores evaluados mostró interferencias en la detección por PCR-RFLP de las variantes del factor V de Leiden y de la protrombina G20210A.

Robustez y precisión

Las muestras con genotipos homocigotas normales y heterocigotas mostraron 100% de concordancia en las pruebas de repetibilidad y reproducibilidad intralaboratorio tanto con el mismo operador como entre operadores.

Discusión

En el presente estudio, se logró optimizar y validar analíticamente una técnica de PCR-RFLP para la detección de dos polimorfismos asociados a trombofilia hereditaria, cumpliendo con el objetivo propuesto de desarrollar un método confiable, accesible y reproducible. La evaluación inicial del análisis *in silico* de la PCR, para el gen del factor V, predijo, además del amplicón esperado, la generación de un producto inespecífico de 557 pb. Sin embargo, dicho producto no fue observado experimentalmente en ninguna de las condiciones evaluadas. No obstante, considerando esta posibilidad teórica, se realizó un gradiente de temperaturas de hibridación que permitió definir temperaturas de alineamiento más específicas que las previamente reportadas para optimizar la especificidad de la reacción y minimizar la eventual formación de productos inespecíficos. Este hallazgo concuerda con lo descrito por Burd¹², quien destaca la importancia de la optimización empírica de las condiciones de PCR en ausencia de protocolos estandarizados universales.

En cuanto al desempeño analítico, la técnica mostró adecuada especificidad, evidenciada por la correcta discriminación de genotipos sin interferencias detectables, en concordancia con los criterios de Jennings¹¹, que destacan la evaluación de reactividad cruzada y de inhibidores en ensayos moleculares. Estos últimos, ya sean compuestos endógenos o exógenos, pueden afectar la actividad de la ADN polimerasa e interferir en la amplificación. Dado que el método de extracción empleado incluye etapas de lisis y purificación orientadas a eliminar estos compuestos, no se observaron efectos adversos, lo que refleja la eficacia del procedimiento.

La sensibilidad analítica se definió en función de la capacidad del método para generar señales interpretables, dependientes de la cantidad de ADN y de la adecuada resolución electroforética. Esta sensibilidad analítica no es equivalente a la sensibilidad clínica o diagnóstica, que resulta pertinente cuando la prueba se utiliza para detectar una enfermedad en una población específica. En este estudio, no se evaluó la sensibilidad diagnóstica, dado que el método está destinado a la detección de polimorfismos asociados a riesgo trombótico

co y no al diagnóstico directo. Por lo tanto, el ensayo aporta información acerca de predisposición genética, cuya interpretación clínica debe realizarse en conjunto con factores clínicos y ambientales¹¹.

Si bien se observó concordancia completa entre la técnica PCR-RFLP, la secuenciación de Sanger y los resultados previamente informados por un laboratorio externo, el reducido número de muestras evaluadas mediante secuenciación limita la precisión de las estimaciones estadísticas y se refleja en la amplitud de los intervalos de confianza obtenidos¹⁷. La cantidad de muestras confirmadas por secuenciación estuvo condicionada por la complejidad operativa y los costos asociados a esta metodología de referencia. No obstante, la ausencia de discrepancias entre los métodos comparados respalda la exactitud analítica de la técnica evaluada¹⁶.

Una limitación del presente estudio fue la ausencia de muestras correspondientes a individuos homocigotas variantes para los polimorfismos evaluados debido a la baja frecuencia de estos genotipos en la población y a la limitada disponibilidad de muestras previamente caracterizadas. En consecuencia, el desempeño analítico del método para esta condición genética no pudo ser verificado experimentalmente. Sin embargo, la validación se realizó utilizando los genotipos normal/normal y heterocigota, que constituyen los genotipos más frecuentemente encontrados en la práctica diagnóstica. Estudios futuros con un mayor número de muestras, que incluyan particularmente genotipos homocigotas variantes, permitirán consolidar la evidencia analítica del método.

Por otra parte, los ensayos de precisión y robustez mostraron una reproducibilidad intralaboratorio óptima, sin variabilidad entre operadores ni entre corridas, lo que respalda la estabilidad operativa del método, incluso considerando las etapas manuales inherentes a los métodos moleculares no automatizados¹². La utilización de un lote maestro de reactivos fabricados conforme a las buenas prácticas de manufactura (ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y FDA, Food and Drugs Administration) en alícuotas y conservado en condiciones controladas contribuyó a minimizar fuentes de variación asociadas a la preparación de reactivos fortaleciendo la consistencia de los resultados obtenidos. La concordancia observada entre operadores respalda además, la robustez del método frente a variaciones intralaboratorio, lo que resulta particularmente relevante para su implementación en entornos diagnósticos.

Conclusión

En conjunto, los resultados demuestran que la técnica de PCR-RFLP optimizada constituye una alternativa válida frente a métodos más complejos, como la secuenciación, especialmente en entornos con recursos limitados. No obstante, su aplicación debe circunscribirse a la detección de polimorfismos genéticos evitando extrapolaciones hacia el diagnóstico clínico directo de trombofilia, en línea con el alcance real de la metodología evaluada. La técnica presenta un desempeño analítico adecuado en términos de especificidad, exactitud

y precisión por lo que cumple con los requisitos necesarios para su implementación en el laboratorio. Su utilidad radica en la identificación confiable de variantes genéticas relevantes contribuyendo como herramienta complementaria en la evaluación del riesgo trombotico, sin sustituir la valoración clínica integral del paciente.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas

- Noroña Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. Rev Cient Cienc Med. 2015;18(1):43-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=426041256009>
- Gallo MC, Maneyro A, Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, et al. Trombofilias. En: Sociedad Argentina de Hematología, editor. Guías de diagnóstico y tratamiento: hemostasia y trombosis [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2023 [citado 2026 Jun 9]. p. 275-83. Disponible en: https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Hemostasia_y_Trombosis-Guia_2023-Libro.pdf
- Rios M, Fernández-Zenoff V, Hayward C, Suárez A, Rossi E. Study of hereditary thrombophilia (factor V Leiden and prothrombin 20210) in women of fertile age with thromboembolic events studied in the Tucumán public health laboratory. J Cardiol Curr Res. 2020;13(2):35-9, <https://doi.org/10.15406/jccr.2020.13.00471>
- Grande Ratti MF, Posadas-Martínez ML, Vicens J, González Bernaldo de Quirós F, Vázquez FJ, Giunta DH. Incidence of hospital-acquired venous thromboembolic disease. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2018;75(2):82-7, <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v75.n2.17243>
- Palomo GI, Pereira GJ, Alarcón LM, Pinochet PC, Vélez SM, Hidalgo PP, et al. Factor V Leiden y mutación de protrombina G20210A en pacientes con trombosis venosa y arterial. Rev Med Chil. 2005;133(12):1425-33, <https://doi.org/10.4067/S0034-98872005001200003>
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;369(6475):64-7, <https://doi.org/10.1038/369064a0>
- Vargas Ruíz AG. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Hematol Mex. 2019;20(2):79-85, <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3096>
- Spector EB, Grody WW, Matteson CJ, Palomaki GE, Bellissimo DB, Wolff DJ, et al. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (factor V Leiden and prothrombin 20210G>A testing). Genet Med. 2005;7(6):444-53, <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000172641.57755.3A>
- Kindermann EHS, Rodrigues Campos K, Caterino-de-Araujo A. Performance of the tetra-primer PCR technique compared to PCR-RFLP in the search for rs12979860 (C/T) and rs8099917 (T/G) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the IFNL4 gene. Rev Inst Adolfo Lutz. 2023;82:e39195. Disponible en: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/RIAL/article/view/39195>
- Leotta GA, Chinen I, Epsztejn S, Miliwebsky E, Melamed IC, Motter M, et al. Validación de una técnica de PCR múltiple para la detección de Escherichia coli productora de toxina Shiga. Rev Argent Microbiol. 2005;37(1):1-10.
- Jennings L, Van Deerlin VM, Gulley ML, College of American Pathologists Molecular Pathology Resource Committee. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):743-55, <https://doi.org/10.5858/133.5.743>
- Burd EM. Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):550-76, <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-09>

- Yepes-Pérez M, Carrero K, Vásquez N, Correa E. Validación de PCR convencional para detectar Escherichia coli O157. Inf Tecnol. 2022;33(2):3-12, <https://doi.org/10.4067/S0718-07642022000200003>
- Danneberg J, Abbes AP, Bruggeman BJ, Engel H, Gerrits J, Martens A. Reliable genotyping of the G-20210-A mutation of coagulation factor II (prothrombin). Clin Chem. 1998;44(2):349-51, <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.2.349>
- Wallace RB, Shaffer J, Murphy RF, Bonner J, Hirose T, Itakura K. Hybridization of synthetic oligodeoxyribonucleotides to X174 DNA: the effect of single base pair mismatch. Nucleic Acids Res. 1979;6(11):3543-57, <https://doi.org/10.1093/nar/6.11.3543>
- Cardona-Ramírez C, Enríquez-Valencia CE, Méndez-Callejas G, Meza Barreto G, Tafur-Gómez GA, Sanjuanelo-Corredor DW. An integrated methodological framework for the validation and verification of clinical testing by qRT-PCR. Heliyon. 2025;11(1):e41088, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41088>
- Yusuf E, Schijffelen MJ, Leeftang MMG. How to verify and validate a clinical microbiology test before it can be used in routine diagnostics: a practical guide. Clin Microbiol Infect. 2024;30(10):1261-9, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.06.028>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial. Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (mezclar, 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.

Biotecnología aplicada a nuevos blancos para el diagnóstico y las terapias en la artritis reumatoide

Biotechnology applied to new targets for diagnosis and therapies in rheumatoid arthritis.

Taborda, Micaela¹; Cardona, Agustina¹; Masotta, Luciana Carla¹; Simonini, Isabella¹; Sterin Prync, Aída Edith^{2,3*}

¹Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Cátedra Biotecnología, Departamento Bioquímica aplicada, Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Cátedra Biotecnología farmacéutica, Departamento Farmacia, Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: Aída Edith Sterin Prync, Potosí 4234, C1199ACL CABA, Argentina; aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por daño articular progresivo¹. El diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales para evitar complicaciones². Los avances en biotecnología han permitido identificar nuevos blancos terapéuticos y desarrollar tratamientos personalizados. **Materiales y métodos:** Se revisó literatura en PubMed, Scielo y Google Scholar (2012-2023) usando términos como *artritis reumatoide*, *biomarcadores* y *farmacogenómica*. **Resultados:** Los biomarcadores tradicionales presentan limitaciones en especificidad y sensibilidad. Enfoques basados en ARN no codificantes (circular, micro y largo) han mejorado el diagnóstico y monitoreo. También, nuevos índices hematológicos, como el Índice de inmunoinflamación sistémica, reflejan con mayor precisión la actividad inflamatoria. La farmacogenómica permite personalizar tratamientos antirreumáticos según variaciones genéticas, optimizando la eficacia y reduciendo efectos adversos. **Discusión:** La ciencia busca permanentemente biomarcadores accesibles y precisos para diagnósticos tempranos, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide; biomarcadores; ARN no codificantes; índices hematológicos; anticuerpo monoclonal; farmacogenómica; medicina de precisión.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by progressive joint damage [1]. Early diagnosis and treatment are essential to avoid complications [2]. Advances in biotechnology have allowed the identification of new therapeutic targets and the development of personalized treatments. **Aim:** To compile and critically analyze scientific literature on the most recent advances in the identification of new therapeutic targets. **Materials and Methods:** Literature was reviewed in PubMed, Scielo and Google Scholar (2010-2023) using terms such as Rheumatoid Arthritis, Biomarkers and Pharmacogenomics. **Results:** Traditional biomarkers have limitations in specificity and sensitivity. Approaches based on non-coding RNA (circular, micro and long) have improved diagnosis and monitoring. Also, new hematological indices, such as the Systemic Immuno-inflammation Index, more accurately reflect inflammatory activity. Pharmacogenomics allows personalizing antirheumatic treatments according to genetic variations, optimizing efficacy and reducing adverse effects. **Conclusion:** The conclusions of this review highlight that there is ongoing research into new proposals for accessible and accurate biomarkers that can provide early diagnoses; however, these still require a process of follow-up and clinical validation.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Biomarkers; Non-coding RNA; Hematological indices; Monoclonal antibody; Pharmacogenomics; Precision medicine.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica que se caracteriza por la hiperplasia sinovial, la formación de *pannus* (un tejido fibrovascular anormal) y el daño progresivo de las articulaciones, que afecta al 0,5-1% de la población adulta mundial¹. Para abordar eficazmente la AR, es crucial un diagnóstico y tratamiento tempranos, que permitan prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes². El enfoque terapéutico más efectivo se fundamenta en la identificación y comprensión de los mecanismos inflamatorios e inmunorreguladores que subyacen a la etiopatogenia de la enfermedad, lo cual resulta esencial para el desarrollo de nuevas terapias.

Actualmente, el diagnóstico y el pronóstico de la AR se basan en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)³. Aunque estos criterios permiten una identificación más temprana de la enfermedad, su aplicación clínica⁴ sigue enfrentando limitaciones debido a la sensibilidad y especificidad moderadas de los biomarcadores disponibles².

En este contexto, los avances en biotecnología y biotecnología farmacéutica han revolucionado el campo de la AR ofreciendo herramientas para el desarrollo de nuevos biomarcadores más precisos y terapias biológicas dirigidas.

Esta revisión narrativa tuvo como objetivo recopilar y analizar críticamente los avances más recientes en la identificación de nuevos blancos terapéuticos, con el fin de mejorar el diagnóstico y las opciones terapéuticas en la artritis reumatoide.

Materiales y métodos

Se efectuó una revisión de la literatura buscando artículos de relevancia sobre diagnóstico, tratamiento, productos biofarmacéuticos, bioterapias y/o biomarcadores aprobados o en instancias clínicas, destinados a AR. La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave: *Rheumatoid arthritis; Biomarkers; non-coding RNAs; Hematological indices; Monoclonal antibody; Pharmacogenomics; Precision medicine*. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE/Pubmed, en Scielo, Lilacs BVS y en Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: i) solo artículos en idioma inglés o español; ii) publicados entre 2012 y 30 de junio de 2023; iii) que se tratara de una revisión sistemática o de un artículo original de interés que cubriera alguno de los aportes mencionados de la biotecnología, que abarcan desde ciencias básicas hasta estudios clínicos. Después de seleccionar los artículos definitivos, se procedió a describir sus hallazgos más importantes. Finalmente, se analizaron 50 artículos científicos, de los que se describen hallazgos correspondientes a 14 de ellos.

Resultados

Se han identificado marcadores moleculares basados en proteínas, ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) en sangre o tejidos, y se propone la aplicación de nuevos índices hematológicos.

ARN como biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de la AR

Dentro del genoma, solo el 1,1% del mismo comprende secuencias codificantes; aproximadamente el 24% se transcribe en pre-ARNm con intrones, y el restante 75% se compone de ARN no codificante (ncARN). Los ncARNs han demostrado ser biológicamente importantes debido a que se encuentran en tejidos articulares y biofluidos de diversas especies². A su vez, podrían desempeñar un papel clave como reguladores en la expresión génica, en procesos biológicos, epigenéticos, de transcripción, empalme y traducción. Además, los perfiles de expresión de ncARNs en estados patológicos respaldan su papel en mecanismos de enfermedad y los señalan como posibles objetivos terapéuticos y biomarcadores en el desarrollo y progresión de enfermedades, incluida la AR².

Existen distintos ARN que pueden usarse como biomarcadores, y cada uno de ellos posee sus propias características. Dentro de este conjunto, se encuentran: el ARN mensajero (ARNm), el microARN (miARN), el ARN largo no codificante (lncARN), los ARN circulares (ARNcirc), el ARN de transferencia (ARNt), el ARN de iniciación de la transcripción (ARNti), los ARN nucleolares pequeños (ARNsno), los ARN de interacción piwi (ARNpi) y el ARN ribosomal (ARNr) (ver Tabla I).

El ARNm se encarga de transportar la información genética que se usa en la síntesis de proteínas⁵. El miARN participa en la regulación postranscripcional de la expresión génica². El lncARN participa en distintos procesos biológicos interactuando con el ADN para modular la transcripción, modificaciones postraduccionales y estabilidad de la proteína^{2,5,6}. Los ARNcirc ejercen muchas funciones en varios procesos biológicos, como la regulación de la maduración del ARN, las modificaciones de histonas y la traducción de proteínas, etc.⁷. El ARNt es parte de la maquinaria que entrega aminoácidos al ribosoma para sintetizar proteínas durante la traducción^{2,8}. El ARNti se asocia con transcripciones altamente expresadas y sitios de unión a la ARN polimerasa II⁵; los ARNsno están a cargo de las modificaciones postranscripcionales de los ARNr^{2,5,8}; los ARNpi participan en el mantenimiento de la integridad de la línea germinal, la regulación epigenética, postranscripcional y el control traduccional^{2,5,6,8} y, por último, el ARNr sirve como andamio para los ribosomas y participa de la traducción del ARNm^{5,6,8}.

Dentro de los biomarcadores anteriormente mencionados, se ha visto que tanto el ARNm como el miARN, lncARN y ARNcirc tienen una perspectiva de aplicación potencial para lo que es el diagnóstico temprano, la evaluación del pronóstico, la actividad de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la AR. Por otro lado, los hallazgos sugieren que los niveles iniciales de ncARNs podrían ser un biomarcador clínicamente útil sobre la capacidad de respuesta triple a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Sin embargo, existen pocos estudios sobre la aplicación de ARNt, ARNti, ARNsno, ARNpi y ARNr como biomarcadores de la AR². En la Tabla I, se encuentra una descripción de cada ARN mencionado anteriormente.

En relación con los ARNcirc, se llevó a cabo una investiga-

Tabla I. Información sobre cada ARN como biomarcador para AR.

	Material donde se estudió	Características
ARNm	Sangre periférica, plasma, suero, PBMC, tejido sinovial y células T de pacientes con AR.	Marcador potencialmente específico de la enfermedad, aunque la falta de estudios de alta calidad reduce su credibilidad como biomarcador, además de que los tejidos y biofluidos en los cuales fue estudiado siguen siendo limitados.
miARN	Sangre periférica, plasma, suero, PBMC, tejido sinovial y exosomas de pacientes con AR.	Los patrones de expresión de miARN son, hasta cierto punto, no solo específicos de los fluidos/tejidos corporales, sino que también pueden ser específicos de la enfermedad. Para un análisis más profundo, se deben usar criterios de inclusión y exclusión al seleccionar participantes del estudio.
lncARN	Sangre periférica, plasma, suero, PBMC, tejido sinovial, líquido sinovial y células T de pacientes con AR.	Se limitaron al estudio individual de cada muestra, sin embargo, sugirieron que la expresión en la circulación podría no ser igual que en los tejidos. Es necesario hacer un análisis multinivel a futuro.
ARNcirc	Sangre periférica, el plasma, el suero y las PBMC de los pacientes con AR.	Los circRNA pueden funcionar como reguladores de la expresión génica al influir en la transcripción. El recambio de mRNA lleva a la traducción mediante una “esponja de proteínas”, y se logra la unión de RNA al microRNA contribuyendo con la estabilidad del mismo o la expresión de proteínas. Todos estos mecanismos permiten que los lncRNA y circRNA desempeñen un papel esencial en la expresión diferencial y la patogénesis de la AR
ARNt, ARNti, ARNsno, ARN-pi y ARNr	No se menciona.	Existen pocos estudios sobre la aplicación de tRNA, tsRNA, snoRNA, piRNA y rRNA como biomarcadores de la AR.

ción en donde se tomaron 55 pacientes con AR, 55 pacientes con osteoartritis (OA) y 55 controles para determinar la terapia dirigida y testear los perfiles de expresión^{9,10}. Se utilizó un ensayo de *microarrays* [micromatrices que permiten estudiar la expresión de muchos genes a la vez] para identificar un total de 170.340 ARNcirc, de los cuales 35.342 se expresaron diferencialmente [DECircRNA, por sus siglas en inglés] en células mononucleares de sangre periférica [PBMC, por sus siglas en inglés]¹, y 6.146 circRNA resultaron ser significativos en la AR en comparación con la OA.

Se realizó un diagrama de Venn y se encontraron 3.868 DECircRNA únicos que fueran relevantes para el proceso patológico de la AR. Se llevó a cabo un análisis bioinformático que incluyó la Ontología Genética, la vía de la *Enciclopedia de genes y genoma de Kioto* (KEGG) y el análisis de posibles redes circRNA-miRNA-mRNA, que permitió descubrir que estos DECircRNA podrían ser responsables de la fisiopatología de la AR porque regulan vías metabólicas, interacciones *ECM-receptor*, vías de señalización PI3K-Akt, AMPK, AMPc y Ras, el procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico, migración transendotelial de leucocitos y activación plaquetaria, entre otras. Todas estas vías están asociadas con la regulación de las respuestas inmunes, y estudios previos han revelado que tanto la desregulación inmune innata como la adaptativa están involucradas en la patogénesis de la AR¹.

Nuevos índices hematológicos y medida de actividad.

En el ámbito clínico habitual, los índices más utilizados para evaluar la actividad de la AR son la puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones [DAS28], el índice simplificado de actividad de la enfermedad [SDAI] y el índice clínico de actividad de la enfermedad [CDAI]^{11,12}, que son instrumentos multidimensionales que utilizan articulaciones sensibles e inflamadas, la evaluación global de la actividad de la enfermedad, la velocidad de eritrosedimentación [ESR] o la proteína C reactiva [CRP, por sus siglas en inglés]¹¹. Como estándar de oro, la puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones, medidas compuestas de proteína C reactiva [DAS-28-CRP, por sus siglas en inglés], resulta útil para la evaluación inicial del paciente¹³.

El hemograma es un índice clínico muy utilizado, de bajo costo y relativamente sensible que refleja la respuesta inflamatoria. En un estudio, se demostró que tanto los índices hematológicos como el cociente neutrófilo-linfocito [NLR, por sus siglas en inglés] o el cociente plaqueta-linfocito [PLR, por sus siglas en inglés] son más elevados en pacientes con AR y reflejan el estado de actividad de la enfermedad. Del mismo modo, los índices más recientes, como el de inmuno inflamación sistémica [IIS, por sus siglas en inglés] y el de neutrófilos-hemoglobina y linfocitos [NHL, por sus siglas en inglés] también se muestran elevados en estos pacientes.

El estudio antes mencionado incluyó 257 mujeres con AR mayores de 18 años (que recibían tratamiento regularmente) y 71 mujeres de la misma edad como controles.

Tabla II. Correlación entre los índices hematológicos y los índices de actividad de la enfermedad.

Índice de actividad de la enfermedad	Índices hematológicos								
	IIS		Puntuación NHL		NLR		PLR		
	r	p	R	p	r	p	r	p	
Índices compuestos	DAS28-ESR	0,159	0,011	0,133	0,033	0,111	0,075	0,030	0,637
	DAS28-CRP	0,196	0,002	0,183	0,003	0,172	0,006	0,027	0,666
	CDAI	0,173	0,006	0,171	0,006	0,158	0,011	0,012	0,644
	SDAI	0,144	0,021	0,194	0,002	0,179	0,004	0,031	0,618
Índices individuales	ESR	0,144	0,021	0,107	0,086	0,064	0,307	0,048	0,446
	CRP	0,299	<0,001	0,251	<0,001	0,224	<0,001	0,193	0,025
	TJC	0,059	0,344	0,048	0,440	0,044	0,485	0,043	0,493
	SJC	0,215	<0,001	0,230	<0,001	0,214	0,001	0,075	0,215
	Médico VAS	0,222	<0,001	0,228	<0,001	0,207	0,001	0,057	0,360
	VAS del paciente	0,430	0,038	0,424	0,047	0,448	0,059	0,005	0,939

► No hubo correlación con los títulos de anticuerpos anti-RF y anti-CCP por eso no se muestran. Se consideró estadísticamente significativo $p<0,05$. DAS28-ESR, puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones-velocidad-sedimentación globular; DAS28-CRP, puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones-proteína C reactiva; CDAI, índice clínico de actividad de la enfermedad; SDAI, índice simplificado de actividad de la enfermedad; ESR, velocidad de eritrosedimentación; CRP, proteína C reactiva; TJC, recuento de articulaciones sensibles; SJC, recuento de inflamaciones inflamadas; VAS, escala analógica visual.

Cálculo de nuevos índices hematológicos

Inmunoinflamación sistémica = plaquetas x neutrófilos / linfocitos

Neutrófilos-hemoglobina y linfocitos = neutrófilos / (hemoglobina x linfocitos)

Cociente neutrófilo-linfocito = neutrófilos / linfocitos

Cociente plaqueta-linfocito = plaquetas / linfocitos

Todos los nuevos índices hematológicos calculados fueron mayores en pacientes con AR en comparación con los controles ($p<0,05$), lo que se debe a que los pacientes con AR tenían un recuento de glóbulos blancos, plaquetas y neutrófilos más altos.

Posteriormente, se evaluaron las asociaciones entre los índices hematológicos y los parámetros de actividad de la enfermedad que se detallan en la Tabla II. IIS se asoció positivamente con ESR, CRP, recuento de articulaciones inflamadas

(SJC, por sus siglas en inglés), evaluación global del paciente (PGA, por sus siglas en inglés), evaluación global del médico (PhGA, por sus siglas en inglés), puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones-velocidad-sedimentación globular (DAS28-ESR, por sus siglas en inglés), DAS28-CRP, CDAI y SDAI; pero no, con el recuento de articulaciones sensibles (TJC). La puntuación de NHL se asoció con la mayoría de los parámetros de actividad, excepto con la ESR y el TJC. NLR se asoció con CRP, SJC, PhGA, DAS28-CRP, CDAI y SDAI. El PLR solo se asoció con la CRP. (Tabla II)

Posteriormente, se realizó la comparación de los índices hematológicos entre los subgrupos de actividad de la enfermedad (remisión, bajo y moderado a alto) basados en los indicadores compuestos (DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI y CDAI) que se encuentran en la Tabla III. El IIS, la puntuación de LNH y el NLR tendieron a aumentar gradualmente a medida que empeoraba la actividad de la enfermedad, según DAS28-ESR,

Tabla III. Comparación de los índices hematológicos entre los subgrupos de actividad de la enfermedad (remisión, bajo y moderado a alto) basados en los indicadores compuestos.

Índices hematológicos	Subgrupos de actividad de la enfermedad basados en índices compuestos			
	Remisión	Bajo	Moderado a alto	p valor
Das28-ESR				
IIS	391,2 [265,4-571,6]	543,5 [366,8-801,9]	606,5 [423,5-961,3]	<0,001
Puntuación NLH	0,143 [0,102-0,197]	0,188 [0,112-0,238]	0,192 [0,127-0,276]	0,004
NLR	1,771 [1,302-2,545]	2,186 [1,460-3,234]	2,305 [1,618-3,214]	0,021
PLR	124,6 [102,7-156,1]	146,7 [110,4-185,7]	148,4 [119,8-185,9]	0,021
Das28-CRP				
IIS	440,0 [324,6-733,7]	598,5 [371,7-750,2]	672,5 [423,3-1068,4]	0,001
Puntuación NLH	0,150 [0,102-0,225]	0,176 [0,119-0,230]	0,204 [0,131-0,284]	0,005
NLR	1,828 [1,314-2,696]	2,137 [1,485-2,901]	2,531 [1,699-3,322]	0,012
PLR	129,5 [103,1-162,5]	144,4 [116,9-183,6]	147,2 [118,7-193,2]	0,165
SDAI				
IIS	812,5 [505,8-1266,1]	507,6 [342,4-762,4]	757,2 [473,3-1171,3]	0,001
Puntuación NLH	0,228 [0,176-0,332]	0,164 [0,115-0,232]	0,232 [0,138-0,300]	0,003
NLR	2,720 [1,910-3,566]	2,001 [1,437-2,864]	2,768 [1,771-3,516]	0,007
PLR	148,1 [121,0-185,6]	137,8 [111,0-173,9]	149,2 [118,7-193,2]	0,293
CDAI				
IIS	433,5 [327,1-804,8]	506,0 [338,1-746,1]	759,5 [477,5-1174,0]	0,001
Puntuación NLH	0,160 [0,110-0,267]	0,162 [0,110-0,223]	0,232 [0,142-0,303]	0,002
NLR	1,944 [1,384-3,455]	1,954 [1,405-2,727]	2,775 [1,773-3,553]	0,003
PLR	131,4 [107,4-163,5]	137,3 [108,9-172,4]	149,9 [119,0-196,0]	0,314

DAS28-CRP y CDAI, lo que fue estadísticamente significativo, ya que, en otros estudios, se observó que NLR disminuye significativamente después de algún tratamiento, como rituximab, por lo cual tiene potencial para ser utilizado para monitorizar la actividad de la enfermedad. No fue así para el PLR entre los subgrupos de actividad de la enfermedad en DAS28-CRP, SDAI y CDAI ($p > 0.05$ para todos), pero sí, en DAS28-ESR. Por otro lado, no se halló ninguna tendencia al aumento gradual de los índices hematológicos entre los subgrupos de actividad basados en el SDAI. [Tabla III]

El índice de Youden (índice estadístico) arrojó que el IIS posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 42%, y para la puntuación del LNH, una sensibilidad del 78% y una especificidad del 49%, lo que indica que pueden ser índices estadísticamente aceptables para el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la AR en lugar de otros como el NLR, el PLR y los reactantes de fase aguda ESR y la CRP, que quedan excluidos con este índice. El IIS y el LNH fueron los que se asociaron con los parámetros individuales de actividad de la enfermedad, excepto el TJC o la ESR, y con todas las medidas

Tabla IV. Polimorfismos y variaciones en la respuesta clínica de los distintos medicamentos biológicos.

Gen	Polimorfismo	Resultados clínicos
Adalimumab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274	Significativamente asociado con la respuesta clínica
DHX32 (polipéptido 32 de caja DEAH)	rs12356233	
RGS12 (regulador de la señalización de la proteína G 12)	rs4690093	Nominalmente asociado significativamente con la respuesta
IL-6	rs1800795 [-174 G/C]	Significativamente asociado con una mejor respuesta
PTPN22 (receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22)	1858 C/T	Sin efecto sobre la eficacia
TNF (factor de necrosis tumoral)	rs1800629 (-308 G/A) -238A/G, -308A/G y -857C/T	-308 Genotipo G/G asociado con mejor efecto clínico que TNF-308 A/G TNF- α haplotipo de locus [-238G/-308G/-857C] se asoció con una menor respuesta TNFR2.
TNFR2 (receptor 2 del factor de necrosis tumoral)	676 T/G	Genotipo T/T asociado a una mejor respuesta clínica que TNFR2676 T/G
Infliximab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274 H131R	Sin efecto sobre la respuesta FCGR2A-RR se asoció a una mejor respuesta.
FCGR3A (fragmento Fc del receptor IIIa de inmunoglobulina G)	V158F	FCGR3A-FF se asoció con una mejor respuesta.
RGS12 (regulador de la señalización de la proteína G 12)	rs2857859	Nominalmente, asociado significativamente con la respuesta.
PTPN2 (receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22)	1858 C/T	Ningún efecto sobre la respuesta
MHC (complejo mayor de histocompatibilidad)	Polimorfismos en el MHC rs1800629 [-308 G/A] -308 G/A	TNF α 11; b4 asociados con respondedores TNF-308 G/G TNF-308 G/G asociado a una mejor respuesta que TNF -308 A/A or A/G
TNF (factor de necrosis tumoral)	-308 G/A, -238 G/A, 489 G/A, -857 C/Trs361525 [-238 G/A] -238 G/G, +489 A/A -308 G/A, -238 G/A	Ningún efecto sobre la respuesta TNF-238G/A se asoció con una peor respuesta. TNF -238 G/G se asoció con RA severa. Sin efecto sobre la respuesta a infliximab
TNFR1 (receptor 1 del factor de necrosis tumoral)	36 A/A, 676 T/G 36 A/G	TNFR1A 36 A/A se asoció con una mejor respuesta comparado con G/G y TNFR1B. 676 T/G no se asoció a un efecto en la respuesta. No hay efecto en la respuesta
TNFR2 (receptor 2 del factor de necrosis tumoral)	676 T/G	La combinación de 676 T/G (TNFR2) y -857 C/T (TNF- α) podría utilizarse como pronóstico de respuesta clínica a infliximab
Rituximab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274	El genotipo rs1801274-T/T está asociado con mejor respuesta clínica.
	rs396991	El genotipo del alelo rs396991-G está asociado con mejor respuesta a rituximab
FCGR3A (fragmento Fc del receptor IIIa de inmunoglobulina G)	- 158 V/F	El alelo V/V se asoció con una mejor respuesta que V/F o F/F El alelo 158 V se asoció de forma independiente con una mejor respuesta a rituximab. FCGR3A158 V/V y V/F se asociaron con una mejor respuesta que F/F. FCGR3A-158 V/F no se asoció con respuesta al rituximab, CDAl.
BAFF (factor activador de células B)	- 871 C/T	BAFF -871 C/C se asoció con una mejor respuesta que T/T
IL-6	rs1800795 [-174 G/C]	IL-6-174, genotipos GG/GC, se asoció con mejores respuestas que con -174 genotipos C/C
TGF β 1 (Factor de crecimiento transformante beta-1)	rs1800470, rs1800471	SNP se asociaron con una buena respuesta a rituximab
Tocilizumab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274	No asociado con respuesta a tocilizumab
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs396991	El genotipo rs396991-T/T está asociado con mejor respuesta EULAR al tocilizumab.
HLA-DRB1 (cadena beta 1 del antígeno leucocitario humano)	rs11052877, rs4910008, rs9594987, rs10108210, rs703297, rs703505, rs1560011, rs7055107	El epítipo compartido HLA-DRB1 no tenía asociación con respuesta a tocilizumab.
IL-6R (receptor de interleucina 6)	rs12083537, rs2228145, rs4329505, rs11265618	rs12083537-A/A y rs11265618-C/C fueron asociados con tasas más altas de baja actividad de la enfermedad.

compuestas, incluidas las DAS28, el SDAI y el CDAI. Además, la puntuación del IIS y del LNH tendía a aumentar a medida que aumentaba la actividad de la enfermedad basada en cada medida compuesta, excepto el SDAI, lo que indica que dos índices hematológicos podrían ser marcadores inflamatorios útiles para la evaluación de la actividad en la AR.

Cabe destacar que, a diferencia de otros estudios, el PLR no fue un marcador inflamatorio en este trabajo, ya que la fracción de linfocitos fue significativamente inferior en los pacientes con AR en comparación con los controles, y no se observó una diferencia en el recuento absoluto de linfocitos (que es parte crucial en el análisis del PLR, además, se tuvo en cuenta otros estudios en los que el recuento de plaquetas no difería entre ambos grupos).

Farmacogenómica de anticuerpos monoclonales para el tratamiento

La medicina de precisión se define como el diagnóstico y tratamiento adaptado al paciente en función de su genotipo, biomarcadores, fenotipo o características psicosociales, con el fin de minimizar los eventos adversos innecesarios y mejorar los resultados clínicos. Para superar las limitaciones del tratamiento de la AR, se está experimentando un cambio de paradigma hacia un enfoque personalizado, que previene o trata las enfermedades considerando las características individuales de cada paciente. De esta manera, se busca reducir los efectos secundarios y las prescripciones ineficientes para proporcionar diagnósticos y tratamientos más seguros. En este sentido, la farmacogenómica es una aplicación científica emergente que permite ajustar la selección y dosis de fármacos teniendo en cuenta los polimorfismos genéticos de un paciente. Es un aspecto de la genómica clínica cuya implementación temprana y amplia tiene un alto impacto en el tratamiento de cada uno de los pacientes.

Dentro de los tratamientos disponibles a largo plazo para la AR, se encuentran los FAME sintéticos (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalazina) y, en caso de que con estos no se logre obtener el efecto terapéutico suficiente, se pueden emplear los FAME biológicos (inhibidores del TNF- α , modulación de células B y bloqueo de la interleucina (IL-6R) o FAME dirigidos, inhibidores de la quinasa Janus (JAK). La mayoría de los FAME biológicos exhiben una eficacia mejorada cuando se combinan con otros FAME sintéticos convencionales. Estos medicamentos utilizados para coordinar la progresión de la enfermedad mediante acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras son clave para el tratamiento de la AR, ya que están diseñados para atacar moléculas, células y vías inflamatorias que causan daño tisular en estos pacientes.

Es importante el rol que cumple la farmacogenómica en la administración de estos tratamientos, ya que la respuesta a los mismos varía según las diferencias genéticas de cada paciente. Las variaciones encontradas en la respuesta clínica de los medicamentos biológicos analizados en el trabajo se encuentran mencionadas en la Tabla IV.

El fármaco adalimumab (ADA) es un anticuerpo mono-

clonal recombinante humano, totalmente estructural y funcionalmente indistinguible de la IgG1 humana natural, que se une específicamente al TNF- α y bloquea las interacciones con los receptores de TNF de la superficie celular p55 y p75.³⁸ Muchos ensayos clínicos indican la eficacia y seguridad de ADA para la AR.

El fármaco infliximab (IFX) es el primer anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano); diseñado para bloquear y neutralizar el TNF- α . El IFX, reduce los niveles séricos de mediadores inflamatorios y factores de crecimiento endotelial vascular, así como la inhibición del TNF- α . También reduce la expresión de quimiocinas en los tejidos sinoviales y disminuye la migración de linfocitos a las articulaciones en pacientes con AR.

El fármaco rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico con afinidad específica por CD20, que se expresa en la mayoría de las células B malignas. Está aprobado para tratar neoplasias malignas de células B sanguíneas y enfermedades no mediadas por células B no hematológicas, como la AR. Los mecanismos de acción del rituximab solo se conocen parcialmente, pero se sabe que se une a CD20 a través de un fragmento cristallizable (Fc) y se reorganiza en balsas lipídicas.

El fármaco tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como antagonista de los receptores de IL-6 (IL-6R). Los posibles efectos inmunológicos de TCZ incluyen: inducción y expansión de células B reguladoras, disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias y genes de quimiocinas y aumento de la expresión de genes curativos en el líquido sinovial. El TCZ se puede utilizar como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FARME o inhibidores del TNF- α .¹⁴ [Tabla IV]

Discusión

Los avances en la tecnología de secuenciación y la comprensión de la fisiopatología de la artritis reumatoide (AR) han permitido considerar a los ncARNs como biomarcadores prometedores para la enfermedad de AR.² Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios clínicos, con cohortes más amplias, para confirmar la asociación de estos biomarcadores con la AR, especialmente en relación con la expresión de los circRNA en diferentes tipos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)¹, así como en la clarificación de las funciones específicas de los DEcircRNA en la AR.

Por otro lado, los índices hematológicos han demostrado ser buenos marcadores de la actividad de la enfermedad, son fáciles de medir y siempre están disponibles en pacientes con inflamación sistémica. En particular, los nuevos índices hematológicos, como el índice de inmunoinflamación sistémica (IIS) y la proporción neutrófilos-hemoglobina-linfocitos (LNH), reflejan con precisión la actividad de la enfermedad y desempeñan un papel complementario en el diagnóstico. Sin embargo, es necesario confirmar la especificidad de estos índices, ya que su presencia también se correlaciona con otras enfermedades inflamatorias.¹¹

En cuanto a la farmacogenómica, la información sobre los polimorfismos genéticos ha permitido ajustar la seguridad y eficacia de los tratamientos según las características genéticas de cada paciente, lo que abre el camino hacia una medicina de precisión. Es esencial continuar prestando atención a los avances en este campo para aprovechar todo su potencial en la personalización de terapias.

Finalmente, los estudios sobre los mecanismos moleculares implicados en la respuesta a los anticuerpos monoclonales, entre los FAME biológicos utilizados para tratar la AR, han revelado la compleja base genética de esta respuesta. Esto contribuye a un mejor entendimiento de las terapias biológicas.

Como conclusiones de este estudio, se considera que, en el futuro, se requerirá validar clínicamente las estrategias analizadas y desarrollar nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos basados en ciencias ómicas y biotecnología. La meta es identificar biomarcadores no invasivos, de bajo costo, efectivos y clínicamente útiles que mejoren el diagnóstico, permitan una terapia personalizada y optimicen el pronóstico en artritis reumatoide².

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristóforo por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotecnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas

- Li X, Wang B, Jun Z, et al. Profiling of differentially expressed circRNAs and functional prediction in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Med*. 2023;55(1):175-189. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2156596>
- Jiang Y, Zhong S, He S, Weng J, Liu L, Ye Y, et al. Biomarkers (mRNAs and non-coding RNAs) for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1087925. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1087925>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 6). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279>
- Computational Medicine Center - Thomas Jefferson University. DNA and RNA [Internet]. Philadelphia (PA): Thomas Jefferson University; [cited 2025 Jun 13]. Disponible desde: <https://cm.jefferson.edu/learn/dna-and-rna/#ref>
- Trovero MF, Geisinger A. Long non-coding RNAs and their involvement in testicular pathologies. *An Fac Med (Urug)*. 2019;6(1):12-47. Disponible desde: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v6n1/2301-1254-afm-6-01-12.pdf>
- Meraz Ríos M, Rochin Hernández L. Los RNAs circulares: todo un nuevo mundo [Internet]. *Av Perspect*. 2013;9. Disponible desde: <https://avanceperspectiva.cinvestav.mx/los-rnas-circulares-todo-un-nuevo-mundo/>
- Sarais F, Perdomo-Sabogal A, Wimmers K, Ponsuksili S. tiRNAs: insights into their biogenesis, functions, and future applications in livestock research. *Noncoding RNA*. 2022;8(3):37. <https://doi.org/10.3390/ncrna8030037>
- Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J*. 2019;38(16). <https://doi.org/10.15252/emboj.2018100836>
- Holdt LM, Kohlmaier A, Teupser D. Molecular roles and function of circular RNAs in eukaryotic cells. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(6):1071-1098. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2688-5>
- Choe JY, Lee CU, Kim SK. Association between novel hematological indices and measures of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):117. <https://doi.org/10.3390/medicina59010117>
- Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-155. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.013>
- Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of clinical disease activity index (CDAI) and simplified disease activity index (SDAI) appear to be better than the gold standard disease assessment score (DAS28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(11):1933-1939. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13439>
- Lim SH, Kim K, Choi CI. Pharmacogenomics of monoclonal antibodies for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2022;12(8):1265. <https://doi.org/10.3390/jpm12081265>

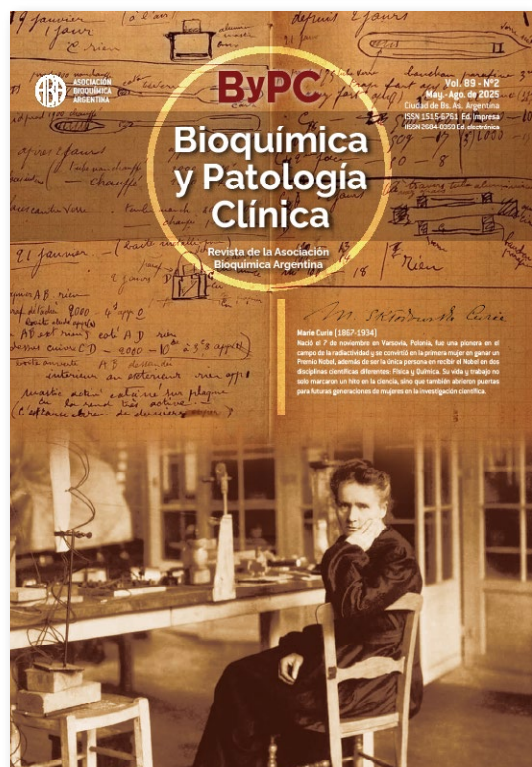
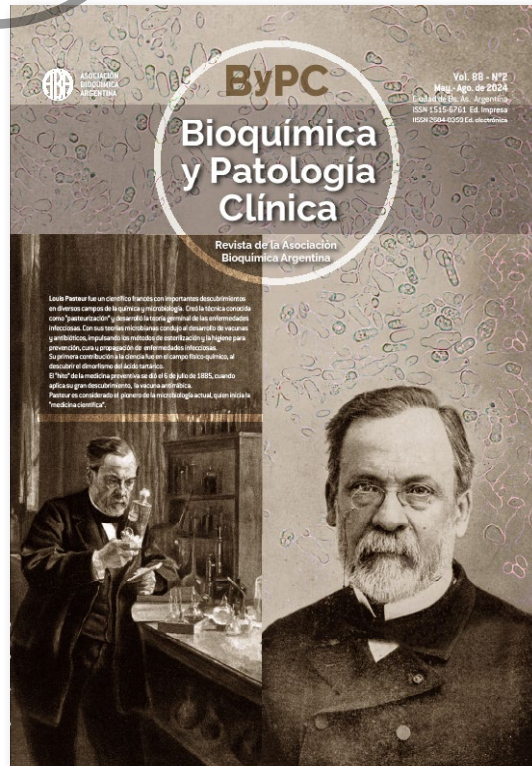
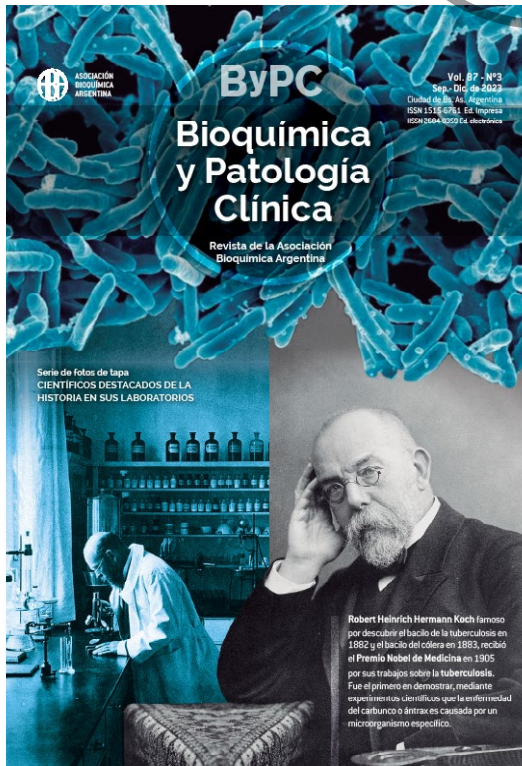


Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría 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.

ByPC

Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación
Bioquímica Argentina



ASOCIACION
BIOQUIMICA
ARGENTINA

