

REVISTA **bio**review®

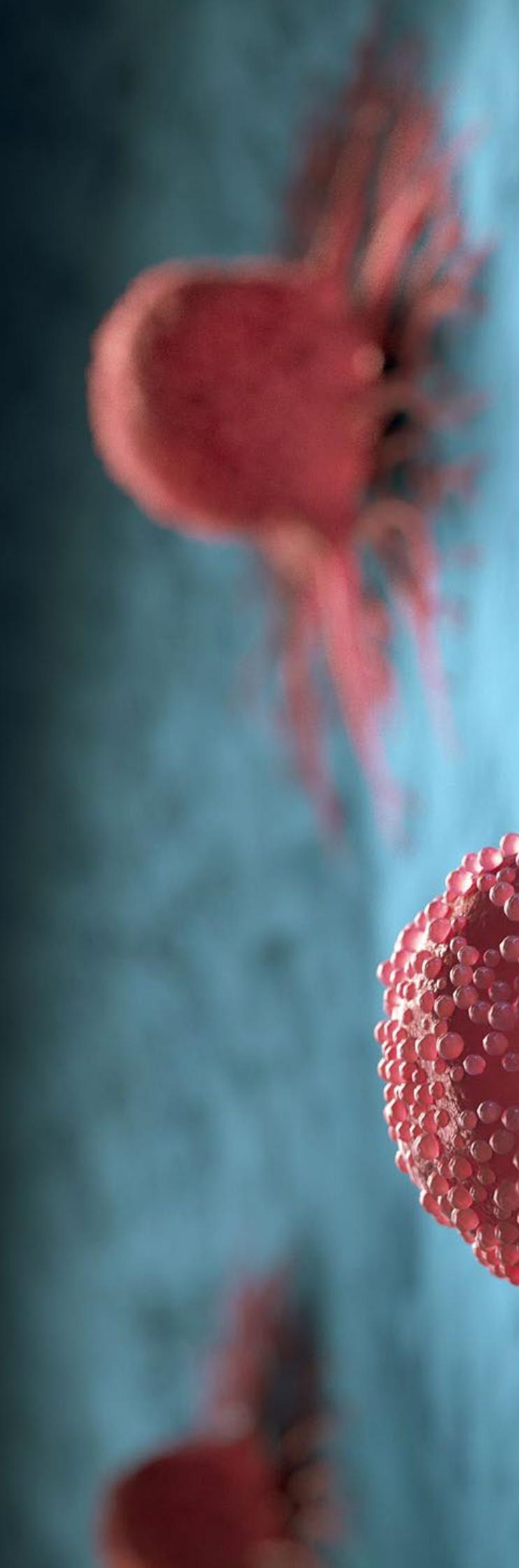
Laboratorio Clínico y Bioquímica Molecular

ICMT como potencial
biomarcador en el cáncer

Pág. 06

Descripción de un caso de encefalitis
neonatal por VHH-6

Pág. 34



Staff

Editorial RW S. A.

A. Gonzalez 1351, Guaymallén. Mendoza Argentina. CP: 5525

Tel. : +54 261 491 3211 - Skype: revista.bioreview

Director General de Medios

Dr. Sergio A. Sainz

ssainz@rwgroup.com.ar

Directora de Contenidos

Dra. Griselda Basile

gbasile@rwgroup.com.ar

Agente Comercial de Cuentas

María Florencia Manino Roby

comercial@rwgroup.com.ar

Social Media Manager

Cyntia Perez

info@rwgroup.com.ar

Directora de Arte y Desarrollo Digital

Lucía Zandanel Terán

arte@rwgroup.com.ar

Sitios Web

www.revistabioreview.com - www.cubranews.com.ar - www.rwgroup.com.ar

Agradecimientos

Alonso Diez C.

Boletín de Pediatría - Sociedad de Pediatría Asturias,
Cantabria y Castilla y León

Cámara Argentina de Laboratorios de Análisis Clínicos

Laboratorio de Infectología

Manterola, Carlos

Zalazar, Evelyn Arel

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Rosario

Revista Habanera de Ciencias Médicas

Sáinz, Yasnay Jorge

Registro de la Propiedad Intelectual N°: En trámite - Revista Bioreview® es propiedad intelectual de RW S. A. - A. González 1351, Guaymallén. Mendoza Argentina. Tel.: +54 261 4313686 - Cel.: +54 261 3345353 - La marca Revista Bioreview® es propiedad de RW S. A. Revista Bioreview® en formato impreso es una publicación mensual de suscripción paga. Las ideas u opiniones expresadas en las notas son responsabilidad de sus autores y no representan el pensamiento de RW S.A. y las firmas anunciantes, quienes deslindan cualquier responsabilidad en ese sentido. Se prohíbe la reproducción total o parcial del material incluido en esta revista por cualquier medio conocido o por conocerse. El uso del contenido de esta revista queda bajo exclusiva responsabilidad del usuario. Impreso en Artes Gráficas BUSCHI S.A. Ferré 2250, 1437 Buenos Aires, Capital Federal, Argentina.



Bioquímico Sergio Sainz

Director General de Medios
ssainz@rwgroup.com.ar



Bioquímica Griselda Basile

Directora de Contenidos
gbasile@rwgroup.com.ar



María Florencia Manino Roby

Agente Comercial de Cuentas
comercial@rwgroup.com.ar



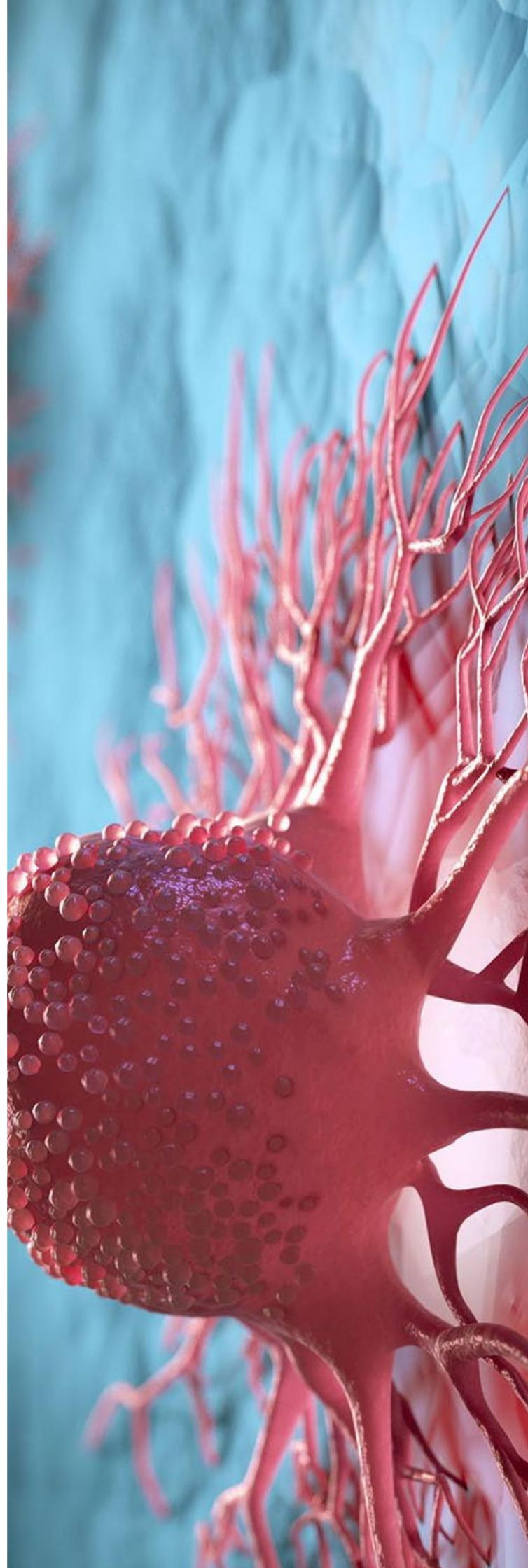
Cynthia Perez

Social Media Manager
info@rwgroup.com.ar



DI Lucía Zandanel Terán

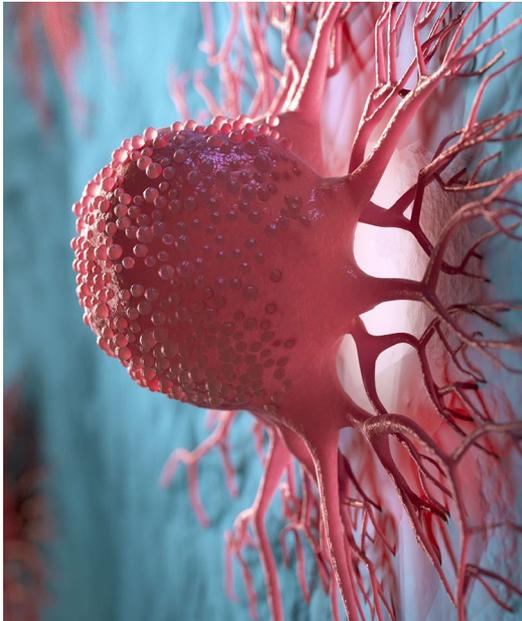
Directora de Arte y Desarrollo Digital
arte@rwgroup.com.ar



Sumario

Diagnóstico Clínico Aplicado

06



ICMT como potencial biomarcador en el cáncer

ICMT cataliza el último paso de un proceso de modificación postraducciona que afecta residuos de cisteína C-terminal en ciertas proteínas. En los últimos años, varios estudios demostraron que puede desempeñar un papel en la carcinogénesis. Con el fin de profundizar la caracterización del rol patológico de esta enzima, utilizamos herramientas bioinformáticas para analizar su expresión en bases de datos de pacientes y posibles correlaciones con la evolución clínica. La expresión de ICMT se encuentra extendida en casi... [Página 06](#)

Actualidad

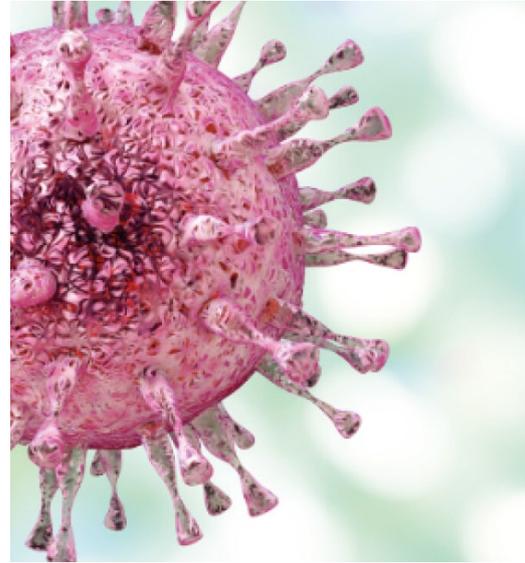
59

Entrevista a la Dra. María Salinas

La Dra. María Salinas es la primera vez que estará participando en CALILAB en conferencias y simposios que abordarán el tema de la "Gestión de la demanda de pruebas..." [Página 59](#)

Diagnóstico Clínico Aplicado

34



Descripción de un caso de encefalitis neonatal por VHH-6

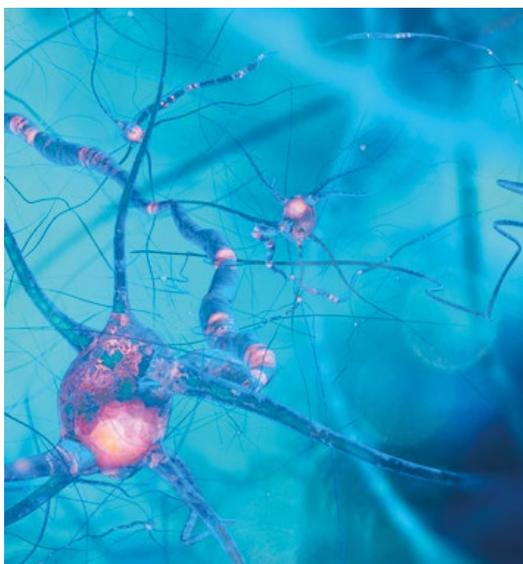
El virus herpes humano 6 es un virus ubicuo al cual la mayor parte de la población es inmune a partir de los tres años de edad. Las infecciones en neonatos son poco frecuentes, ya que la mujer embarazada inmune transmite anticuerpos al feto. Las manifestaciones de la infección son variadas, desde roseola hasta hepatitis, meningitis o encefalitis. Comunicamos un caso documentado de encefalitis neonatal por virus herpes humano 6 en una recién nacida sana de 12 días de vida. [Página 34](#)

Actualidad

59

CALAB difunde los resultados de la 2° Encuesta de Valores de Determinaciones

La Cámara de Laboratorios de Análisis Bioquímicos (CALAB) pone a disposición de los socios los resultados de la segunda edición Encuesta sobre Valores de Determinaciones. Como el año pasado, el objetivo de este proyecto fue relevar los valores que las obras sociales, prepagas, etc., pagan por un grupo de determinaciones específicas. [Página 59](#)



Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son cada vez más reconocidas como principales causas de muerte y discapacidad en el mundo.¹ En este contexto, resulta de vital importancia la caracterización de la fisiopatología molecular de estas enfermedades, con el propósito subsiguiente de identificar biomarcadores y dianas terapéuticas potenciales.² En particular, el estudio de la asociación entre enfermedades neurodegenerativas y el metabolismo del folato representa un tema que se investiga con intensidad. El metabolismo del folato es de gran significación para múltiples procesos fisiológicos a nivel celular. Entre estos se incluyen la síntesis de ácidos nucleicos por medio de la biosíntesis de purinas y timidina, la homeostasis de aminoácidos... *Página 40*

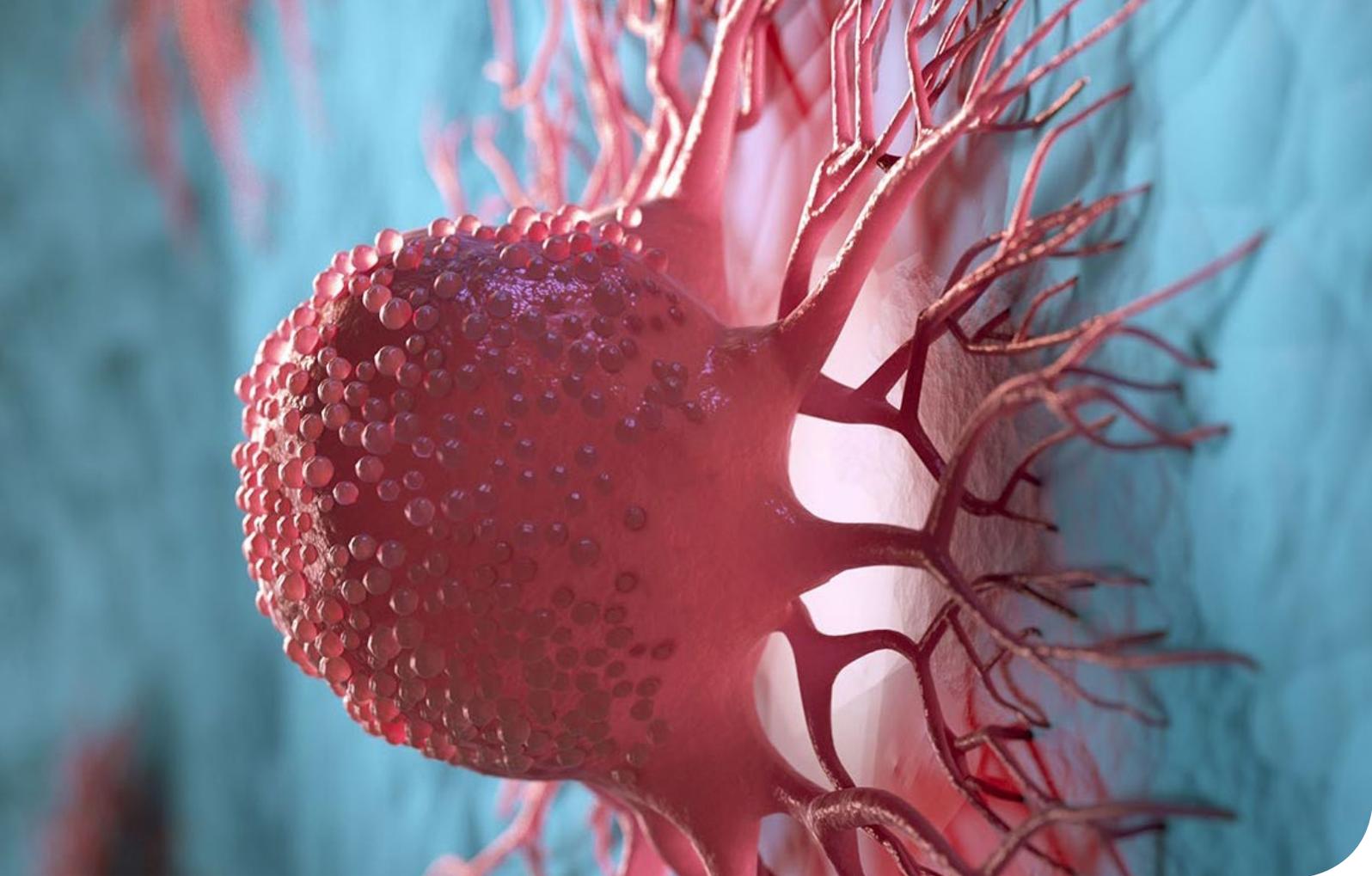


Validez de una prueba diagnóstica: Parámetros utilizados en el estudio de un test

Las decisiones clínicas se basan en la información obtenida de los enfermos mediante procedimientos diagnósticos, llámese historia clínica, examen físico, análisis de laboratorio, pruebas de imagen, etc, así mismo, la epidemiología estudia la frecuencia de la enfermedad, sin embargo, todas sus medidas son realmente de la frecuencia de diagnósticos de enfermedad, de ahí la importancia de conocer tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos la auténtica correspondencia entre los resultados de las pruebas empleadas en el diagnóstico y la realidad patológica. Este post tiene como objetivos: ofrecer las definiciones y formas de cálculo de los distintos indicadores relacionados con las pruebas diagnósticas... *Página 52*

Formación con modalidad Online y Presencial en todo el mundo. *Página 56*

Nuestros Patrocinantes siempre presentes. *Página 64*



ICMT como potencial biomarcador en el cáncer

Evelyn Arel Zalazar^{1*}, Nabila Cocordano^{1*}, Sabrina Valente¹, Javier Girardini¹, Carla Borini Etichetti².

*Autoría compartida

¹ Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (CONICET – UNR). Rosario; Argentina.

² Instituto de Fisiología Experimental de Rosario (CONICET – UNR). Rosario; Argentina.

Correspondencia: Carla Borini Etichetti—borinietichetti@idicer-conicet.gob.ar

Conflicto de Intereses: no presenta

Cita sugerida: Zalazar, E. A. Cocordano, N. Valente, S. Girardini, J. Borini Etichetti, C. ICMT como potencial biomarcador en el cáncer. *Rev Fac Cs Méd UNR*. 2 (1): pp. 15 a 28. (2022)

Resumen

ICMT cataliza el último paso de un proceso de modificación postraduccional que afecta residuos de cisteína C-terminal en ciertas proteínas. En los últimos años, varios estudios demostraron que puede desempeñar un

papel en la carcinogénesis. Con el fin de profundizar la caracterización del rol patológico de esta enzima, utilizamos herramientas bioinformáticas para analizar su expresión en bases de datos de pacientes y posibles correlaciones con la evolución clínica. La expresión de ICMT se encuentra extendida en casi todos los tejidos del orga-

nismo y está incrementada en la mayoría de los tumores respecto a los correspondientes tejidos sanos. A su vez, la sobreexpresión de ICMT se correlaciona con una menor supervivencia general de los pacientes en un gran número de tumores. A partir de datos de alteración genética de ICMT, observamos que la proporción de pacientes con cambios en el número de copias, fusiones o mutaciones en el mismo es muy baja. Estas observaciones indican que sus efectos protumorales pueden asociarse a cambios en su nivel de expresión. En conjunto, este estudio aporta evidencias que subrayan el valor pronóstico y el papel oncogénico de ICMT en múltiples tipos tumorales.

Palabras clave: ICMT. Carboximetilación. Proteínas CAAX. Cáncer.

Abstract: ICMT as a potential biomarker in cancer

ICMT encodes the third of three enzymes that posttranslationally modify C-terminal cysteine residues in certain proteins. In the last few years, several studies have shown that it may play a role in carcinogenesis. In order to deepen the characterization of the pathological role of this enzyme, we used bioinformatic tools to analyze its expression in patient databases and possible correlations with clinical evolution. ICMT expression is widespread in almost all tissues of the body and it is increased in most tumors with regard to the corresponding healthy tissues.

Furthermore, ICMT overexpression correlates with decreased overall patient survival in a large number of tumor types. From ICMT genetic alteration data, we observed that the proportion of patients with ICMT copy number variations, fusions or mutations is very low. This indicates that its protumoral effects may be associated with changes in its expression level. Altogether, this study provides evidence that underscores the prognostic value and oncogenic role of ICMT in multiple tumor types.

Keywords: ICMT. Carboxymethylation. CAAX proteins. Cancer.

Introducción

El cáncer es una patología compleja y una de las principales causas de muerte a nivel mundial (1). Se origina como consecuencia de perturbaciones en los mecanismos que controlan el comportamiento autónomo de las células y su respuesta al entorno y a la fisiología del organismo. Su complejidad radica en la multifactorialidad de los fenómenos moleculares asociados a su etiología y progresión, a través de los cuales se afecta profundamente el comportamiento celular. Es así que, como resultado de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, se perturban procesos tales como el ciclo celular, la reparación del ADN, la proliferación, la dife-

renciación y la muerte celular. Estas alteraciones tienen como consecuencia una serie de fenómenos característicos de los tumores, entre los que se encuentran la autosuficiencia en las señales de crecimiento y proliferación, la insensibilidad a las señales antiproliferativas, la evasión a la apoptosis, la inducción de angiogénesis y la invasión (Figura 1).

La conjunción de estas perturbaciones deriva en un elevado potencial replicativo que favorece la expansión del tumor, y en la posibilidad de adquirir fenotipos más agresivos y desarrollar metástasis, lo que conlleva a la muerte del individuo en aproximadamente el 90% de los casos (2,3).

Modificación de proteínas por prenilación

La vía de procesamiento postraduccional, conocida como prenilación, comprende tres etapas y suele darse en proteínas con un motivo CAAX (C = cisteína, A = aminoácido alifático, X = cualquier aminoácido), aunque proteínas conteniendo otros motivos como CXC pueden también ser modificadas (4). Inicialmente, se adiciona un grupo isoprenoide, farnesilo (15 carbonos) o geranylgeranilo (20 carbonos), al residuo de cisteína del motivo CAAX, por acción de las enzimas Farnesil Transferasa (FTasa) o Geranylgeranil Transferasa 1 (GGTasa I), respectivamente. Luego, el tri péptido AAX es eliminado por una proteasa específica conocida como Endoproteasa Convertidora de Ras 1 (RCE1), en la membrana del retículo endoplasmático. Por último, se produce la metilación del extremo carboxilo libre de la cisteína, catalizado por la proteína Isoprenil-Cistein-Carboxi-Metiltransferasa (ICMT), también en la membrana del retículo endoplasmático. En esta reacción, se consume S-adenosilmetionina (AdoMet), la cual participa como dadora del grupo metilo, y se genera S-adenosilhomocisteína (AdoHcy) como producto (Figura 2).

Esta modificación provee a las proteínas de un extremo C-terminal hidrofóbico, que aumenta su capacidad de interactuar con las membranas celulares y determina su localización específica dentro de la misma. Sumado a esto, también puede afectar la interacción con otras proteínas o modificar su estabilidad (4).

ICMT y sus proteínas sustrato

ICMT es una proteína integral de membrana localizada en el retículo endoplasmático y su actividad catalítica requiere la asociación al mismo (5,6); atraviesa la membrana ocho veces, con sus extremos N-terminal y C-terminal dis-



LÍDER MUNDIAL EN SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA LABORATORIOS POR MÁS DE 40 AÑOS!



RiOs-DI Clinical



Milli-Q® CLX



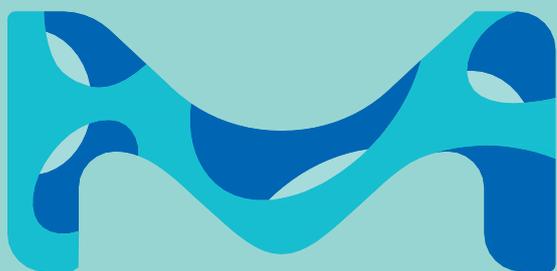
AFS®Essential

¡contáctenos!



MERCK

**¡EL REACTIVO MÁS IMPORTANTE
DE SU LABORATORIO!**



**Conozca la Nueva
E.R.A.™!**

MERCK

Figura 1. Capacidades adquiridas por las células tumorales. La mayoría de los tumores sólidos, a través de diferentes estrategias, adquieren un conjunto de capacidades funcionales durante su desarrollo.

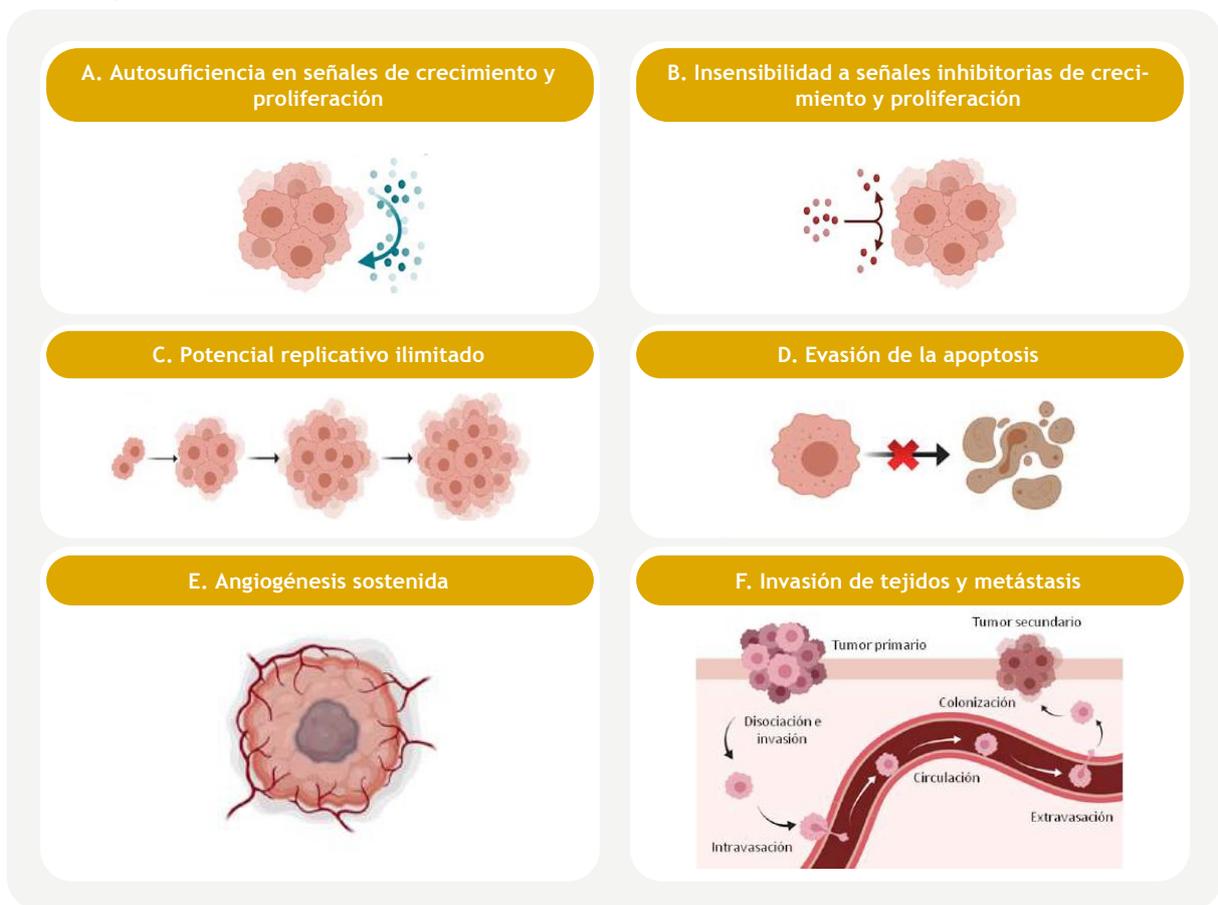
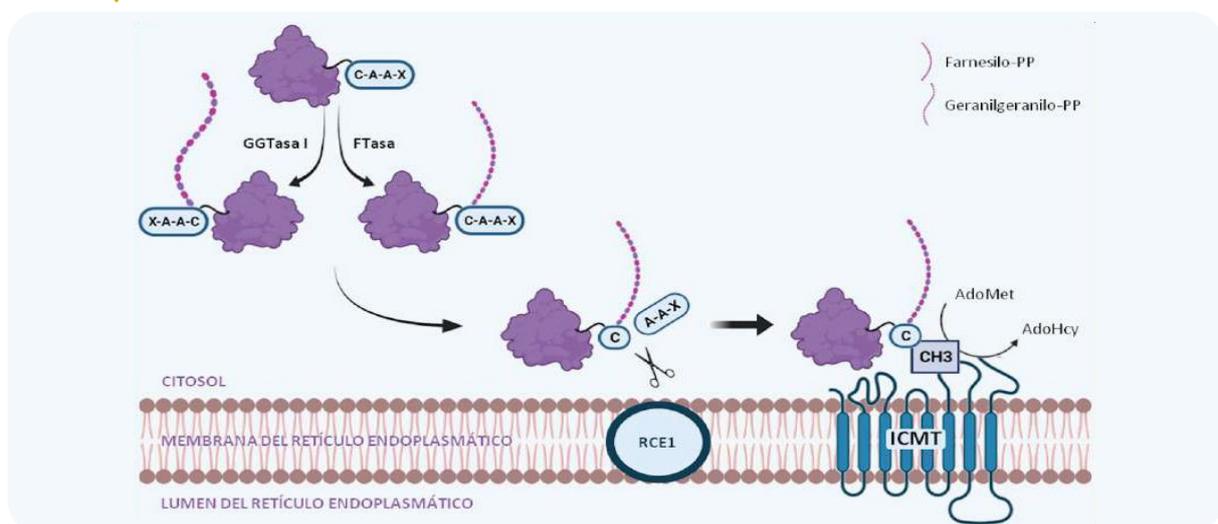


Figura 2. Esquema de la vía de prenilación de proteínas CAAX. Las enzimas citosólicas FTasa y GGTasa I agregan un isoprenoide farnesilo o geranilgeranilo, respectivamente, al residuo de cisteína del motivo CAAX de la proteína sustrato. Las modificaciones post-prenilación se producen en la superficie citosólica del retículo endoplasmático por acción de RCE1 e ICMT, ambas proteínas intrínsecas de la membrana de dicha organela. Las proteínas preniladas, completamente procesadas, se transportan luego a diferentes localizaciones subcelulares. FTasa, Farnesil Transferasa; GGTasa I, Geranilgeranil Transferasa 1; RCE1, Endoproteasa Convertidora de Ras 1; ICMT, Isoprenil-Cistein-Carboxi-Metiltransferasa; AdoMet, S-adenosilmetionina; AdoHcy, S-adenosilhomocisteína.





Bernardo Lew
Importador de Soluciones para Laboratorios



Snibe
Diagnostic

Biossays 240 Plus



**240 test
fotom./hora
+ 200 de ISE**



Ahorrá costos mejorando el rendimiento.

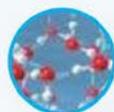
Biossays 240 Plus

Autoanalizador de Química Clínica
con ISE.

**DISEÑO COMPACTO Y ÚNICO
QUE INCORPORA ISE.**

- 240 test fotométricos por hora + 200 test/hora de ISE.
- Mínimo volumen de muestra (2.0µl a 35µl) y reacción (100µl).
- Cubetas de plástico óptico de mayor resistencia y durabilidad.
- Carga continua y acceso aleatorio para muestras y reactivos.
- Sistema abierto de reactivos, permite adaptaciones para técnicas colorimétricas, cinéticas y turbidimétricas.
- Gran capacidad on board para su tamaño, 90 posiciones para muestras y 90 para reactivos.
- Sistema de refrigeración de 24hs con interruptor aparte.

Mejora el rendimiento de los reactivos, ahorra costos por prueba y tiempos de procesamiento.



Módulo ISE:

• Na • K • Cl • Ca • pH.

- Posiciones ilimitadas para emergencias.
- Lavado y chequeo automático de cubetas.
- Monitoreo en tiempo real de reactivos.
- Conectable a LIS.



✉ ventas@bernardolew.com.ar
☎ +54 9 291 575 8350
www.bernardolew.com.ar

ESTAMOS EN
EL ADN DE SU
LABORATORIO



Mini centrífuga para PRP/PRF Boeco S-6



- Capacidad **6 tubos** de 15mL.
- Rotor de **ángulo fijo**.
- Incluye **3 juegos** de adaptadores.
- **Pantalla LCD** que indica tiempo y velocidad.
- **Velocidad ajustable** desde 300 RPM a 5000 RPM.
- Garantía por **1 año**.



FACEBOOK → NORCES
 INSTAGRAM → NORCES_LABORATORIO
 WWW.NORCES.COM

puestos hacia el citosol (Figura 3) (7). El sitio activo de la enzima abarca tanto regiones citosólicas como expuestas a la membrana, lo cual sugiere distintas rutas de entrada para el dador de metilo citosólico, AdoMet, y los sustratos prenilados asociados con la membrana del retículo endoplasmático (8).

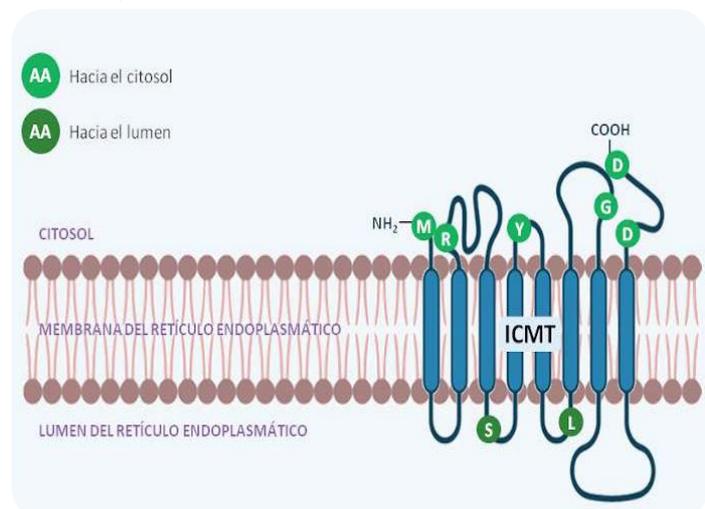
ICMT es esencial durante el desarrollo embrionario, ya que su deficiencia en ratones da como resultado la muerte de los embriones entre los días E10.5 y E12.5 (E: embryonic day) (9). A su vez, es requerida para las primeras etapas del desarrollo del hígado dado que los embriones deficientes en ICMT mueren de anemia causada por defectos en el desarrollo hepático (10).

Los sustratos de ICMT se distribuyen entre diferentes familias, lo que complica la racionalización de sus efectos patológicos. Además de miembros de las subfamilias de RAS y RHO GTPasas, se han identificado más de 200 proteínas CAAX basándose en un análisis estructural (11,12). Muchos polipéptidos que terminan en CXC, incluyendo miembros de la familia RAB doblemente geranilgeranilados, también se modifican por esta vía. Algunos de los sustratos de ICMT reportados, que se enuncian en la Tabla 1 (13), están involucrados en diferentes procesos celulares; dentro de los que podemos mencionar, la organización del citoesqueleto de actina, la adhesión, la migración, la división celular, la proliferación y la diferenciación (14,15).

Sustratos de ICMT en el cáncer

La identificación de miembros de la familia de RAS y de la familia de las RHO GTPasas como sustratos de ICMT (16) reforzó la idea de que la prenilación de proteínas puede desempeñar un rol en el cáncer (17,18). De acuerdo con esta hipótesis, la ablación ge-

Figura 3. Esquema de la ubicación en la membrana del retículo endoplasmático de ICMT humana. Los círculos verde claro indican los aminoácidos (AA) asignados al citosol mientras que los verde oscuro aquellos asignados a la luz del retículo endoplasmático (7,8).





Bernardo Lew
 Importador de Soluciones para Laboratorios



NUEVA GENERACIÓN

Maglumi™ X8

Autoanalizador de inmunoensayos por quimioluminiscencia.

**+ RÁPIDO, + CONFIABLE,
 + CAPACIDAD.**

NUEVA TECNOLOGÍA Y NUEVO SOFTWARE

- **600 test/hora.**
- **42 posiciones de reactivos y 300 muestras** on-board de carga continua.
- Sistema de transporte de muestras y muestreo de alta velocidad con un canal específico para STAT.
- **Tips desechables** que evitan la contaminación cruzada. Trabaja con **cubetas individuales** lo que se traduce en ahorro de tiempo y costos.
- Gestión de consumibles, alerta visual intuitiva y recordatorio inteligente.
- Tecnología de mezclado sin contacto. Sistema de lavado inteligente de 4 pasos que garantiza una excelente separación.

Excelente rendimiento y gran capacidad. Realiza hasta 2800 tests en forma autónoma.

Mejora la experiencia de usuario y hace que sea muy fácil de operar.

Resultados más exactos y confiables.

UTILIZA EL MISMO KIT DE REACTIVOS QUE LOS MAGLUMI ANTERIORES!

Incluyen los controles y calibradores lo que permite abaratar el costo por prueba.



✉ ventas@bernardolew.com.ar
 ☎ +54 9 291 575 8350
www.bernardolew.com.ar

ESTAMOS EN
 EL **ADN DE SU**
LABORATORIO



tau kit

Test del Aire Espirado TAU KIT

VENTAJAS PARA EL PACIENTE:

NO INVASIVO
SEGURO Utiliza un Isótopo Estable

VENTAJAS PARA EL MÉDICO

SIMPLE
CONFIABLE
APROBADO en adultos y niños mayores a 5 años
APTO para embarazadas
Determina el estado de colonización de la bacteria



LABORATORIOS BACON

TEL. +54 11 4709 0171
CEL. +54 11 2288 420

WWW.BACON.COM.AR
VENTAS@BACON.COM.AR

 Laboratorios Bac
  @laboratoriosbac
  Laboratorios Bacon

nética de ICMT redujo la transformación inducida por KRAS de fibroblastos embrionarios de ratón in vitro (19). La supresión tejido-específica de este gen en ratones que expresan KRAS mutante en células mieloides y neumocitos, atenuó el síndrome mieloproliferativo y redujo las áreas de lesiones neoplásicas en los pulmones (20). De la misma manera, en líneas celulares de cáncer de mama que albergan RAS mutante, la ablación redujo la formación de tumores en un modelo de xenotransplante (21). Asimismo, se observó una reducción de la migración y la invasión en las células de fibrosarcoma HT-1080 tras la inhibición de ICMT (22), que se asoció con la función deficiente de RAB4A. A su vez, la sobreexpresión de ICMT favoreció el desarrollo de tumores in vivo y se asoció a la progresión de la patología en pacientes con cáncer de mama y pulmón (23).

Por otro lado, diversos estudios demuestran que la alteración de la función de RHOA, RAC1 y CDC42 puede favorecer procesos asociados con la metástasis (24). Por lo tanto, es posible hipotetizar que el efecto de ICMT sobre dichas RHO GTPasas podría afectar la progresión tumoral. En uno de los estudios que apoya esta hipótesis se observó que la inhibición o el silenciamiento de ICMT redujeron la migración en la línea celular MDA-MB-231, cuyo efecto se asoció a una disminución de los niveles de RHOA y RAC1 activos (25). A su vez, la capacidad de miR-100 para atenuar la formación de lamelipodios, la activación de la metaloproteasa de matriz 2 (MMP2, del inglés Matrix metalloproteinase-2) y la metástasis en células de carcinoma hepatocelular, se asoció con la inhibición de la señalización a través de RAC1 (26). Adicionalmente, la sobreexpresión de ICMT en células H1299 afectó significativamente el citoesqueleto de actina (23), lo que sugiere un efecto sobre las RHO GTPasas, ya que varios de sus miembros, incluyendo a RAC1, RHOA y CDC42, regulan la dinámica de polimerización y el entrecruzamiento de filamentos de actina. Por otra parte, la inactivación de la vía del supresor tumoral p53 se asoció a un aumento en la expresión de ICMT (23). En conjunto, estas evidencias ponen de manifiesto el rol de la sobreexpresión de ICMT como una alteración relevante en la progresión tumoral.

En este trabajo nos propusimos como objetivo utilizar herramientas bioinformáticas para analizar bases de datos de pacientes de distintos tipos de cáncer con el fin de identificar alteraciones en la expresión de ICMT y comprender si las mismas se correlacionan con la progresión de la patología.

Materiales y métodos

Análisis de la expresión génica en tejidos normales | The Human Protein Atlas (HPA)

The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) (27) es una herramienta bioinformática con datos de perfiles de expre-



Industria Argentina
Fábrica en Quilmes

Más de **18**
años en el
mercado

300 tests/hora

Sistema abierto, cantidad
ilimitada de métodos

Carga Continua de
muestras

Carga de urgencias

Manejo de Interferencias

Lector de Códigos de
Barras Opcional

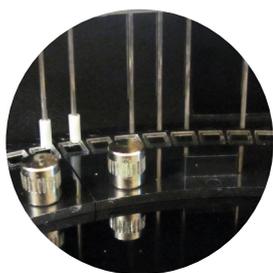
Mantenimiento por
alarmas programadas de
acuerdo al uso - bajo
costo

LIS

Apto para Turbidimetría -
Drogas de Abuso y
Monitoreo de Drogas
Terapéuticas



Tubo **primario**
Muestras pediátricas



Lavador de
cubetas



Aguja con Mezcla y
Sensores de Impacto



Cubetas reutilizables
de **alta duración**

El mejor servicio posventa, técnico y de aplicaciones

Whatsapp: **+5491166146188** / Mail: **ventas@diconex.com** | **www.diconex.com**



Nuestros productos, su solución.

- MIC**® Microbiología
- CON**® Conectividad con instrumentos
- BIS**® Business Intelligence
- TUR**® Tótem de Autogestión
- CNT**® Conector H.I.S.
- WEB**® Integración con la Web.
- PUB**® Publicación de resultados.

Celebrando 10 años de liderazgo

www.nextlab.com.ar

Genetrix. | Upgrade your mind

Tabla 1. Proteínas preñiladas identificadas como sustratos de ICMT. Los motivos CAAX o CXC y el tipo de isoprenoide están indicados. *Proteínas reportadas como farnesiladas o geranylgeraniladas. Adaptado de (13).

Nombre de la proteína	Motivo CAAX	Grupo preñilo
GRK1	CLVS	farnesilo
GNGT1/GNG1	CVIS	farnesilo
GNG2	CAIL	geranylgeranilo
LMNB1 (Lamin B1)	CAIM	farnesilo
LMNA (Lamin A)	CSIM	farnesilo
ERAS	CSVA	farnesilo
HRAS	CVLS	farnesilo
KRAS4A	CIIM	farnesilo
KRAS4B	CVIM	farnesilo
NRAS	CVVM	farnesilo
RAB3B	CSC	geranylgeranilo
RAB3D	CSC	geranylgeranilo
RAB4A	CGC	geranylgeranilo
RAB6A	CSC	geranylgeranilo
RAB7A	CSC	geranylgeranilo
RAB8A	CVLL	geranylgeranilo
RAB13	CSLG	geranylgeranilo
RAB18	CSVL	geranylgeranilo
RAB23	CSVP	geranylgeranilo
RAB27A	CGC	geranylgeranilo
RALA	CCIL	geranylgeranilo
RALB	CCLL	geranylgeranilo

EN MANLAB® CADA PACIENTE ES ÚNICO.



CALIDAD ASEGURADA



Certificación **IRAM - ISO 9001:2015 RI: 9000-1609**, con alcance: "Análisis bioquímicos, en sus etapas pre analítica, analítica y pos analítica, de muestras recibidas por derivación en las áreas de: Hematología, Hemostasia, Química clínica, Endocrinología, Proteínas, Autoinmunidad, Screening neonatal, Medicina genómica, Andrología, Infectología molecular, Filiaciones, Microbiología, Toxicología-Monitoreo de Drogas, Histocompatibilidad y Citología."

Controles de calidad internos centralizados por **Unity Biorad-RT**.

Controles de calidad externos: **RIQAS-PEEC-PCCNB-EMQN-NSCLC-ISFG-SLGF**.



Contamos con un sólido **Departamento de Calidad** que trabaja activamente en buscar oportunidades de mejora, brindando apoyo a todos los sectores e involucrándose en los procesos, capacitando y brindando herramientas para la mejora continua.



Todos nuestros procesos se gestionan por medio de nuestro **sistema documental digital LOYAL**. Esto nos permite mantener actualizado los documentos en una única e inequívoca fuente de consulta, estandarizando su gestión.



SCREENING O PESQUISA NEONATAL



REACTIVOS SCREENING NEONATAL

TSH-FENILALANINA-TRIPSINA-GALACTOSA
BIOTINIDASA

17 OH PROGESTERONA NEONATAL
MSUD o leucinosis o Enf. de Jarabe de Arce

NEW

Metodología ELISA-RIA-IRMA
TARJETAS REGLAMENTARIAS PARA
TOMA DE MUESTRAS neonatal
medicina forense, filiación.
Autorizadas por ANMAT (PM 128-3)

ASESORAMIENTO CIENTÍFICO TÉCNICO

NUEVO PRODUCTO
VITAMINA D x 96 determinaciones.
Método ELISA CALBIOTECH



LABORATORIOS BACON S.A.I.C.

TEL. +54 11 4709 0171
FAX. +54 11 4709 2636
WWW.BACON.COM.AR
VENTAS@BACON.COM.AR

Tabla 1. Proteínas preñiladas identificadas como sustratos de ICMT. Los motivos CAAX o CXC y el tipo de isoprenoide están indicados. *Proteínas reportadas como farnesiladas o geranilgeraniladas. Adaptado de (13).

Nombre de la proteína	Motivo CAAX	Grupo preñilo
RHEB1	CHLM	farnesilo
RHEB2	CSVM	farnesilo
RHOA	CLVL	geranilgeranilo
RHOB	CKVL	farnesilo/ geranilgeranilo*
RHOC	CPIL	geranilgeranilo
RHOD	CVVT	farnesilo
RHOH	CKIF	farnesilo/ geranilgeranilo*
CDC42	CCIF	geranilgeranilo
RAC1	CLLL	geranilgeranilo
RAC2	CSLL	geranilgeranilo
RAC3	CTVF	geranilgeranilo
PDE6A/PDEα	CCIQ	farnesilo
PDE6B/PDEβ	CCIL	geranilgeranilo

sión de genes humanos tanto a nivel de ARN mensajero (ARNm) como de proteínas. Los datos de expresión de ARNm derivan de la secuenciación completa de ARN (ARN-Seq) de 37 tipos de tejidos normales diferentes y de tres fuentes; HPA generados internamente, Genotype-Tissue Expression (GTEx) y Cap Analysis of Gene Expression (CAGE) del proyecto Functional ANnotation Of the Mammalian genome (FANTOM5). Se grafica la expresión normalizada de ICMT en cada tejido. La normalización compensa los transcritos no codificantes, que fueron eliminados del análisis. De esta manera, se obtiene el nivel de expresión normalizado que permite combinar los 3 datasets, utilizando el nivel de expresión más alto de cada tejido entre las tres bases de datos transcriptómicas. Los datos de expresión de proteínas de 44 tipos de tejidos humanos normales derivan del perfil de proteínas resultante basado en anticuerpos utilizando inmunohistoquímica.

e32



SIMPLE, MODERNO Y CONFIABLE

- » Trabaja directamente a partir del tubo de hemograma (EDTA)
- » Método de westergren (método de referencia)
- » 32 resultados en sólo 25 minutos
- » Sin consumibles y libre de mantenimiento
- » No genera desechos

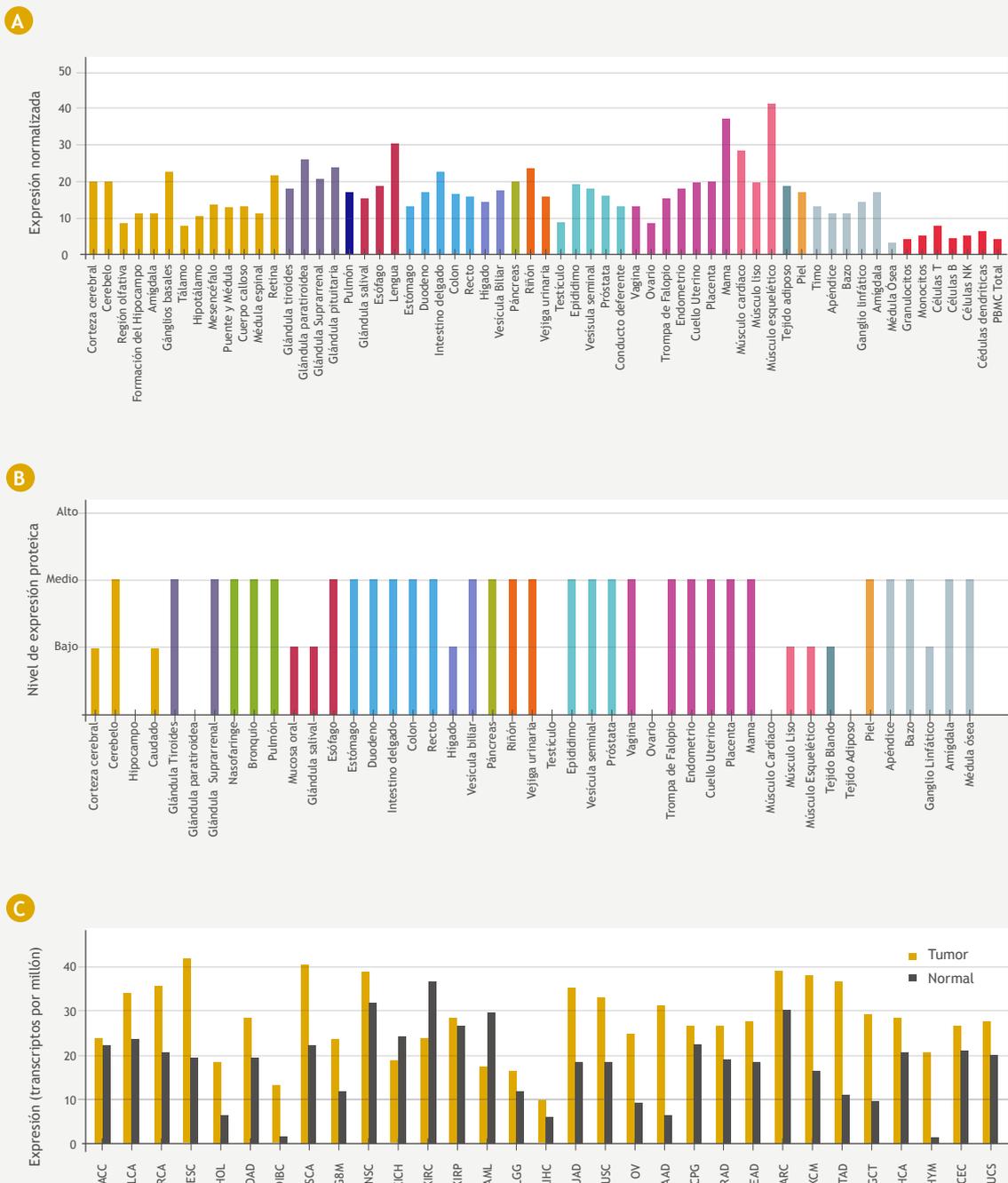
Consulte con su Asesor Comercial.
Más información: entas@wiener-lab.com

-  Wiener lab.
-  @Wiener_lab
-  @Wienerlabgroup
-  Wiener lab Group

 **Wiener lab.**

www.wiener-lab.com
marketing@wiener-lab.com

Figura 4. Expresión de ICMT en tejidos normales y tumorales. a) Niveles de ARNm de ICMT normalizados para diferentes tipos de tejido y células sanguíneas. La codificación por colores se basa en tejidos agrupados por características funcionales en común.



PBMC: células mononucleares de sangre periférica. b) Niveles proteicos de ICMT para diferentes tejidos humanos. El código de colores se basa en tejidos agrupados por características funcionales en común. La ausencia de barra indica niveles no detectables de ICMT. c) Perfil de expresión génica de ICMT en 31 tipos tumorales y sus correspondientes tejidos normales. La altura de las barras representa la expresión media en el tejido tumoral o normal para cada tipo. Carcinoma adrenocortical (ACC), carcinoma urotelial de vejiga (BLCA), carcinoma invasivo de mama (BRCA), carcinoma cervical de células escamosas y adenocarcinoma endocervical (CESC), colangiocarcinoma (CHOL), adenocarcinoma de colon (COAD), linfoma difuso de células B grandes (DLBC), carcinoma de esófago (ESCA), glioblastoma multiforme (GBM), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSC), carcinoma renal de células cromóforas (KICH), carcinoma renal de células claras (KIRC), carcinoma de células renales papilares (KIRP), leucemia mieloide aguda (LAML), glioma cerebral de grado inferior (LGG), carcinoma hepatocelular (LIHC), adenocarcinoma pulmonar (LUAD), carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC), cistoadenocarcinoma seroso de ovario (OV), adenocarcinoma pancreático (PAAD), feocromocitoma y paraganglioma (PCPG), adenocarcinoma de próstata (PRAD), adenocarcinoma rectal (READ), sarcoma (SARC), melanoma cutáneo (SKCM), adenocarcinoma de estómago (STAD), tumor testicular de células germinales (TGCT), carcinoma de tiroides (THCA), timoma (THYM), carcinoma de endometrio (UCEC), carcinosarcoma uterino (UCS).

Análisis de la expresión génica normal vs. tumoral | Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2 (GEPIA2)

Los datos de la expresión diferencial de ICMT, a nivel del ARNm, entre tumores y tejidos normales fueron analizados a través de la herramienta web Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2 (GEPIA2, <http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>) (28). Estos datos provienen de la base de datos The Cancer Genome Atlas (TCGA) y del proyecto Genotype-Tissue Expression (GTEx).

Análisis de supervivencia | Gráficos de Kaplan-Meier

La correlación entre la expresión de ICMT y la supervivencia de pacientes con diferentes tipos tumorales fue analizada mediante gráficos de Kaplan-Meier obtenidos utilizando la herramienta GEPIA2 (28). Se graficó la supervivencia promedio. Se utilizó la media para estratificar entre grupos de pacientes con alta y baja expresión de ICMT y la unidad del eje de tiempo fue seteada en meses. Las curvas de supervivencia se comparan a través del test de Log-rank (Mantel-Cox) y su valor de probabilidad asociada (p). Se provee el hazard ratio (HR) y su correspondiente valor p. El HR se define como el cociente del riesgo de que se produzca un evento (deceso)

en un grupo en comparación con el otro en un momento dado; se cuantifica la probabilidad de que el evento ocurra durante los intervalos del estudio. Un HR mayor o menor que 1 significa que la supervivencia fue mejor en uno de los grupos.

Análisis de alteración génica | cBioPortal

cBio Cancer Genomics Portal (cBioPortal, <https://www.cbioportal.org/>) (29,30) es una herramienta de análisis online utilizada para la exploración de datos genómicos de cáncer provenientes de muestras tumorales en diferentes estudios clínicos. Se seleccionaron los datos del TCGA's Pan-Cancer Atlas Studies, obteniendo la frecuencia de alteraciones genéticas de ICMT en varios tipos tumorales, a partir de la solapa Cancer Types Summary. Además, se utilizó la solapa Mutations para obtener el diagrama de las mutaciones en ICMT encontradas en los diferentes tipos tumorales.

Resultados

Análisis de la expresión de ICMT

Utilizando el conjunto de datos disponible en The Human Protein Atlas (27), se analizó el perfil de expresión de ICMT a nivel de ARNm y de proteína en tejidos humanos norma-





GLYMS[®]
Información en tiempo real

Nuestro servicio

- ➔ Licencia GLYMS instalada en el laboratorio.
- ➔ Soporte técnico
- ➔ Actualizaciones permanentes

Con un único costo mensual.

SOFTWARE PARA LABORATORIOS

Más de 20 años trabajando en salud

www.glyms.com   

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bariloche - Tel.: +54 011 2153-4460 administracion@glyms.com

Agenda

Formación continua,
postgrados y eventos
profesionales
a nivel mundial,



la más
completa
del sector

GRÁFICA DISEÑADA POR  FW

bioreview® CUBRAMEDIS BIO Newsletter FW Newsletter

les. Este análisis demostró que hay una baja especificidad de tejido tanto para ARNm (Figura 4a) como a nivel proteico (Figura 4b). Sin embargo, es interesante remarcar que a nivel de ARNm se ve una menor expresión de ICMT en médula ósea y células del sistema inmunológico como monocitos, linfocitos T y B, células dendríticas y células natural killer. No obstante, los niveles proteicos de ICMT en médula ósea se equiparan al resto de los tejidos y para las células mononucleares de sangre periférica no hay información disponible para ser analizada. Estas observaciones podrían ser indicativas de un rol diferencial de ICMT en el sistema inmunológico. A su vez, para glándula paratiroidea, testículo, ovario, músculo cardíaco, tejido adiposo e hipocampo, a pesar de tener un nivel de ARNm comparable a otros tejidos, a nivel proteico, la expresión de ICMT no fue detectada. Estas evidencias podrían interpretarse como una posible regulación postranscripcional diferencial de ICMT en estos tejidos. A continuación, se utilizó la herramienta Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2 (GEPIA2) (28) para investigar, en bases de datos de pacientes, el perfil de expresión génica de ICMT en varios tipos de tumores en relación con los respectivos tejidos normales. Similar a su distribución en tejido normal, ICMT también mostró una baja especificidad tumoral y su expresión aumentó en varios tejidos tumorales respecto al tejido normal correspondiente. Particularmente, la expresión génica de ICMT se encontró aumentada en 28 tumores, de los 31 en total analizados, sugiriendo que ICMT puede promover la carcinogénesis en distintos tipos de cáncer (Figura 4c).

Asociación entre la expresión de ICMT y la prognosis de pacientes con cáncer

La exploración del valor pronóstico potencial de ICMT se llevó a cabo construyendo gráficos de Kaplan-Meier, mediante la herramienta de GEPIA2 (28), con el fin de evaluar la correlación entre la expresión de ICMT y la supervivencia de pacientes con diferentes tipos de cáncer (Figura 5). A partir de este análisis, se encontró que la sobreexpresión de ICMT se correlaciona significativamente con una supervivencia más corta en los pacientes con carcinoma adrenocortical (ACC), carcinoma invasivo de mama (BRCA), carcinoma renal de células cromóforas (KICH), glioma cerebral de grado inferior (LGG) y carcinoma hepatocelular (LIHC). En los casos de carcinoma urotelial de vejiga (BLCA), carcinoma cervical de células escamosas y adenocarcinoma endocervical (CESC), colangiocarcinoma (CHOL), leucemia mieloide aguda (LAML), adenocarcinoma pulmonar (LUAD), sarcoma (SARC) y adenocarcinoma de estómago (STAD), la correlación no fue significativa. Sin embargo, la prognosis de los pacientes empeoró en los casos con niveles de ICMT más altos (curva roja). Entre los tipos de cáncer en los cuales el análisis sugiere un mayor efecto, se destaca KICH. En el mismo, a partir del hazard ratio (HR), vemos que el riesgo de muerte para los pacientes que tienen altos niveles de ICMT fue 9,6 veces superior respecto a aquellos con bajos niveles de dicho gen. En cuanto a pacientes con ACC y LGG, su riesgo de muerte es del doble al sobreexpresar ICMT. Estos resultados indican que la expresión elevada de ICMT se asocia significativamente

ENTREGA INMEDIATA



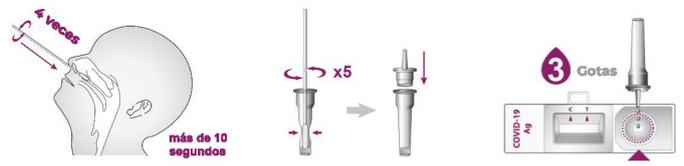
PRINCIPIO

STANDARD Q COVID-19 Ag es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2 de modo rápido y eficiente.

ESPÉCIMEN

Hisopado nasofaríngeo

PROCEDIMIENTO



- 1 Recolección de espécimen** del paciente por hisopado nasofaríngeo.
- 2 Mezcle el espécimen** con el buffer de extracción.
- 3 Aplique el espécimen** y obtenga el resultado en menos de 30 mins.

BENEFICIO DEL TEST

- **Eficiente:** Requiere un mínimo entrenamiento y no necesita equipamiento adicional.
- **Confiable:** Provee resultados precisos en menos de 30 minutos, con controles incorporados.
- **Point-of-care:** Brinda resultados rápidos en el punto de atención.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS



PERFORMANCE

Evaluación clínica: Sensibilidad: 96.52% , Especificidad: 99.68%

Tipo de muestra		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
STANDARD Q COVID-19 Ag Test	Positivo	111	0	112
	Negativo	4	310	314
	Total	115	311	426
Sensibilidad: 96.52% - (111/115, 95% CI 91.33% - 99.04%)				

Tipo de muestra		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
STANDARD Q COVID-19 Ag Test	Positivo	111	1	112
	Negativo	4	310	314
	Total	115	311	426
Especificidad: 99.68% - (310/311, 95% CI 98.22% - 99.99%)				

EFEMÉRIDES SEPTIEMBRE

- 05 | Día Mundial del Meloma Múltiple
- 10 | Día Argentino de la Terapia Ocupacional
- 12 | Día Mundial del Mieloma Múltiple
- 15 | Día Mundial de la Concientización del Linfoma
- 21 | Día Mundial del Alzheimer
- 21 | Día Internacional de la Paz
- 21 | Día Argentino de la Sanidad
- 25 | Día Mundial del Farmacéutico
- 26 | Día Mundial de la Retinosis Pigmentaria
- 28 | Día Mundial contra la Rabia
- 28 | Día Argentino del Microbiólogo
- 29 | Día Mundial del Corazón

GRÁFICA DISEÑADA POR
IFAW
GRÁFICA

con un mal pronóstico de pacientes en un gran número de tipos tumorales, reflejando un potencial valor predictivo como biomarcador en el cáncer.

Alteraciones genéticas de ICMT en diferentes tumores

Posteriormente, la herramienta cBioPortal for Cancer Genomics (29,30) permitió investigar el estado de alteración genética de ICMT en varios tipos de tumores en conjuntos de datos del TCGA's PanCancer Atlas. Para ello, se trabajó con datos combinados de 10.967 muestras provenientes de 10.953 pacientes de 32 estudios clínicos. Se encontró que el porcentaje de muestras con alteración genética en ICMT fue solo del 2% en promedio y que la frecuencia de alteración más alta (> 4%) ocurrió en las muestras de carcinoma adrenocortical, seguido por adenocarcinoma cervical y neoplasias de células B maduras (Figura 6a). Dentro de las alteraciones se hallaron mutaciones puntuales, alteraciones en el número de copias (amplificaciones y deleciones) y variantes estructurales/fusiones. Las mismas fueron distribuidas entre los distintos tipos de tumores (Tabla 2). Las fusiones

reportadas se dan con la proteína nefrocistina-4 (NPHP4) en melanoma, con acil-coenzima A tioesterasa 7 (ACOT7) en carcinoma invasivo de mama y carcinoma embrionario y con el receptor asociado a proteína G 153 (GPR153) en carcinoma ductal invasivo de mama (Tabla 2). Como se muestra en la Figura 6b, del total de mutaciones puntuales en ICMT, se detectaron 75% de mutaciones de tipo missense, 15,6% truncating, 6,3% inframe y 3,1% de tipo splicing. Dichas mutaciones han sido clasificadas como variantes de importancia incierta (variant of uncertain significance, VUS), ya que fueron identificadas mediante pruebas genéticas pero su importancia en el cáncer se desconoce. A su vez, no se observan regiones con alta frecuencia de mutación (hotspots) a lo largo de la secuencia de ICMT ni mutaciones recurrentes en los distintos tumores. En la imagen se resalta la región correspondiente al motivo conservado dentro de la familia de ICMT (PEMT, Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) incluyendo a más de 13.000 proteínas de diferentes organismos (31). Dicha secuencia consiste en dos regiones homólogas entre sí que flanquean un intervalo hidrofóbico de 30 aminoácidos (AA). Su interés, y la razón por la que sea conservada en la evolución, recae en que



Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

Módulo WEB, parte de la familia de NextLAB, que permite gestionar amigablemente a Pacientes, Doctores y Laboratorios derivantes

Detalle del módulo WEB.

Concentra la información del laboratorio en un solo sitio de internet.

p-WEB Brinda la posibilidad para que el paciente, desde cualquier lugar, acceda a sus resultados para descargar/ imprimir, ingresando un usuario y clave de acceso.

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.

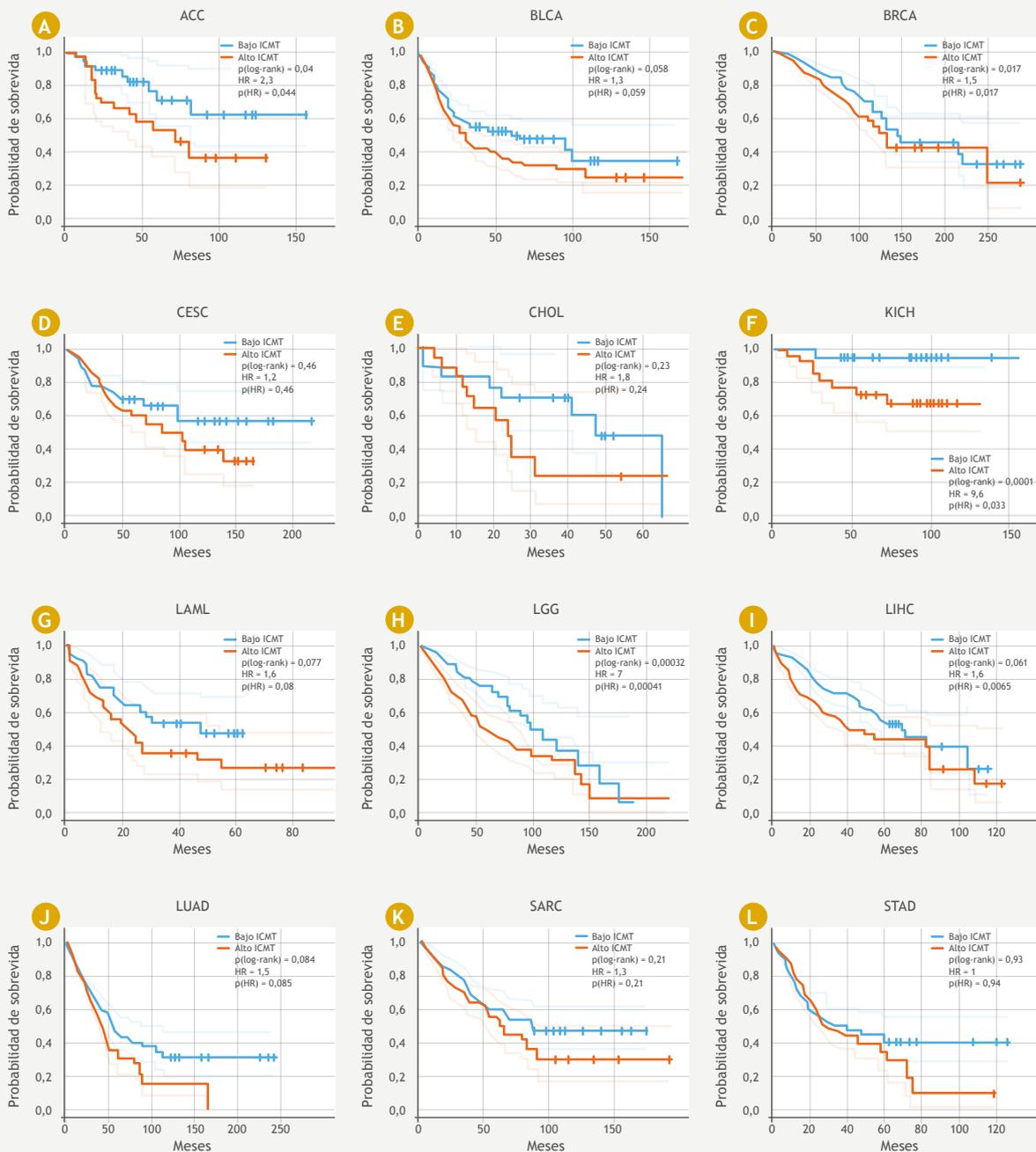
d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"
C1429EIB Núñez Buenos Aires
T. (+5411) 52 63 02 75 Rot

NextLAB BY Genetics S.A
www.nextlab.com.ar
info@nextlab.com.ar

 **NextLAB**[®]
SOFTWARE INTELIGENTE

Figura 5. Análisis de la correlación entre la supervivencia de pacientes con diferentes tipos de cáncer y los niveles de expresión de ICMT.



La información se presenta como gráficos de Kaplan-Meier con datos provenientes de TCGA. En rojo se muestran los casos con altos niveles de expresión estandarizada de ICMT, mientras que en azul, aquellos con niveles bajos. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestran en líneas sólidas, y en líneas punteadas se grafican las curvas correspondientes al intervalo de confianza del 95%. Las curvas de supervivencia se comparan a través del test de Log-rank (Mantel-Cox) y su valor de probabilidad asociada (p). Se detalla el hazard ratio (HR) y su respectivo p, comparando entre alta y baja expresión de ICMT. a) Carcinoma adrenocortical (ACC), b) carcinoma urotelial de vejiga (BLCA), c) carcinoma invasivo de mama (BRCA), d) carcinoma cervical de células escamosas y adenocarcinoma endocervical (CESC), e) colangiocarcinoma (CHOL), f) carcinoma renal de células cromóforas (KICH), g) leucemia mieloide aguda (LAML), h) glioma cerebral de grado inferior (LGG), i) carcinoma hepatocelular (LIHC), j) adenocarcinoma pulmonar (LUAD), k) sarcoma (SARC), l) adenocarcinoma de estómago (STAD).

CALILAB

2022

7, 8 y 9 NOV.

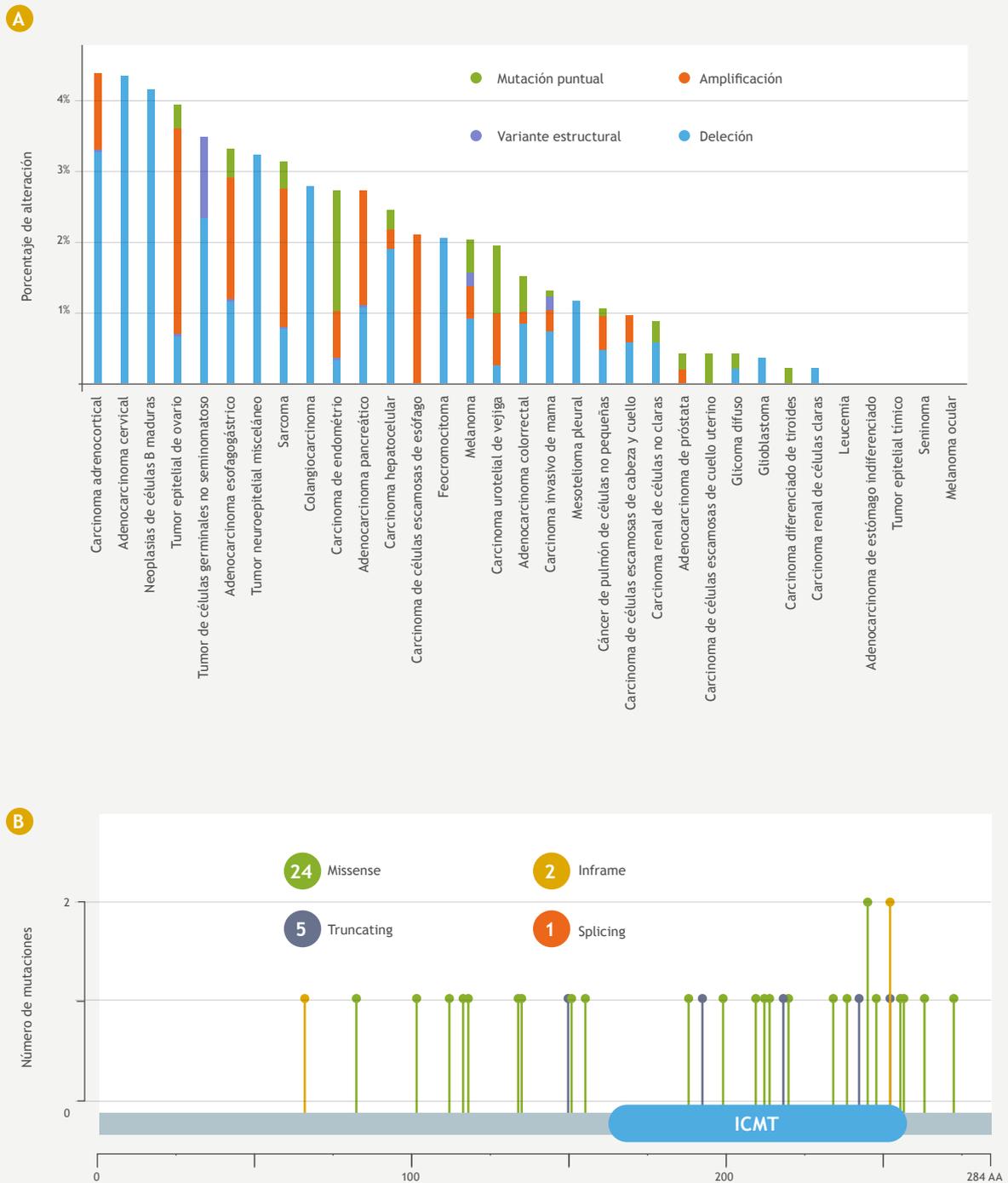
SHERATON HOTEL MAR DEL PLATA

XI Congreso Argentino de la Calidad
en el Laboratorio Clínico

IX Jornadas Latinoamericanas
de la Calidad en el Laboratorio Clínico



Figura 6. Alteraciones genéticas de ICMT encontradas en distintos tipos de tumores.



a) Frecuencia de alteraciones genéticas en ICMT según el tipo de cáncer, clasificadas como mutaciones puntuales, variantes estructurales, amplificaciones y deleciones. b) Sitios aminoacídicos y tipos de mutaciones puntuales de la proteína ICMT encontrados en los tumores. Los círculos del diagrama representan mutaciones y están coloreados respecto al tipo. La región en la secuencia de ICMT resaltada en color azul, que incluye a los aminoácidos (AA) 164-257, representa una secuencia homóloga altamente conservada entre las proteínas integrantes de la superfamilia PEMT (Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) (31).

existe evidencia de su participación en la unión a AdoMet, y consecuentemente, en su actividad metiltransferasa. Las regiones comprendidas entre los AA 197-200 y 210-213 y los AA 190, 205 y 251 son sitios de unión a AdoMet, mientras que el AA 247 sería crítico en la unión al sustrato (32). En la Tabla 2 se señalan las mutaciones en estos AA esenciales para la actividad enzimática de ICMT encontradas en los distintos tipos de cáncer. La baja representatividad de alteraciones genéticas sobre ICMT en los pacientes, sugiere que el rol protumoral de ICMT podría estar asociado a cambios en su nivel de expresión y no a dichas alteraciones.

Discusión

La prenilación de proteínas está emergiendo como una modificación postraducciona crítica que afecta diferentes aspectos de la fisiología celular. Recientemente, evidencias interesantes propusieron que la alteración del procesamiento por prenilación o post-prenilación puede cooperar con el cáncer (4); sin embargo, los mecanismos subyacentes no se comprenden completamente. La inhibición de FTasa se propuso como una estrategia terapéutica en esta patología tras los resultados alentadores de modelos experimentales; sin embargo, las moléculas probadas

en ensayos clínicos mostraron una respuesta limitada (33). Una posible explicación del desempeño decepcionante de los inhibidores de FTasa es la prenilación alternativa por GGTasa I. La manipulación farmacológica de RCE1 o ICMT, enzimas que catalizan las etapas de procesamiento posteriores al agregado del isoprenilo, ofrece la ventaja de que ambas pueden actuar sobre sustratos farnesilados o geranilgeranilados y, por lo tanto, proporcionan un espectro más amplio de acción terapéutica en comparación con los inhibidores de farnesil y geranilgeranil transferasas. Los estudios sobre RCE1 mostraron resultados relativamente modestos y posibles efectos adversos que incluyen cardiomiopatías y retinopatías (4). Por el contrario, se han observado resultados alentadores para la inactivación o inhibición de ICMT en algunos modelos experimentales (4, 33). Por tanto, es necesario un conocimiento profundo de la alteración de ICMT en el cáncer para explotar su potencial como diana terapéutica. En este trabajo, mediante la utilización de bases de datos, se evaluó la relevancia de ICMT en el cáncer a través del análisis de características tales como la expresión y la alteración génica. Se encontró que ICMT se expresa comúnmente en un gran número de tejidos en condiciones fisiológicas y que en la mayoría de los tumores su expresión se encuentra au-

EL SEGUIMIENTO DE TUS PACIENTES EN UNA ÚNICA PLATAFORMA

Resultados de calidad en tu laboratorio



Avalos 3651 | (1605) | Munro | Buenos Aires | Argentina.

Tel/Fax (54 11) 4512 5666 | ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar



Tabla 2. Alteraciones genéticas de ICMT encontradas en diferentes tipos de tumores mediante el uso de cBioPortal a partir de datos obtenidos de TCGA's PanCancer Atlas. Nefrocistina-4 (NPHP4), acil-coenzima A tioesterasa 7 (ACOT7), receptor asociado a proteína G 153 (GPR153). El * simboliza una mutación de tipo nonsense, con ese aminoácido terminal. †, mutaciones en región conservada perteneciente a la familia PEMT. ‡, mutaciones en sitios de unión a S-adenosil-L-metionina (SAM). §, mutación en sitio de unión al sustrato (31,32). ||, misma mutación en dos muestras tumorales distintas.

Tipo de cáncer	Cambio en la proteína	Tipo de alteración
Cáncer papilar de tiroides	Y218 *†	Mutación Nonsense
Astrocitoma	V234I †	Mutación Missense
Cáncer de ovario seroso	S118I	Mutación Missense
Cáncer de ovario seroso	P151S	Mutación Missense
Leiomiomasarcoma	Q155K	Mutación Missense
Carcinoma de células escamosas de pulmón	W150Ffs *43	Mutación Frameshift
Carcinoma urotelial de vejiga	P116S	Mutación Missense
Carcinoma urotelial de vejiga	S212F †‡	Mutación Missense
Carcinoma urotelial de vejiga	R242 *†	Mutación Nonsense
Carcinoma urotelial de vejiga	V134A	Mutación Missense
Carcinoma hepatocelular	E192 *†	Mutación Nonsense
Adenocarcinoma de próstata	R247Q †§	Mutación Missense
Carcinoma de endometrio	R245C †	Mutación Missense
Carcinoma de endometrio	A112T	Mutación Missense
Carcinoma de endometrio	E252del †	Mutación Inframe
Carcinoma de endometrio	E252del †	Mutación Inframe
Carcinoma de endometrio	I256N †	Mutación Missense
Carcinoma de endometrio	L238P †	Mutación Missense
Carcinoma de endometrio	X66_splice	Mutación Splicing
Carcinoma de endometrio	A135S	Mutación Missense
Carcinoma de endometrio	E252 *†	Mutación Nonsense
Carcinoma de endometrio	V214I †	Mutación Missense

Adenocarcinoma de esófago	W219G †	Mutación Missense
Melanoma	H257R †	Mutación Missense
Melanoma	L102V	Mutación Missense
Adenocarcinoma tubular de estómago	L82P	Mutación Missense
Carcinoma ductal invasivo de mama	L199V †‡	Mutación Missense
Adenocarcinoma de colon	R245C †	Mutación Missense
Adenocarcinoma de recto	R209W †	Mutación Missense
Adenocarcinoma de colon	T272M	Mutación Missense
Carcinoma papilar de células renales	Y263F	Mutación Missense
Carcinoma de células escamosas de cuello uterino	V188M †	Mutación Missense
Melanoma	ICMT-NPHP4	Fusión
Carcinoma invasivo de mama	ICMT-ACOT7	Fusión
Carcinoma ductal invasivo de mama	ICMT-GPR153	Fusión
Carcinoma embrionario	ICMT-ACOT7	Fusión



iCHROMA-II

BIO TECHNOLOGY
boditech

RESULTADOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN 12 MINUTOS

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA).

- Equipamiento tan pequeño que no ocupa espacio •**
- Kits de 25 determinaciones a un PRECIO ESPECIAL •**
- Velocidad 30 test/hora •**
- 5 µl de muestra •**



Avalos 3651 | (1605) | Munro | Buenos Aires | Argentina.

Tel/Fax (54 11) 4512 5666 | ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar



Revista Bioreview donde quieras, cuando quieras



GRÁFICA DISEÑADA POR 

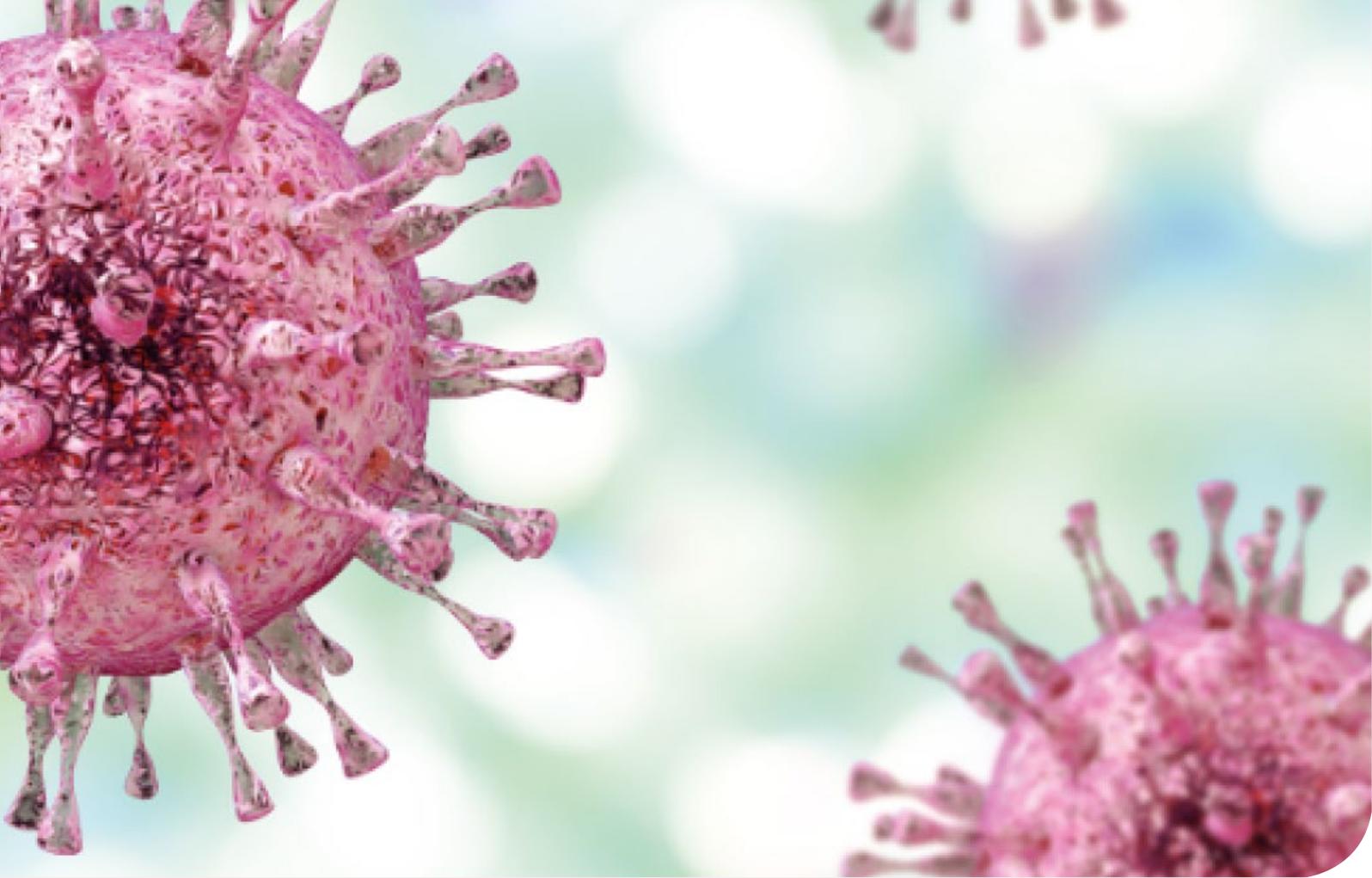
mentada. Además, la sobreexpresión de ICMT se correlaciona con un mal pronóstico, debido a una supervivencia más corta, en muchos tipos de cáncer. A su vez, a causa del bajo porcentaje de alteraciones genéticas encontradas en los pacientes, se podría asociar el rol protumoral de ICMT a cambios en su nivel de expresión y no a la aparición de alteraciones genéticas. Los resultados presentados, en conjunto con datos previos de la función biológica de ICMT y de sus diversos sustratos, indican que esta enzima podría colaborar con la progresión tumoral, justificando próximos estudios experimentales sobre su potencialidad como biomarcador y blanco terapéutico.

Fuentes de Financiamiento: ANPCyT (PICT-2019-00612)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, www.iarc.fr, ISBN 978-92-832-0429-9).
2. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2814-23. doi: 10.1056/NEJMra0805239.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Wang M, Casey PJ. Protein prenylation: unique fats make their mark on biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016 Feb;17(2):110-22. doi: 10.1038/nrm.2015.11. Epub 2016 Jan 21.
5. Dai Q, Choy E, Chiu V, et al. Mammalian prenylcysteine carboxyl methyltransferase is in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 1998 Jun 12;273(24):15030-4. doi: 10.1074/jbc.273.24.15030.
6. Pillinger MH, Volker C, Stock JB, Weissmann G, Philips MR. Characterization of a plasma membrane-associated prenylcysteine-directed alpha carboxyl methyltransferase in human neutrophils. *J Biol Chem*. 1994 Jan 14;269(2):1486-92.
7. Wright LP, Court H, Mor A, Ahearn IM, Casey PJ, Philips MR. Topology of mammalian isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase determined in live cells with a fluorescent probe. *Mol Cell Biol*. 2009 Apr;29(7):1826-33. doi: 10.1128/MCB.01719-08. Epub 2009 Jan 21.
8. Diver MM, Pedi L, Koide A, Koide S, Long SB. Atomic structure of the eukaryotic intramembrane RAS methyltransferase ICMT. *Nature*. 2018 Jan 25;553(7689):526-529. doi: 10.1038/nature25439. Epub 2018 Jan 17.
9. Bergo MO, Leung GK, Ambroziak P, et al. Isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase deficiency in mice. *J Biol Chem*. 2001 Feb 23;276(8):5841-5. doi: 10.1074/jbc.C000831200. Epub 2000 Dec 19.
10. Lin X, Jung J, Kang D, Xu B, Zaret KS, Zoghbi H. Prenylcysteine carboxylmethyltransferase is

- essential for the earliest stages of liver development in mice. *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):345-51. doi: 10.1053/gast.2002.34279.
11. Maurer-Stroh S, Koranda M, Benetka W, Schneider G, Sirota FL, Eisenhaber F. Towards complete sets of farnesylated and geranylgeranylated proteins. *PLoS Comput Biol*. 2007 Apr 6;3(4):e66. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030066. Epub 2007 Feb 23.
12. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr;9(4):274-84. doi: 10.1038/nrc2622.
13. Borini Etichetti CM, Arel Zalazar E, Cocardano N, Girardini J. Beyond the Mevalonate Pathway: Control of Post-Prenylation Processing by Mutant p53. *Front Oncol*. 2020 Nov 5;10:595034. doi: 10.3389/fonc.2020.595034.
14. Rajakylä EK, Vartiainen MK. Rho, nuclear actin, and actin-binding proteins in the regulation of transcription and gene expression. *Small GTPases*. 2014;5:e27539. doi: 10.4161/sgtp.27539. Epub 2014 Mar 6.
15. Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell*. 1992 Aug 7;70(3):389-99. doi: 10.1016/0092-8674(92)90163-7.
16. Coleman ML, Marshall CJ, Olson MF. RAS and RHO GTPases in G1-phase cell-cycle regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004 May;5(5):355-66. doi: 10.1038/nrm1365.
17. Hancock JF, Magee AI, Childs JE, Marshall CJ. All ras proteins are polyisoprenylated but only some are palmitoylated. *Cell*. 1989 Jun 30;57(7):1167-77. doi: 10.1016/0092-8674(89)90054-8.
18. Casey PJ, Solski PA, Der CJ, Buss JE. p21ras is modified by a farnesyl isoprenoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Nov;86(21):8323-7. doi: 10.1073/pnas.86.21.8323.
19. Bergo MO, Gavino BJ, Hong C, et al. Inactivation of Icm1 inhibits transformation by oncogenic K-Ras and B-Raf. *J Clin Invest*. 2004 Feb;113(4):539-50. doi: 10.1172/JCI18829.
20. Wahlstrom AM, Cutts BA, Liu M, et al. Inactivating Icm1 ameliorates K-RAS-induced myeloproliferative disease. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1357-65. doi: 10.1182/blood-2007-06-094060. Epub 2008 May 23.
21. Lau HY, Tang J, Casey PJ, Wang M. Isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase is critical for malignant transformation and tumor maintenance by all RAS isoforms. *Oncogene*. 2017 Jul 6;36(27):3934-3942. doi: 10.1038/ncr.2016.508. Epub 2017 Feb 13.
22. DoMT, ChaiTF, CaseyPJ, WangM. Isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase function is essential for RAB4A-mediated integrin B3 recycling, cell migration and cancer metastasis. *Oncogene*. 2017 Oct 12;36(41):5757-5767. doi: 10.1038/ncr.2017.183. Epub 2017 Jun 12.
23. Borini Etichetti C, Di Benedetto C, Rossi C, et al. Isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase (ICMT) is associated with tumor aggressiveness and its expression is controlled by the p53 tumor suppressor. *J Biol Chem*. 2019 Mar 29;294(13):5060-5073. doi: 10.1074/jbc.RA118.006037. Epub 2019 Jan 17.
24. Haga RB, Ridley AJ. Rho GTPases: Regulation and roles in cancer cell biology. *Small GTPases*. 2016 Oct;7(4):207-221. doi: 10.1080/21541248.2016.1232583. Epub 2016 Sep 14.
25. Cushman I, Casey PJ. RHO methylation matters: a role for isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase in cell migration and adhesion. *Cell Adh Migr*. 2011 Jan-Feb;5(1):11-5. doi: 10.4161/cam.5.1.13196. Epub 2011 Jan 1.
26. Zhou HC, Fang JH, Luo X, et al. Downregulation of microRNA-100 enhances the ICMT-Rac1 signaling and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget*. 2014 Dec 15;5(23):12177-88. doi: 10.18632/oncotarget.2601.
27. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015 Jan 23;347(6220):1260419. doi: 10.1126/science.1260419.
28. Tang Z, Kang B, Li C, Chen T, Zhang Z. (2019). GEPIA2: An Enhanced Web Server for Large-Scale Expression Profiling and Interactive Analysis. *Nucleic Acids Res*. 47 (W1), W556-W560. doi:10.1093/nar/gkz430.
29. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. (2012). The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer discovery*, 2(5), 401-404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>.
30. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. (2013). Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science signaling*, 6(269), p1. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>.
31. Romano JD, Michaelis S. Topological and mutational analysis of *Saccharomyces cerevisiae* Ste14p, founding member of the isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase family. *Mol Biol Cell*. 2001;12(7):1957-1971. doi:10.1091/mbc.12.7.1957.
32. The UniProt Consortium, UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021, *Nucleic Acids Research*, Volume 49, Issue D1, 8 January 2021, Pages D480-D489, <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>.
33. Winter-Vann AM, Casey PJ. Post-prenylation-processing enzymes as new targets in oncogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005 May;5(5):405-12. doi: 10.1038/nrc1612.
- Esta obra está bajo licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> ◆



Descripción de un caso de encefalitis neonatal por VHH-6

*C. Alonso Díez, C. Romero García, L. San Feliciano Martín, M. Mateos Polo, E. Consuegra Llapur
Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
BOL PEDIATR 2020; 60: 138-141
Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Miembro de la Asociación Española de Pediatría
VOL. LX • Nº 253 • 3/2020*

Resumen

El virus herpes humano 6 es un virus ubicuo al cual la mayor parte de la población es inmune a partir de los tres años de edad. Las infecciones en neonatos son poco frecuentes, ya que la mujer embarazada inmune transmite anticuerpos al feto. Las manifestaciones de la infección son variadas, desde roseola hasta hepatitis, meningitis o encefalitis. Comunicamos un caso documentado de encefalitis neonatal por virus herpes humano 6 en una recién nacida sana de 12 días de vida. Presentaba un cuadro de

rechazo de tomas, decaimiento y fiebre, en un ambiente epidémico de madre con gingivostomatitis febril iniciada tras el parto. Tras una analítica con reactantes de fase aguda elevados, se realizó punción lumbar con reacción en cadena de la polimerasa en FilmArrayR de líquido cefalorraquídeo, positiva para virus herpes humano 6. Se instauró monitorización con electroencefalograma continuo integrado por amplitud, con patrón normal durante el registro. Durante el ingreso, la paciente desarrolló una disminución fluctuante del nivel de conciencia, con succión débil e hiporreactividad. Ante la sospecha de ence-

falitis se instauró tratamiento intravenoso con ganciclovir a las dosis recomendadas en lactantes, continuándose con valganciclovir oral hasta completar 21 días. Permaneció afebril desde las 48 horas de ingreso y la clínica neurológica desapareció el quinto día de ingreso. El alta se produjo el duodécimo día de ingreso. La resonancia magnética craneal fue normal y la evolución tras el alta fue buena. El virus herpes humano 6, aunque infrecuente, debe valorarse en el diagnóstico diferencial de encefalitis neonatal.

Keywords: Encefalitis; Neonato; Recién nacido; Virus herpes humano 6.

Abstract: ICMT as a potential biomarker in cancer

Human herpesvirus 6 is an ubiquitous virus most people is immune to since the age of three. HHV6 infections in neonates are rare because pregnant women transmit protective antibodies to the fetus. There are different kinds of manifestations of infection, from roseola to hepatitis, meningitis or encephalitis. We are reporting a documented case of neonatal human herpesvirus 6 encephalitis in a healthy twelvemonth-old newborn. Her symptoms were feeding aversion, weakening and fever; meanwhile her mother presented a febrile gingivostomatitis that started after delivery. A lumbar puncture and a polymerase chain reaction FilmArrayR of cerebrospinal fluid were performed, and human herpesvirus 6 turned out to be positive. The patient was monitored with continuous electroencephalogram integrated by amplitude, with a normal pattern throughout the recording. After admission, the patient developed a fluctuating decrease in the level of consciousness, with weak suction and hyporesponsiveness.

As encephalitis was suspected, intravenous Ganciclovir was administered according to the recommended doses in infants, and the treatment was continued with oral Valganciclovir until completing 21 days. The patient remained afebrile since 48 hours after admission and the neurological clinic disappeared on the fifth day. The patient was discharged twelve days after admission. The cranial magnetic resonance imaging turned out normal and the evolution after discharge was positive. Human herpesvirus 6, although infrequent, should be considered in the differential diagnosis of neonatal encephalitis.

Keywords: Encephalitis; Human herpesvirus 6; Newborn; Neonate.

Introducción

El VHH-6 (virus herpes humano) es un virus ADN de la familia Herpesviridae del cual existen dos subtipos: el VHH-6A o virus linfotrópico B humano, implicado en procesos linfoproliferativos, y VHH-6B, que se relaciona con la roseola infantum o sexta enfermedad exantemática.

La clínica clásica de la roseola infantum aparece en lac-

tantes(1) y consiste en fiebre alta de unos 3 a 5 días de duración, tras lo cual se manifiesta un exantema típicamente papuloso y centrífugo autolimitado en 1 a 3 días. Una de las complicaciones más conocidas de esta infección son las convulsiones febriles(2,3). Otras complicaciones descritas y menos frecuentes son: encefalitis, hepatitis, miocarditis(4) y la reactivación del virus en pacientes inmunodeprimidos, típicamente tras un trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos(5).

Es una infección altamente prevalente. Los anticuerpos IgG anti-VHH-6 están presentes en el 80-90% de la población general(6). Esto produce, durante el embarazo, la transferencia de IgG anti-VHH-6 al feto. Los anticuerpos en el lactante declinan seis meses después del nacimiento y los individuos seronegativos entonces serán susceptibles a contraer la infección(7). Esta infección es muy rara en los primeros meses de vida y no hay apenas casos en el periodo neonatal debido a la protección materna. Desde los 6 meses de edad y hasta la edad de dos años se encuentra una tasa de seropositividad frente a VHH-6 de un 75% de los niños al año de vida(8) y un 90% a los 3 años(9).

Caso Clínico

Presentamos el caso de una recién nacida a término de 12 días de vida. Gestación controlada de curso normal, parto eutócico, sin factores de riesgo infecciosos e ictericia neonatal transitoria. Ingresó en la Unidad de Neonatología desde el Servicio de Urgencias con diagnóstico de fiebre sin foco. Acudía por rechazo de tomas y decaimiento, constatando en el Servicio de Urgencias primer pico febril de hasta 39°C. Como ambiente epidemiológico de interés, la madre presentaba un cuadro de gingivostomatitis febril desde el puerperio inmediato de etiología no filiada. En la exploración física se constató un TEP (triángulo de evaluación pediátrica) de shock descompensado, con aspecto distrófico, cutis reticular, tinte icterico hasta tórax, irritable a la manipulación e hipotonía axial, con resto de exploración normal. Las pruebas complementarias al ingreso presentaban una analítica sanguínea con bioquímica y hemograma normales y elevación de proteína C reactiva (PCR 1,99 mg/dL) y procalcitonina (PCT 0,69 ng/mL), así como una analítica de orina extraída mediante sondaje con leucocituria (53/μL) y bacteriuria (moderada). Se inició tratamiento con antibioterapia IV (intravenosa) empírica de sepsis neonatal con ampicilina y gentamicina, pendiente de resultados de hemocultivo y urocultivo.

Una vez ingresada, se realizó punción lumbar que resultó traumática, extrayendo líquido hemático que tras centri-

fugado presentaba color amarillento, con leucocitorraquia de 62/mm³ (polimorfonucleares 63%, mononucleares 37%), hematíes 71.300/mm³, glucorraquia de 65,8 mg/dL y proteinorraquia de 83,5 mg/dL, y FilmArrayR de LCR (líquido cefalorraquídeo) (Tabla I) con positividad para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de VHH-6, por lo que se instauró monitorización continua con a EEG (electroencefalograma continuo integrado por amplitud). A las 28 horas de ingreso comenzó con un cuadro de disminución de nivel de conciencia, con succión débil, tendencia al sueño y dificultad para despertar ante estímulos, así como leve aumento de los reflejos osteotendinosos. Ante la sospecha de encefalitis neonatal por VHH-6 se instauró tratamiento intravenoso con ganciclovir 6 mg/kg/12 h y aislamiento respiratorio y de contacto y se retiró la antibioterapia empírica. Persistieron picos febriles de hasta 39,4°C hasta las 48 horas de ingreso, momento a partir del cual permaneció afebril. El resultado del urinocultivo resultó positivo para E. coli (60.000 UFC), instaurándose tratamiento antibiótico a partir del segundo día de ingreso con gentamicina IV. Presentó varias deposiciones líquidas, recogándose coprocultivo, con resultado negativo.

El registro a EEG continuo permaneció con patrón y voltaje normales hasta su retirada el cuarto día de monitorización. La evolución fue favorable y la exploración neurológica se normalizó por completo el quinto día de ingreso. A lo largo del ingreso presentó hipertransaminasemia transitoria (valores máximos de AST 159 U/L y ALT 79 U/L). Se mantuvo el tratamiento con ganciclovir IV durante 8 días, tras lo cual se retiró aislamiento respiratorio y de contacto y se desescaló a valganciclovir oral 16 mg/kg/12 h (dosis equivalente a la de ganciclovir), hasta completar 21 días de tratamiento. El alta domiciliaria se produjo el duodécimo día de ingreso. Se realizó RM (resonancia magnética) craneal, compatible con la normalidad. El hemocultivo resultó negativo.

Acudió a revisión en consulta de Infectología Pediátrica a las tres semanas del alta hospitalaria, con buena evolución y ausencia de sintomatología, por lo que se decidió alta. Hasta el momento actual el neurodesarrollo ha sido normal, habiéndose logrado los hitos del desarrollo correspondientes a su edad.

Discusión

Comunicamos este caso de sospecha de encefalitis por VHH-6, una complicación que no ha sido reportada previamente en el periodo neonatal. Para que se produzca deben concurrir, por un lado, la falta de inmunidad materna frente al virus y, por otro, la primoinfección de la madre

Tabla 1. Agentes infecciosos para los que se realiza Estudio FilmArray® en LCR en nuestro centro.

Virus Varicela-Zoster
Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Citomegalovirus
Enterovirus
Virus herpes simple 1
Virus herpes simple 2
Virus herpes simple 6
Paraechovirus
Cryptococcus neoformans

en el periodo peri-neonatal. Resulta difícil distinguir entre la infección congénita y neonatal (intraparto o postnatal) porque se desconoce el periodo de incubación(10). No se ha demostrado la transmisión por lactancia materna(11).

La transmisión congénita del VHH-6 se describió por primera vez en 2004(10). Aparece en torno al 1% de los nacimientos, produciéndose en el 86% de los casos por integración cromosómica y en el 14% por vía transplacentaria(12,13). Este tipo de infección es generalmente asintomática en el recién nacido, aunque se pueden producir reactivaciones tras el nacimiento(10). En el periodo neonatal(14) se han publicado 2 casos de exantema súbito causado por VHH-6 en un niño de 14 días y un niño de 27 días que presentaron fiebre alta seguida de una erupción cutánea clásica. Sin embargo, no hemos encontrado publicados casos de infección del sistema nervioso central por VHH-6 en el periodo neonatal, salvo un caso de me-

ningitis por VHH-6 en una niña prematura de 33 semanas de edad gestacional con hidrocefalia congénita, publicado este mismo año(7).

En nuestro paciente, la gingivostomatitis puerperal que presentó la madre podría corresponderse con la primoinfección por VHH-6 y ser la causa de transmisión postnatal al paciente, aunque tampoco hemos encontrado dicha manifestación, quizás por lo infrecuente de esta primoinfección en el adulto. Las serologías para VHH-6 de la madre no se encontraron disponibles en el momento agudo de la clínica, por lo que no podemos asegurar que su etiología fuera el VHH-6.

La positividad en PCR de LCR para VHH-6 es frecuente en la edad pediátrica. Dada la latencia de este tipo de virus y su capacidad para integrar la totalidad de su genoma en la zona cromosómica próxima al telómero(6)(12), su positividad, tanto en sangre como en LCR u otros fluidos orgánicos, no siempre se correlaciona con infección activa. Por tanto, el resultado debe interpretarse dentro del contexto clínico del paciente(5,15,16), que consideramos compatible en nuestro paciente dada la clínica sugerente de encefalitis, que en edad neonatal puede ser muy inespecífica(17-19), y la buena respuesta al tratamiento dirigido al VHH-6.

Ante la sospecha de encefalitis herpética, debe solicitarse la realización de RM craneal, que puede mostrar hiperintensidad en lóbulos temporales mediales, especialmente en hipocampo y amígdala, en secuencia T2 FLAIR(12). No obstante, la normalidad de la prueba de imagen no descarta la patología, como sucede en el caso presentado.

Deben tratarse todas las manifestaciones graves por infección del VHH-6(16,20). El tratamiento ante una encefalitis por VHH-6 administrado tempranamente ha demostrado buenos resultados, tanto en la disminución de la carga viral como en el desarrollo de secuelas(21). En nuestro caso, se realizó una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la encefalitis neonatal por VHH-6, y al no encontrar casos ni recomendaciones específicas para el periodo neonatal, tras una búsqueda bibliográfica, se decidió instaurar tratamiento intravenoso con ganciclovir, como encontramos publicado en recomendaciones para lactantes de mayor edad(22,23). En nuestro paciente observamos buena respuesta al tratamiento y desaparición de la fiebre y los síntomas. No se presentaron complicaciones reseñables ni en el momento del tratamiento ni en la consulta de seguimiento posterior, aunque se ha descrito que la transmisión vertical del VHH-6 podría producir alteraciones en el neurodesarrollo y se ha relacionado con el desarrollo de epilepsia(12).

30 CREATING A BETTER FUTURE

Diestro

LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO

AMÉRICA | EUROPA | ÁFRICA | ASIA

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio

Na⁺ K⁺ Cl⁻ Ca⁺⁺ Li⁺ pH

LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

Net CERTIFICATE CE

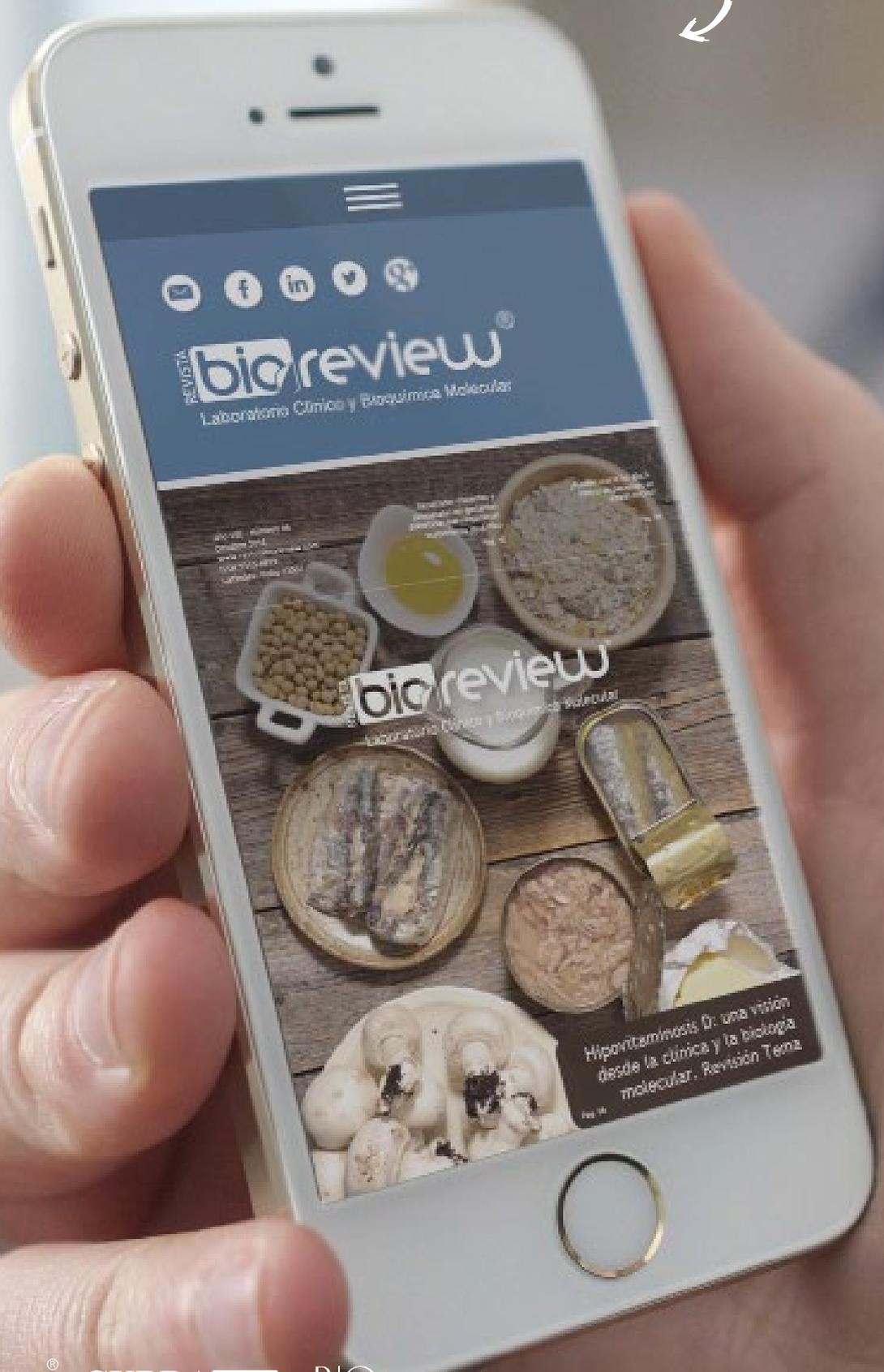
+54 11 4709 7707 | info@diestroweb.com | www.diestroweb.com

Con el avance de las técnicas de análisis microbiológico lograremos diagnosticar más casos de infecciones neonatales por este tipo de virus, por lo que se deberían establecer recomendaciones de tratamiento específicas para este grupo de edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Grady JS. Fifth and sixth diseases: more than a fever and a rash. *J Fam Pract.* 2014; 63: E1-5.
2. Hattori F, Kawamura Y, Kozawa K, Miura H, Miyake M, Yoshikawa A, Ihira M, Yoshikawa T. Clinical characteristics of Primary HHV-6B infection in children visiting the Emergency Room. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: e248-53.
3. Messacar K, Breazeale G, Wei Q, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical characteristics of infants with human parechovirus or human herpes virus-6 detected in cerebrospinal fluid tested for enterovirus or herpes simplex virus. *J Med Virol.* 2015; 87: 829-35.
4. Das BB. A Neonate with acute heart failure: Chromosomally integrated human Herpesvirus 6-associated dilated cardiomyopathy. *J Pediatr.* 2015 ; 167: 188-92.
5. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical significance of human Herpesvirus 6 positivity on the filmarray meningitis/encephalitis panel. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:1125-8.
6. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-humanherpesvirus-6-infection> (Acceso el 05/05/2020).
7. Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human Herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: A case and literatura review. *Clin Med Insights Case Rep.* 2020; 13: 1179547620912952.
8. Gantt S, Orem J, Krantz EM, Morrow RA, Selke S, Huang ML, et al. Prospective characterization of the risk factors for transmisión and symptoms of primary human Herpesvirus infections among ugandan infants. *J Infect Dis.* 2016; 214: 36-44.
9. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994; 331: 432-8.
10. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Boettrich C, McDermott MP, Lofthus GK, et al. Congenital infections with human herpesvirus (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr.* 2004; 145: 472-7.
11. Dunne WM Jr, Jevon M. Examination of human breast milk for evidence of human herpesvirus 6 by polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1993; 168: 250.
12. Caserta MT, Hall CB, Canfield RL, Davidson P, Lofthus G, Schnabel K, et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics.* 2014; 134: 1111-8.
13. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics.* 2008; 122: 513-20.
14. Sugimoto T, Tanaka-Taya K, Ono J, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus-6 infection in neonates: not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int.* 2002;44: 281-5.
15. Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, Andreis S, Franchin E, Bello FD, et al. Virological testing of cerebrospinal fluid in children aged less than 14 years with a suspected central nervous system infection: A retrospective study on 304 consecutive children from January 2012 to May 2015. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20: 588-96.
16. Tremblay C, Brady MT. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infectionin-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>(Acceso el 05/05/2020).
17. Hardarson HS. Acute viral encephalitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Acceso el 05/05/2020).
18. Weisman LE. Nosocomial viral infections in the neonatal intensive care unit. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/nosocomialviral-infections-in-the-neonatal-intensive-care-unit> (Acceso el 05/05/2020).
19. Roman Hernandez C, Calvo Rey C. Encefalitis. *Manual de Diagnostico y Terapeutica en Pediatria.* 6a ed. Panamericana; 2018. p. 1443-6.
20. Di Pentima C. Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/viral-meningitis-epidemiology-pathogenesis-and-etiology-in-children> (Acceso el 05/05/2020).
21. Baquedano I, Bernardo R, Laliena S, et al. Encephalopathy due to human herpesvirus 6 infection as exanthema subitum complication. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116: e312- 4.
22. Gonzalez Saldana N, Xochihua DL, Gomez Toscano V, Soto Catalan. Encefalitis viral por herpes virus humano tipo 6: Reporte de caso. *Rev Enferm Infecc Pediatr.* 2014; 107: 420-4.
23. Huang L, Lee C, Lee P. Me ningitis caused by human herpesvirus-6. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1443-4. ♦

Revista Bioreview
donde quieras,
cuando quieras





Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

Yasnay Jorge Sainz¹ <http://orcid.org/0000-0002-0755-727X>

Dany Cuello Almarales^{2,3} <http://orcid.org/0000-0001-9293-414X>

Luis E. Almaquer Mederos^{2,3} <http://orcid.org/0000-0003-0887-2359>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Cuello". Holguín, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

³Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.

Revista Habanera de Ciencias Médicas versión On-line ISSN 1729-519X

Rev haban cienc méd vol.20 no.3 La Habana mayo.-jun. 2021 Epub 16-Jun-2021 - Calle 146 No. 2511 esq Ave 31 Playa, La Habana, CP 11600
cmrrhaban@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: Varias enfermedades neurodegenerativas están asociadas a alteraciones en el metabolismo del folato, lo que tiene sustanciales implicaciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas potenciales.

Objetivo: Reflejar la relevancia del metabolismo del folato para enfermedades neurodegenerativas, destacando su significación fisiopatológica y clínica, y sus implicaciones terapéuticas.

Material y métodos: Se consultaron las bases de datos es-

pecializadas en busca de artículos publicados hasta marzo de 2020. Se emplearon descriptores específicos y operadores booleanos. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos, teniendo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Desarrollo: Fueron identificadas evidencias de asociación entre alteraciones del metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas. Se han identificado variantes en genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo del folato, y modificaciones en patrones de metilación de ADN, asociadas al riesgo o a la gravedad clínica de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Temblor Esencial y Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Fueron encontradas asociaciones entre enfermedades neurodegenerativas y alteraciones en los niveles de metabolitos del folato, y la frecuencia de micronúcleos. Se han realizado varios estudios observacionales o experimentales que indican que la suplementación con ácido fólico y vitaminas B6 y B12, tiene utilidad terapéutica potencial en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones: El metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica, clínica y terapéutica para enfermedades neurodegenerativas. El uso de estrategias dirigidas a restaurar los niveles normales de folatos o de co-factores enzimáticos involucrados en el metabolismo del folato, o a reducir la acumulación de homocisteína, tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de estas enfermedades.

Palabras clave: Ácido fólico; enfermedades neurodegenerativas; epigenómica; inestabilidad genómica; metabolismo

Abstract: Relevance of folate metabolism in neurodegenerative disorders

Introduction: Several neurodegenerative disorders are associated with alterations in folate metabolism, having essential physiopathological, clinical and therapeutic implications.

Objective: To assess the relevance of folate metabolism in neurodegenerative disorders, highlighting its physiopathological, clinical and therapeutic significance.

Material and Methods: Specialized biomedical databases were searched for studies published up to March 2020. Descriptors and Boolean operators were used. Advanced search strategy was used for the selection of articles, taking into account the methodological quality and validity of the studies.

Results: Strong evidence of the association between folate metabolism and neurodegenerative disorders were identified. Enzyme-coding

genes involved in folate metabolism and epigenetic DNA modifications associated with increased risk or disease severity in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases, Essential Tremor, and Spinocerebellar ataxia type 2 were also identified. Associations between neurodegenerative disorders and altered levels of folate metabolites and the frequency of micronuclei were found. A number of observational and experimental studies have demonstrated that the supplementation with folic acid and vitamin B6 and B12 has therapeutic potential in the context of neurodegenerative disorders.

Conclusions: Folate metabolism is of physiopathological, clinical and therapeutic relevance for neurodegenerative disorders. The use of strategies to normalize folate levels or enzyme cofactors involved in folate metabolism or to reduce homocysteine levels has potential therapeutic applications for these disorders.

Keywords: Epigenomics; folic acid; genomic instability; metabolism; neurodegenerative disorders

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son cada vez más reconocidas como principales causas de muerte y discapacidad en el mundo.¹ En este contexto, resulta de vital importancia la caracterización de la fisiopatología molecular de estas enfermedades, con el propósito subsiguiente de identificar biomarcadores y dianas terapéuticas potenciales.² En particular, el estudio de la asociación entre enfermedades neurodegenerativas y el metabolismo del folato representa un tema que se investiga con intensidad.^{3,4}

El metabolismo del folato es de gran significación para múltiples procesos fisiológicos a nivel celular. Entre estos se incluyen la síntesis de ácidos nucleicos por medio de la biosíntesis de purinas y timidina, la homeostasis de aminoácidos (glicina, metionina y serina), la regulación epigenética y la defensa antioxidante.⁵ Además, el metabolismo del folato está vinculado a la síntesis de neurotransmisores monoamina por medio de la tetrahydrobiopterina,⁶ lo cual es de particular importancia para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso central.

Por medio de estudios observacionales y experimentales, se han establecido nexos entre varios factores vinculados al metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas. Estas asociaciones fueron obtenidas a nivel genético por medio del estudio de genes candidatos,^{4,7} a nivel epigenético fundamentalmente en lo relativo a los patrones de metilación de ADN,⁸ a nivel bioquímico por medio de la determinación de los niveles séricos de metabolitos del folato,⁹ a nivel celular a partir del estudio de marcadores de inestabilidad genómica,¹⁰ y a nivel clínico.¹¹

La caracterización del vínculo entre enfermedades neurodegenerativas y el metabolismo del folato ha permitido identificar biomarcadores potenciales de la gravedad clínica y dianas terapéuticas.¹² Varios ensayos clínicos han sido realizados con el fin de evaluar la efectividad del tratamiento con vitaminas, incluyendo a los folatos, con resultados promisorios.¹³

Aun cuando existen numerosos reportes que vinculan al metabolismo del folato con enfermedades neurodegenerativas, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa o poco sistematizada. Por tanto, resulta de importancia reunir en un cuerpo teórico las evidencias más actuales que fundamentan la relación entre el metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, el objetivo de la presente revisión de la literatura es reflejar la relevancia del metabolismo del folato para enfermedades neurodegenerativas, destacando su significación fisiopatológica y clínica, y sus implicaciones terapéuticas.

Material y Métodos

Se realizó una revisión de la literatura entre los meses de enero a marzo de 2020. Se consultaron las bases de datos PubMed, EBSCO, Clinical key, Scopus, Embase y HighWire, en busca de artículos publicados sobre el tema de investigación. Fueron utilizados los siguientes criterios de búsqueda, diseñados a partir de términos incluidos en el tesoro DeCs o de sus equivalentes en inglés incluidos en el tesoro MeSH: [neurodegeneración AND folatos] OR, [Enfermedad de Alzheimer AND folatos] OR, [Enfermedad de Parkinson AND folatos] OR, [Esclerosis Lateral Amiotrófica AND folatos] OR, [Temblor Esencial AND folatos] OR, [Enfermedad de Huntington AND folatos] OR, [Ataxia espino-cerebelosa AND folatos] OR, [epigenética AND folatos] OR, [metilación AND folatos] OR, [epigenética AND folatos AND neurodegeneración] OR, [micronúcleos AND folatos] OR, [micronúcleos AND folatos AND neurodegeneración]. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Fueron realizadas búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio, para evitar la pérdida de información relevante.

Fueron incluidas todas las referencias encontradas, publicadas en revistas nacionales o internacionales y sustentadas en la práctica de revisión por expertos o pares, que describen resultados de estudios transversales, de caso-control, de cohorte, cuasi-experimentales, ensayos pre-clínicos o clínicos, o meta-análisis. Fueron excluidas

las referencias con duplicación de resultados. Del total de 157 referencias bibliográficas consultadas fueron incluidas 79, relacionadas con aspectos básicos, clínicos y terapéuticos del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

Una vez escogida la bibliografía, fue realizado un análisis de contenido de los diferentes artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios. Las limitaciones de este artículo de revisión derivan esencialmente de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

Desarrollo

Fundamentos bioquímicos del metabolismo del folato

De modo convencional, “folatos” es un término genérico que hace referencia a un grupo de compuestos que, dadas sus estructuras químicas, forman parte del grupo “B” de las vitaminas hidrosolubles. Los folatos están constituidos por un anillo aromático de 2-amino-4-hidroxi-pteridina unido al ácido para-aminobenzoico (PABA, por sus siglas en inglés) por medio de un grupo metileno (CH₂), y un grupo α-amino de un monoglutamato o poli-γ-glutamato unido al PABA por medio de un enlace amida. El anillo aromático de 2-amino-4-hidroxi-pteridina y el PABA pueden sufrir cambios en su estado redox, mientras que el poli-γ-glutamato impide que el folato atraviese libremente las membranas celulares.¹⁴

Los folatos con poli-γ-glutamato se ingieren regularmente en la dieta formando parte de alimentos de origen natural como las verduras de hojas verdes y las leguminosas, entre otras fuentes. La absorción de estos compuestos ocurre a nivel de las microvellosidades intestinales, siendo imprescindible que inicialmente sufran un proceso de hidrólisis. Este proceso de hidrólisis es catalizado por la glutamato carboxipeptidasa II, que reduce la cola de poli-γ-glutamato a solo tres residuos, así, entonces, permite su entrada al citoplasma celular.¹⁵

Por el contrario, el “ácido fólico”, compuesto sintético que se adiciona a diferentes alimentos fortificados o que se ingiere en forma de suplemento nutricional; presenta un monoglutamato y su absorción parece ocurrir por medio de mecanismos de transporte pasivo.¹⁴ Una vez en el citoplasma celular, el folato monoglutámico es transformado en un cofactor metabólicamente activo, por medio

de la adición de una nueva cola de poli- γ -glutamato. Esta cola de poli- γ -glutamato impide la salida de este compuesto al espacio extracelular, y lo convierte en un sustrato más específico para las enzimas involucradas en su metabolismo.¹⁴

El ciclo del folato implica la reducción del anillo de pteridina en la posición del nitrógeno 8 del folato, con la consecuente formación de dihidrofolato (DHF). Al continuar la reducción en el nitrógeno 5 se forma el tetrahidrofolato (THF), siendo esta la forma coenzimática activa. Ambas reacciones son catalizadas por la dihidrofolato reductasa (DHFR). El THF puede ser transformado en metiltetrahidrofolato por medio de la transferencia de carbonos a sus nitrógenos 5 y 10, en una reacción que puede ser catalizada por la serina hidroximetiltransferasa (SHMT1) o por la metilendetrahidrofolato dehidrogenasa 1 (MTHFD1), depende de la fuente.

El 5,10-metilenotetrahidrofolato resultante de la transformación del THF es convertido en 5-metiltetrahidrofolato, en una reacción catalizada por la metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El 5-metiltetrahidrofolato resultante es utilizado en procesos de transferencia de electrones en el contexto de un conjunto de procesos de biosíntesis, como la síntesis de purinas y pirimidinas y en la remetilación de la homocisteína en metionina, como parte del ciclo de la metionina. La homocisteína también puede obtener un grupo metilo de la betaína, por medio de una reacción catalizada por la betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT).¹⁴

La MTHFR participa en la biosíntesis de los neurotransmisores más importantes a nivel del cerebelo por medio de la tetrahidrobiopterina, y también modula la síntesis de fosfolípidos y de mielina por medio del metabolismo de compuestos de un carbono.⁶ Adicionalmente, se ha reportado que la deficiencia de su producto metabólico, el 5-metiltetrahidrofolato, es un biomarcador potencial de degeneración temprana de neuronas motoras.¹² Mientras que la DHFR se ocupa de la conversión inicial de los folatos incorporados con la dieta para hacerlos metabólicamente activos, la MTHFR es la enzima reguladora de la cinética del ciclo de metilo, para proveer unidades de carbono unidas a folato para la síntesis y reparación de ADN.¹⁴

El 5-metiltetrahidrofolato resultante de la transformación del 5,10-metilenotetrahidrofolato por la MTHFR, aporta el grupo metilo para la remetilación de homocisteína en metionina, en una reacción catalizada por la metionina sintetasa, enzima que utiliza cianocobalamina (vitamina

B12) como co-factor. La metionina resultante, puede ser adenilada para dar lugar al S-adenosilmetionina (SAM), un cofactor que actúa como donante de grupos metilo, y que resulta esencial para la regulación epigenética, y en varios procesos biosintéticos, incluyendo aquellos que promueven la síntesis de neurotransmisores monoamina.^{5,6}

Por su parte, la demetilación del SAM por medio de una metiltransferasa da lugar al S-adenosilhomocisteína (SAH), el cual puede ser transformado en homocisteína por medio de la adenosilhomocisteinasa. La homocisteína resultante puede ser remetilada para producir metionina o puede ser convertida en cistationina por la cistationina β -sintetasa, enzima que utiliza piridoxina (vitamina B6) como co-factor, como parte de la ruta de la trans-sulfuración que finaliza con la síntesis de glutatión.^{5,15}

Papel del metabolismo del folato en enfermedades neurodegenerativas

Se han establecido asociaciones entre distintos factores vinculados al metabolismo del folato y varias enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentran la enfermedad de Alzheimer,^{3,16,17} de Parkinson,¹⁸ el Temblor Esencial,¹⁹ la Esclerosis Lateral Amiotrófica,^{12,20} y enfermedades poliglutamínicas como la enfermedad de Huntington^{21,22} y la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.4. Entre las evidencias que sustentan estas asociaciones, se relacionan la ocurrencia de alteraciones en los niveles de folatos y en otros metabolitos derivados del metabolismo del folato, y el vínculo entre variantes alélicas en genes codificantes de enzimas clave en el metabolismo del folato y el riesgo o gravedad clínica de estas enfermedades.

Adicionalmente, existen evidencias indirectas que derivan de la ocurrencia de variaciones epigenéticas o de eventos de inestabilidad genómica en estas enfermedades.^{8,10} De hecho, se ha demostrado que el folato y sus metabolitos resultan esenciales para la regulación epigenética²³ y para la prevención de la ocurrencia de micronúcleos,²⁴ que son marcadores de ruptura o de segregación inadecuada de cromosomas y, por tanto, de inestabilidad genómica.²⁵ Además, se han identificado polimorfismos en genes que codifican proteínas involucradas en el transporte y metabolismo del folato, asociados a la ocurrencia de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica. Así, se ha observado asociación entre la frecuencia de micronúcleos y los polimorfismos C677T (rs1801133) del gen MTHFR,²⁶ G80A (rs1051266) del gen RFC -transportador de folato reducido-, y A2756G (rs1805087) del gen MTR -metionina sintasa-.²⁷

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es la forma más común de demencia, representa 60 a 80 % de los casos. Se estima que su prevalencia se incrementa progresivamente a nivel mundial a medida que la población envejece; se anticipa que más de 131 millones de personas padecerán esta enfermedad hacia 2050.³ Se caracteriza por la ocurrencia de pérdida de memoria y lenguaje, alteraciones de las funciones ejecutivas y visuo-espaciales, y alteraciones del comportamiento.²⁸ Las características patológicas que la distinguen consisten en la ocurrencia de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares.²⁹ Varias evidencias sugieren la implicación del metabolismo del folato en la fisiopatología de esta enfermedad.

En pacientes con AD se ha demostrado que la gravedad de la atrofia cerebral está relacionada con bajas concentraciones de folato sérico.³⁰ También se ha demostrado que los niveles de cistationina, metionina, SAM, SAH, serina, cisteína y 5-metiltetrahidrofolato son factores estrechamente asociados al deterioro cognitivo en el transcurso de la enfermedad.⁹

Adicionalmente, por medio de un meta-análisis se demostró que el polimorfismo genético C677T (rs1801133) en el gen MTHFR está asociado al riesgo de padecer de AD.⁷ Particularmente, se obtuvo que el genotipo T677T está asociado a un riesgo incrementado de padecer de AD. Este genotipo se asocia a una MTHFR termolábil con actividad reducida, que provoca la inhibición de la síntesis de 5-metiltetrahidrofolato y la acumulación de 5,10-metilenotetrahidrofolato, con el consiguiente incremento en los niveles de homocisteína.³¹ Significativamente, se ha reportado la ocurrencia de elevados niveles de homocisteína asociados al diagnóstico y la progresión de la AD,³² que pudiera mediar la asociación entre el genotipo T677T y el riesgo de padecer esta enfermedad.

Por otra parte, varios estudios demuestran la ocurrencia de alteraciones epigenéticas asociadas a la fisiopatología de la AD, probablemente vinculadas a perturbaciones en el metabolismo del folato. Así, se ha comprobado la ocurrencia de una significativa variabilidad inter-individual en los patrones de metilación del promotor del gen MTHFR, probablemente asociada a la edad de inicio de esta enfermedad.³³

Adicionalmente, se ha demostrado la ocurrencia de alteraciones en los niveles de 5-metilcitosina y de 5-hidroximetilcitosina, dos marcadores de metilación e hidroxime-

tilación del ADN, en el hipocampo y giro parahipocampal, cerebelo, lóbulo parietal inferior y giros temporales superior y medio, de pacientes fallecidos a causa de la AD.³⁴ También se ha comprobado la ocurrencia de hipermetilación de ADN a nivel de la capa de células piramidales en la corteza frontal de pacientes fallecidos a causa de la AD, fundamentalmente a nivel de los genes HOXA3, GSTP1, CXXC1-3 y BIN1.³⁵ Adicionalmente, se ha demostrado la existencia de un incremento en la frecuencia de micronúcleos en pacientes con AD.³⁶ Aunque no han sido completamente caracterizados los mecanismos moleculares involucrados, estas alteraciones epigenéticas y eventos de inestabilidad genómica en asociación con el metabolismo del folato podrían ser de relevancia fisiopatológica y terapéutica.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo, después de la AD, con una incidencia anual ajustada a la edad de 14 por 105 habitantes en la población general de países industrializados, y de 160 por 105 en personas con más de 64 años de edad.³⁷ Clínicamente, la PD se caracteriza por la ocurrencia de temblor en reposo, inestabilidad postural, semblante inexpressivo, rigidez y, menos comúnmente, trastornos cognitivos.³⁸ Este cuadro clínico es, en esencia, resultante de la pérdida neuronal en la sustancia nigra con denervación dopaminérgica del estriado.³⁹

En pacientes con la enfermedad de Parkinson se ha asociado la edad de inicio de la enfermedad con los polimorfismos genéticos C677T (rs1801133)^{40,41} y A1298C (rs1801131)⁴² del gen MTHFR. Sin embargo, los resultados obtenidos son parcialmente contradictorios en cuanto al rol diferencial de las variantes alélicas sobre la edad de inicio. Así, en un estudio de 94 casos esporádicos con PD y 146 controles sanos realizado en Taiwán, se obtuvo que los pacientes portadores del alelo "T", principalmente aquellos pacientes mayores de 60 años, mostraban una edad de inicio hasta 3,4 años más temprana.⁴⁰

No obstante, un estudio posterior realizado en 120 pacientes italianos con PD idiopático, reportó que la presencia del genotipo C677C implicó una edad de inicio significativamente más temprana.⁴¹ Estos resultados contradictorios pudieran deberse a diferencias metodológicas entre los estudios o a especificidades poblacionales en cuanto al trasfondo genético. En cualquier caso, se requiere de estudios adicionales para establecer el papel de este poli-

morfismo genético en la fisiopatología de la PD.

Por otra parte, se ha asociado la ocurrencia de hiperhomocisteinemia, bajos niveles de folato y de cianocobalamina a la presencia de trastornos cognitivos en pacientes con PD,⁴³ y a la ocurrencia de hiperintensidad de la sustancia blanca cerebral.⁴⁴ Niveles elevados de homocisteína también se han asociado a deterioro cognitivo y de la función motora en pacientes con PD.¹¹ Adicionalmente, se han identificado alteraciones epigenéticas ⁴⁵ e incremento en la frecuencia de micronúcleos en pacientes con PD,⁴⁶ sugestivos de la ocurrencia de alteraciones en el metabolismo del folato.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), es una enfermedad caracterizada por la ocurrencia de déficit motores heterogéneos, que se desarrollan en el transcurso de semanas o meses, y que resultan de la pérdida progresiva de neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal.⁴⁷ La ALS tiene una prevalencia que varía entre 4,1 y 8,4 por 105 habitantes a nivel mundial.⁴⁸

En pacientes con ALS se encontraron niveles elevados de homocisteína plasmática asociados a la progresión de la enfermedad. En estos pacientes también se observó que los niveles de folato sanguíneo estaban disminuidos, al parecer como respuesta compensatoria ante la elevación de los eventos citotóxicos asociados a la acumulación de homocisteína.²⁰ También se ha reportado una significativa disminución en las concentraciones de 5-metiltetrahidrofolato a nivel de plasma, médula espinal y corteza cerebral, desde etapas presintomáticas en un modelo murino transgénico SOD1 G93A de la ALS, y se propuso que la disminución en la actividad de la MTHFR pudiera estar relacionada con variantes genéticas en el gen SOD1, o en otro gen asociado a la patología de esta enfermedad.¹²

Adicionalmente, se ha demostrado que la homocisteína es tóxica para neuronas motoras y la metil-cianocobalamina puede rescatar neuronas motoras de la apoptosis inducida por homocisteína, en cultivos de células NSC-34D resultantes de la fusión entre células neuronas motoras y células de neuroblastoma.⁴⁹ Por otra parte, se han identificado alteraciones en los patrones de metilación en genes relevantes a la fisiopatología de la ALS como SERPINA1 y C9orf72,⁵⁰ lo que probablemente se asocie a variaciones en el metabolismo del folato.

Temblor Esencial

El Temblor Esencial (ET, por sus siglas en inglés) es uno de los trastornos del movimiento más comunes en las poblaciones humanas; en individuos de más de 60 años de edad alcanza una prevalencia que varía entre 2,3 y 14,3 %.⁵¹ Frecuentemente, se define como un temblor de acción crónico de miembros superiores, que no está asociado a otros signos neurológicos como distonía, parkinsonismo o ataxia.⁵² Varias evidencias sugieren que la presentación clínica de la enfermedad se debe a alteraciones distintivas en la corteza cerebelosa y las vías eferentes del cerebelo.^{53,54}

Las evidencias disponibles respecto al vínculo del metabolismo del folato en la fisiopatología del ET son escasas e inconsistentes. En un estudio inicial realizado en 158 pacientes con ET y 246 controles sanos no relacionados procedentes de Turquía, fue evaluada la asociación entre el ET y los polimorfismos C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131) del gen MTHFR. Se obtuvo que el genotipo T677T y los genotipos compuestos T677T/A1298A y C677C/C1298C, constituyen factores de riesgo para el ET.⁵⁵ En relación con la significación fisiológica de esta asociación fue sugerido que, dada la relevancia del gen MTHFR en los patrones de metilación del ADN, los mecanismos de regulación de los genes involucrados en la producción de sustancias tremorogénicas podrían ser modulados epigenéticamente.⁵⁵

En un estudio más reciente realizado en 200 pacientes con ET y 430 controles sanos no relacionados procedentes de China, no se obtuvieron evidencias de asociación entre los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR y el ET. Sin embargo, se sugirió que no debía ser excluida una potencial asociación entre el polimorfismo A1298C y el ET, dado que se obtuvieron asociaciones de significación marginal.⁵⁶

Las inconsistencias entre ambos estudios pudieran deberse a la existencia de heterogeneidad en el diagnóstico clínico, en los métodos de genotipaje o a la ocurrencia de estratificación poblacional diferencial entre los grupos poblacionales estudiados. Se requieren estudios adicionales en otras poblaciones del mundo para establecer el papel de los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR en la etiología del ET.

Adicionalmente, se han identificado 753 genes con patrones de metilación alterados en pacientes con ET.⁵⁷ En particular, los cinco genes con mayor número de CpGs

hipermetilados fueron: ZNF664, HOOK2, PTPRN2, CCDC92 y COL18A1; mientras que los cinco con mayor número de CpGs hipometilados fueron: ARHGAP27P1, ZFYVE28, ARHGAP45, ARHGEF10L y COL5A1.57 Estos cambios en los patrones de metilación pudieran estar asociados a alteraciones en el metabolismo del folato.

Enfermedades poliglutamínicas

Las enfermedades poliglutamínicas son causadas por la expansión de secuencias repetitivas de CAG en regiones codificantes de genes específicos, son eminentemente neurológicas, muestran inestabilidad intergeneracional y somática de la secuencia repetitiva de CAG, inclusiones proteicas citoplasmáticas o intranucleares, y tienen patrones neuropatológicos específicos.^{2,58} Dada la comunidad de rasgos que caracterizan a las enfermedades poliglutamínicas, se presume que compartan mecanismos fisiopatológicos similares.² Este grupo de dolencias incluye a la enfermedad de Huntington (HD, del inglés: Huntington's disease), la Atrofia Muscular Espinobulbar (SBMA, del inglés: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy), la Atrofia Dentatorubral-Páldolusiana (DRPLA, del inglés: Dentatorubral pallidolusian atrophy), y a las Ataxias Espinocerebelosas (SCA) tipo 1, tipo 2, tipo 3 -o enfermedad de Machado-Joseph (MJD, del inglés: Machado-Joseph disease)-, tipo 6, tipo 7 y tipo 17.^{2,58}

En general, el vínculo del metabolismo del folato con la fisiopatología de enfermedades poliglutamínicas ha sido poco abordado, y se ha limitado a estudios de asociación genética en pacientes con HD o con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2),^{4,21,22,59,60} y a la asociación entre estas enfermedades y la ocurrencia de micronúcleos.^{10,61}

Haciendo uso de la estrategia de genes candidatos, inicialmente se identificó el polimorfismo A1298C (rs1801131) en el gen MTHFR como modificador de la edad de inicio en pacientes alemanes con HD.²¹ Sin embargo, en un estudio posterior realizado con el uso de una metodología diferente para el procesamiento estadístico de la información, no se pudo confirmar el efecto del polimorfismo A1298C sobre la edad de inicio de la enfermedad.⁵⁹ Por otra parte, en un estudio global del genoma se identificó una región en el cromosoma 5, contentiva de los genes MSH3 (del inglés: mismatch repair) y DHFR -codificante de la dihidrofolato reductasa-, como modificadora de la progresión clínica de la enfermedad.²² Resultados similares se obtuvieron más recientemente,⁶⁰ sugiriendo funciones significativas para rutas de reparación de ADN y del metabolismo del folato en la fisiopatología de la enfermedad de Huntington.

En un estudio reciente, basado en la estrategia de genes candidatos, fue evaluada la asociación entre la SCA2 y los polimorfismos C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131) del gen MTHFR. No se obtuvieron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a las frecuencias alélicas o genotípicas de estos polimorfismos, confirmando que el riesgo de SCA2 no depende de la actividad de la enzima MTHFR. Sin embargo, el polimorfismo A1298C estuvo significativamente asociado a la latencia sacádica, de modo que la presencia de al menos un alelo "C" -genotipos "AC" o "CC"- se asoció a la prolongación de la latencia sacádica en la SCA2.⁴

En adición a los estudios de asociación genética, se ha comprobado la existencia de alteraciones epigenéticas a nivel de ADN en enfermedades poliglutamínicas,^{62,63,64} posiblemente resultantes de alteraciones en el metabolismo del folato. Además, se ha establecido un vínculo entre la HD o la SCA2 y la frecuente ocurrencia de anomalías nucleares, particularmente micronúcleos. De hecho, en un modelo murino de la HD y en pacientes afectados por esta enfermedad, se ha observado una elevada frecuencia de células dismórficas que incluyen células con morfología nuclear aberrante y micronúcleos.⁶¹ También en pacientes con SCA2 se ha reportado una elevada frecuencia de células con micronúcleos, y se ha sugerido que esta anomalía nuclear constituye un biomarcador periférico potenciales de la SCA2.¹⁰

De conjunto, estas evidencias sugieren que el metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, temblor esencial o enfermedades poliglutamínicas, y potencialmente importantes en el contexto de enfermedades neurodegenerativas humanas adicionales. No obstante, resulta necesario replicar las asociaciones encontradas entre marcadores del metabolismo del folato y enfermedades neurodegenerativas, en poblaciones adicionales de pacientes con estas enfermedades.

Asimismo, sería de gran importancia profundizar en las asociaciones entre el fenotipo clínico y el genotipo derivado de polimorfismos funcionales en genes codificantes de enzimas involucradas en el metabolismo del folato en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Además, el establecimiento de asociaciones entre marcadores del metabolismo del folato y los perfiles epigenéticos o epigenómicos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, permitiría profundizar en los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas enfermedades e identificar nuevas dianas terapéuticas.

Dada la potencial relevancia fisiopatológica del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, las estrategias de intervención orientadas a restaurar los niveles normales de folatos o de co-factores enzimáticos involucrados en el metabolismo del folato o a reducir la acumulación de homocisteína, tendrían utilidad potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Implicaciones terapéuticas

Evidencias obtenidas por medio de estudios observacionales o experimentales, indican que la suplementación con ácido fólico y vitaminas B6 y B12 tiene utilidad terapéutica potencial en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. Así, se ha comprobado que niveles elevados de folato se asocian a una mayor probabilidad de no padecer de trastornos de la memoria o de demencia.³⁰ También se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico previene el estrés oxidativo inducido por homocisteína, a partir de la reducción de los niveles intracelulares de superóxido y de peróxido de hidrógeno.⁶⁵

Los efectos neuroprotectivos de la suplementación con ácido fólico también han sido demostrados en ratones transgénicos que muestran hiperhomocisteinemia.⁶⁶ Por otra parte, en un modelo transgénico de la ALS se comprobó que la administración de ácido fólico o de ácido fólico más vitamina B12, redujo los niveles de homocisteína, inhibió la activación de microglías y astrocitos, redujo los niveles de estrés oxidativo, provocó la subexpresión de genes pro-apoptóticos y retardó el inicio de la enfermedad.⁶⁷ Aunque en este modelo la administración de vitamina B12 no modificó la patología, en un cultivo celular híbrido de neuronas motoras y de neuroblastoma se comprobó que tiene efectos neuroprotectores.⁶⁷

En un ensayo clínico a doble ciegas aleatorizado de 24 meses de duración, realizado en pacientes con deterioro cognitivo leve, se comprobó que la administración de altas dosis de ácido fólico (0,8 mg/día), vitamina B12 (0,5 mg/día) y vitamina B6 (20 mg/día), se asociaron a una significativa disminución de la tasa media de atrofia cerebral.⁶⁸ En el contexto, otro ensayo clínico aleatorizado de 24 meses de duración, realizado en pacientes con deterioro cognitivo leve, se demostraron efectos beneficiosos de la suplementación con ácido fólico (0,8 mg/día), vitamina B12 (0,5 mg/día) y vitamina B6 (20 mg/día) sobre la memoria verbal, aunque solo en aquellos pacientes con bajos niveles iniciales de ácido fólico, vitaminas B6 y B12.⁶⁹ Más recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado de seis meses de

duración, la administración de 400 mg/día de ácido fólico se asoció a una mejoría de la memoria a corto plazo.⁷⁰

De modo similar, en pacientes con hiperhomocisteinemia se ha encontrado que la administración de suplementos nutricionales que contienen folato y vitaminas B6 y B12, reduce los niveles de homocisteína y mejora la función cognitiva.^{71,72,73} Sin embargo, como resultado de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados en el que fueron incluidos 679 pacientes con demencia, o con enfermedad de Alzheimer en particular, y que implicaron la administración de ácido fólico, vitaminas B6 y B12, se observó una significativa reducción en los niveles de homocisteína, aunque no hubo mejoría en la función cognitiva de los pacientes tratados.⁷⁴ Resultados similares fueron obtenidos por medio de un meta-análisis que incluyó 31 ensayos clínicos aleatorizados realizados en individuos con o sin déficit cognitivo.⁷⁵

Aunque las evidencias disponibles sugieren que la suplementación con vitaminas B, incluyendo a los folatos, pudiera convertirse en una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, los resultados obtenidos en el contexto de ensayos clínicos no son consistentes. Tal inconsistencia probablemente se deba a la influencia de factores dietéticos y no dietéticos adicionales que se han asociado a la ocurrencia de hiperhomocisteinemia, y a la heterogeneidad en los diseños experimentales. Entre los elementos más variables en los ensayos clínicos realizados, se encuentran el tipo de suplemento nutricional administrado, la población de origen de la muestra estudiada y la duración del tratamiento. Esta heterogeneidad dificulta la extracción de conclusiones válidas a partir de la información disponible.^{75,76}

Adicionalmente, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha se limitan a evaluar la repercusión de la intervención terapéutica sobre la función cognitiva y no exploran sus efectos sobre otros indicadores de gravedad clínica. En consecuencia, se ha sugerido profundizar en el papel de las vitaminas B en la fisiopatología de estas enfermedades¹³ y mejorar los diseños experimentales, de modo que se logre un mejor acercamiento a la variabilidad intra-individual y al estudio de las interacciones entre diferentes factores con influencia potencial sobre las variables de salida.^{76,77}

También se ha propuesto evaluar el efecto de nuevas combinaciones de suplementos nutricionales. Así, recientemente, se propuso la evaluación de un coctel terapéutico con 5-metiltetrahidrofolato, metil B12, betaína y N-acetil-

cisteína para el tratamiento de la AD.⁷⁸ Mientras que la N-acetilcisteína alivia el estrés oxidativo al favorecer la síntesis de glutatión reducido,⁷⁹ el 5-metiltetrahydrofolato, la vitamina B12 y la betaina son necesarios para la conversión de homocisteína en metionina,¹⁴ y contribuir así a reducir la concentración de homocisteína. Aunque esta alternativa fue propuesta para el tratamiento de la AD, su uso podría extenderse a otras enfermedades neurodegenerativas en las ocurran alteraciones en el metabolismo del folato.

De modo general, aunque la presente revisión de literatura se limita a varias de las enfermedades neurodegenerativas más comunes a nivel mundial, representa una contribución a la sistematización del conocimiento disponible sobre la importancia del metabolismo del folato para enfermedades neurodegenerativas. Adicionalmente, se señalan las principales limitaciones metodológicas de las investigaciones realizadas hasta la fecha en este campo del conocimiento y se sugieren áreas para el desarrollo de nuevos estudios.

Conclusiones

El metabolismo del folato es de relevancia fisiopatológica y clínica para las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, temblor esencial y enfermedades poliglutámicas, si bien se requieren estudios adicionales para identificar y caracterizar los mecanismos moleculares implicados. El uso de estrategias dirigidas a restaurar los niveles normales de folatos o de co-factores enzimáticos involucrados en el metabolismo del folato o a reducir la acumulación de homocisteína, tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 459-80.
2. Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(10): 590-605.
3. Robinson N, Grabowski P, Rehman I. Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate?. *Mech Ageing Dev.* 2018; 174: 86-94.
4. Almaguer Mederos LE, Jorge Sainz Y, Almaguer Gotay D, Aguilera Rodríguez R, Rodríguez Labrada R, Velázquez Pérez L, et al. One-carbon metabolism factor MTHFR variant is associated with saccade latency in Spinocerebellar Ataxia type 2. *J Neurol Sci.* 2020; 409: 116586.
5. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2017; 25 (1): 27-42.
6. Hsieh YC, Chou LS, Lin CH, Wu HC, Li DJ. Serum folate levels in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019; 19 (1): 305.
7. Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T polymorphism and Alzheimer disease risk: a meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2017; 54 (2): 1173-86.
8. Berson A, Nativio R, Berger SL, Bonini NM. Epigenetic regulation in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 2018; 41(9): 587-98.
9. Dayon L, Guiraud SP, Corthésy J, Da Silva L, Migliavacca E, Tautvydaitė D, et al. One-carbon metabolism, cognitive impairment and CSF measures of Alzheimer pathology: homocysteine and beyond. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9 (1): 43.
10. Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE, Vázquez Mojena Y, Almaguer Gotay D, Zayas Fera P, Laffita Mesa J, et al. Buccal cells micronucleus frequency is significantly elevated in Cuban patients with Spinocerebellar Ataxia type 2. *Archives of Medical Research.* 2017; 48 (3): 297-302.
11. Sleeman I, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Johnston F, Khoo TK, et al. Urate and homocysteine: predicting motor and cognitive changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9 (2): 351-9.
12. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Decreased level of 5-methyltetrahydrofolate: a potential biomarker for pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010; 293 (1-2): 102-5.
13. Craenen K, Verslegers M, Baatout S, Benotmane MA. An appraisal of folates as key factors in cognition and ageing-related diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2020; 60 (5): 722-39.
14. Zheng Y, Cantley LC. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. *J Exp Med.* 2019; 216 (2): 253-66.

15. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42 (4): 673-85.
16. Coppedè F. One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: focus on epigenetics. *Curr Genomics*. 2010; 11(4):246-60.
17. Troesch B, Weber P, Mohajeri MH. Potential links between impaired one-carbon metabolism due to polymorphisms, inadequate B-vitamin status, and the development of Alzheimer's disease. *Nutrients*. 2016; 8 (12): E803.
18. Miller JW. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev*. 2002; 60 (12): 410-3.
19. Sazci A, Ergul E, Bayulkem K. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with essential tremor in Turkey. *Movement Disorders*. 2004;19 (12): 1472-476.
20. Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Tortelli R, Serlenga L, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008; 70 (3): 222-5.
21. Brune N, Andrich J, Gencik M, Saft C, Müller T, Valentin S, et al. Methyltetrahydrofolate reductase polymorphism influences onset of Huntington's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2004; (68): 105-10.
22. Hensman Moss DJ, Pardiñas AF, Langbehn D, Lo K, Leavitt BR, Roos R, Durr A, et al. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (9): 701-11.
23. Kok DE, Steegenga WT, McKay JA. Folate and epigenetics: why we should not forget bacterial biosynthesis. *Epigenomics*. 2018; 10 (9): 1147-50.
24. Fenech M, Kirsch Volders M, Natarajan AT, Surrallés J, Crott JW, Parry J, et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*. 2011; 26 (1): 125-32.
25. Ye CJ, Sharpe Z, Alemara S, Mackenzie S, Liu G, Abdallah B, et al. Micronuclei and genome chaos: changing the system inheritance. *Genes*. 2019; 10: 366.
26. Botto N, Andreassi MG, Manfredi S, Masetti S, Cocci F, Colombo MG, et al. Genetic polymorphisms in folate and homocysteine metabolism as risk factors for DNA damage. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11: 671-8.
27. Dhillon V, Thomas P, Fenech M. Effect of common polymorphisms in folate uptake and metabolism genes on frequency of micronucleated lymphocytes in a South Australian cohort. *Mutation Research*. 2009; 665: 1-6.
28. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis*. 2017; 57(3): 645-65.
29. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2019; 14: 32.
30. Wang H, Odegaard A, Thyagarajan B, Hayes J, Cruz KS, Derosiers MF, et al. Blood folate is associated with asymptomatic or partially symptomatic Alzheimer's disease in the Nun study. *J Alzheimers Dis*. 2012; 28: 637-45.
31. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition & Metabolism*. 2017; 14:78.
32. Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (1): 46-9.
33. Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2008; 3 (7): e2698.
34. Ellison EM, Abner EL, Lovell MA. Multiregional analysis of global 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine throughout the progression of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2017; 140: 383-94.
35. Hernández HG, Sandoval Hernández AG, Garrido Gil P, Labandeira García JL, Zelaya MV, Bayon GF, et al. Alzheimer's disease DNA methylome of pyramidal layers in frontal cortex: Laser-assisted microdissection study. *Epigenomics*. 2018; 10 (11):1365-382.
36. Lee SL, Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay is significantly associated with cognitive impairment in South Australians. *Environ Mol Mutagen*. 2015; 56 (1): 32-40.
37. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's disease -East versus West. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2018; 5 (1): 14-28.
38. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Zainab R. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative

- disorder. *Int J Neurosci*. 2019; 129 (1): 55-93.
39. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 46: S30-S33.
40. Lin JJ, Yueh KC, Liu CS, Liu JT, Lin SZ. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism can influence age at onset of Parkinson's disease. *Acta Neurol Taiwan*. 2007; 16 (3): 150-7.
41. Vallelunga A, Pegoraro V, Pilleri M, Biundo R, De Iulii A, Marchetti M, et al. The MTHFR C677T polymorphism modifies age at onset in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2014; 35 (1): 73-7.
42. Müller M, Kolsch H, Linnebank M. Methylenetetrahydrofolate reductase in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2005; 58: 972-3.
43. Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017; 636:190-5.
44. Shen Y, Dong ZF, Pan PL, Xu G, Huang JY, Liu CF. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes. *Neurol Sci*. 2019; 40 (9): 1855-63.
45. Henderson Smith A, Fisch KM, Hua J, Liu G, Ricciardelli E, Jepsen K, et al. DNA methylation changes associated with Parkinson's disease progression: outcomes from the first longitudinal genome-wide methylation analysis in blood. *Epigenetics*. 2019; 14 (4): 365-82.
46. Migliore L, Scarpato R, Coppede F, Petrozzi L, Bonuccelli U, Rodilla V. Chromosome and oxidative damage biomarkers in lymphocytes of Parkinson's disease patients. *Int J Hyg Environ Health*. 2001; 204: 61-6.
47. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93 (11): 1617-28.
48. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (5): 771-6.
49. Hemendinger RA, Armstrong EJ, Brooks BR. Methyl vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 251(3):217-25.
50. Dolinar A, Ravnik Glavac M, Glavac D. Epigenetic mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis: a short review. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018; 174:103-10.
51. Benito León J, León Ruiz M. Epidemiología del temblor esencial. *Rev Neurol*. 2020; 70: 139-48.
52. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018; 33: 75-87.
53. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147: 229-39.
54. Louis ED, Kerridge CA, Chatterjee D, Martuscello RT, Diaz DT, Koeppen AH, et al. Contextualizing the pathology in the essential tremor cerebellar cortex: a patholog-omics approach. *Acta Neuropathologica*. 2019; 138 (5): 859-76.
55. Sazci A, Ergul E, Bayulkem K. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with essential tremor in Turkey. *Mov Disord*. 2004; 19:1472-6.
56. He D, Yuan L, Song Z, Deng X, Chen Y, Lu H, et al. Lack of association between methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and essential tremor in Han Chinese. *Indian J Med Res*. 2019; 149 (1):67-70.
57. Paul JL, Dashtipour K, Chen Z, Wang C. DNA methylome study of human cerebellar tissues identified genes and pathways possibly involved in essential tremor. *Precision Clinical Medicine*. 2019; 2 (4): 221-34.
58. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias- from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18 (10): 613-26.
59. Hansen W, Saft C, Andrich J, Müller T, Wiczorek S, Epplen JT, et al. Failure to confirm influence of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on age at onset of Huntington disease. *J Negat Results Biomed*. 2005; 4:12.
60. Genetic Modifiers of Huntington's disease (GeM-HD) Consortium. CAG repeat not polyglutamine length determines timing of Huntington's disease onset. *Cell*. 2019; 178 (4): 887-900.
61. Sathasivam K, Woodman B, Mahal A, Bertaux F, Wanker EE, Shima DT, et al. Centrosome disorganization in fibroblast cultures derived from R6/2. Huntington's disease (HD) transgenic mice and HD patients. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 2425-35.

62. De Souza RAG, Islam SA, McEwen LM, Mathelier A, Hill A, Mah SM, et al. DNA methylation profiling in human Huntington's disease brain. *Hum Mol Genet.* 2016; 25 (10): 2013-30.
63. Wang C, Peng H, Li J, Ding D, Chen Z, Long Z, et al. Alteration of methylation status in the ATXN3 gene promoter region is linked to the SCA3/MJD. *Neurobiology of Aging.* 2017; 53: 5-10.
64. Hamzeiy H, Savas D, Tunca C, Sen NE, Eken AG, Sahbaz I, et al. Elevated global DNA methylation is not exclusive to Amyotrophic Lateral Sclerosis and is also observed in Spinocerebellar Ataxia type 1 and 2. *Neurodegener Dis.* 2018; 18: 38-48. [Links]
65. Cui S, Lv X, Li W, Li Z, Liu H, Gao Y, et al. Folic acid modulates VPO1 DNA methylation levels and alleviates oxidative stress-induced apoptosis in vivo and in vitro. *Redox Biol.* 2018; 19: 81-91.
66. Kalani A, Kamat PK, Givvimani S, Brown K, Metreveli N, Tyagi SC, et al. Nutri-epigenetics ameliorates blood-brain barrier damage and neurodegeneration in hyperhomocysteinemia: Role of folic acid. *Journal of Molecular Neuroscience* 2014; 52 (2): 202-15
67. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology.* 2008; 54 (7): 1112-9.
68. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread F, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2010; 5(9): e12244.
69. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012; 27: 592-600.
70. Ma F, Wu T, Zhao J, Han F, Marseglia A, Liu H, et al. Effects of 6-month folic acid supplementation on cognitive function and blood biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 1: 1376-83.
71. Cheng D, Kong H, Pang W, Yang H, Lu H, Huang C, et al. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci.* 2016; 19: 461-6.
72. Lee HK, Kim SY, Sok SR. Effects of multivitamin supplements on cognitive function, serum homocysteine level, and depression of Korean older adults with mild cognitive impairment in care facilities. *J Nurs Scholarsh.* 2016; 48: 223-31.
73. Remington R, Bechtel C, Larsen D, Samar A, Page R, Morrell C, et al. Maintenance of cognitive performance and mood for individuals with Alzheimer's disease following consumption of a nutraceutical formulation: a one-year, open-label study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 51: 991-5.
74. Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP. Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2017; 30: 50-59.
75. Ford AH, Almeida OP. Effect of vitamin B supplementation on cognitive function in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2019; 36 (5): 419-34.
76. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:1421.
77. Smitha AD, Refsum H, Bottiglieric T, Fenech M, Hooshmande B, McCaddon A. Homocysteine and dementia: An International Consensus Statement. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2018; 62: 561-70.
78. Leon M, Sawmiller D, Shytle RD, Tan J. Therapeutic cocktail approach for treatment of hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease. *Cell Medicine.* 2018; 10:1-6.
79. Reyes RC, Cittolin Santos GF, Kim JE, Won SJ, Brennan Minnella AM, Katz M, et al. Neuronal glutathione content and antioxidant capacity can be normalized in situ by N-acetyl cysteine concentrations attained in human cerebrospinal fluid. *Neurotherapeutics.* 2016; 13 (1): 217-25.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

ZYJS: Realizó la búsqueda de la información, análisis de contenido, redacción de la primera versión.

3DCA: Realizó la búsqueda de la información y análisis de contenido.

4LEAM: Conceptuó el estudio, elaboró la metodología del estudio, redacción de la versión final.

*Autor para la correspondencia: lalmaguermederos@gmail.com

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons



Validez de una prueba diagnóstica: Parámetros utilizados en el estudio de un test

Resumen

Muy pocas pruebas diagnósticas, quizá ninguna, identifican con certeza si el paciente tiene o no la enfermedad en cuestión. La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente en varios índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, valor global de la prueba, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa.

Introducción

Las decisiones clínicas se basan en la información obtenida de los enfermos mediante procedimientos diagnósticos, llámese historia clínica, examen físico, análisis de labora-

torio, pruebas de imagen, etc, así mismo, la epidemiología estudia la frecuencia de la enfermedad, sin embargo, todas sus medidas son realmente de la frecuencia de diagnósticos de enfermedad, de ahí la importancia de conocer tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos la auténtica correspondencia entre los resultados de las pruebas empleadas en el diagnóstico y la realidad patológica.

Este post tiene como objetivos: ofrecer las definiciones y formas de cálculo de los distintos indicadores relacionados con las pruebas diagnósticas y brindar algunos ejemplos de diferentes tipos de investigaciones en las cuales se han utilizado este tipo de pruebas.

Fiabilidad de los métodos diagnóstico

Muy pocas pruebas diagnósticas, quizá ninguna, identifican

con certeza si el paciente tiene o no la enfermedad. La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente en cuatro índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, valor global de la prueba, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa.

Estos índices se obtienen a partir del análisis de una serie de pacientes a los que se les realiza una prueba diagnóstica (prueba en estudio), comparándose sus resultados con los de una prueba de superior rendimiento diagnóstico (prueba de referencia, estándar o patrón oro). Los resultados obtenidos se expresan en una tabla clásica de contingencia de 2×2 en la cual aparecen en las columnas la presencia o ausencia de enfermedad y en las filas el resultado de la prueba diagnóstica evaluada (positiva o negativa). Tabla I.

Sensibilidad (S).

Se define como la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un test +: $a/(a + c)$. Donde a = número de verdaderos positivos y c = número de falsos negativos. La sensibilidad indica la proporción del total de enfermos que el test es capaz de detectar. De esta manera, la sensibilidad nos indica la capacidad de una prueba diagnóstica para identificar una enfermedad; por lo que se le llama también tasa o proporción de verdaderos positivos.

Especificidad (E).

Es la proporción de sanos que tienen una prueba negativa: $d/(b + d)$. Es oportuno recordar que d = número de verdaderos negativos y b = número de falsos positivos. Es decir, la especificidad valora la utilidad de una prueba con el fin de identificar a los no enfermos (tasa o proporción de verdaderos negativos) o dicho de otra forma la especificidad indica la proporción de individuos sanos confirmados como tales por el resultado negativo del test

Para que un indicador sea útil debe presentar una alta sensibilidad y especificidad.

A partir de estos dos conceptos podemos hablar de una proporción de falsos negativos: probabilidad de que una persona enferma obtenga un resultado negativo en la prueba (enfermos que han tenido un resultado negativo de entre el total de enfermos) y de forma similar encontraremos una proporción de falsos positivos: probabilidad de que un individuo sano tenga un resultado positivo (sanos con prueba positiva de entre todos los sujetos que no

presentan la enfermedad).

Valor predictivo positivo (VPP)

Es la probabilidad de que un individuo con resultado positivo en la prueba, tenga la enfermedad: $a/(a + b)$. Es decir, se trata de los enfermos con prueba positiva de entre todos los tests positivos. Este concepto se denomina también probabilidad «a posteriori» o probabilidad «post-test».

Valor predictivo negativo (VPN)

Es la probabilidad de que un individuo con resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad: $d/(c + d)$. Se trata de los sujetos libres de enfermedad y con test negativo dentro de todos aquéllos con prueba negativa.

Valor global de la prueba o eficiencia de la prueba

Indica la proporción de resultados válidos entre el conjunto de resultados. Es la probabilidad de que un individuo sea clasificado correctamente por la prueba: $(a + d)/(a + b + c + d)$. Así, en el numerador aparecen los enfermos con resultado positivo (a = verdaderos positivos) y los sanos con test negativo (d = verdaderos negativos); mientras que en el denominador se encuentran todos los sujetos.

Razón de verosimilitud positiva (RVP)

Es el cociente entre la probabilidad de una prueba positiva en presencia de la enfermedad (sensibilidad), y la probabilidad de una prueba positiva en ausencia de la enfermedad (1-especificidad): $(a/a + c)/(b/b + d)$. Entonces, esta razón no es más que sensibilidad/(1-especificidad).

Razón de verosimilitud negativa (RVN)

Es el cociente entre la probabilidad de una prueba negativa en presencia de la enfermedad (1-sensibilidad), y la probabilidad de una prueba negativa en ausencia de la enfermedad (especificidad): $(c/a + c)/(d/b + d)$. Por lo que esta razón sería: (1-sensibilidad)/especificidad.

Estos cocientes resumen el mismo tipo de información que la sensibilidad y la especificidad expresando, además, cuántas veces es más probable que se encuentre un resultado en personas enfermas en comparación con las sanas.

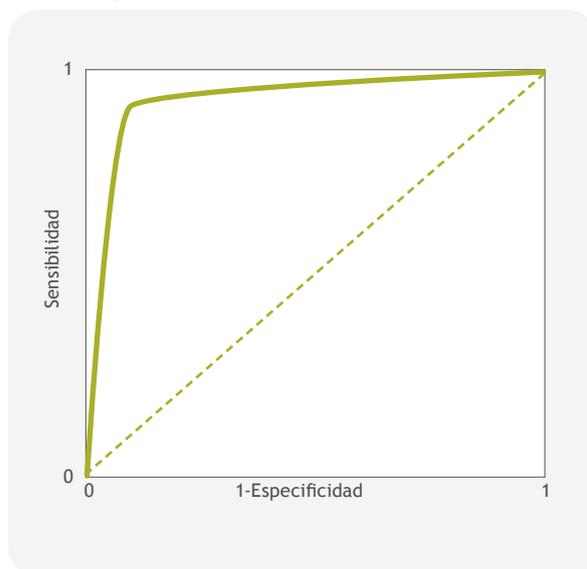
En la medida en que los valores de las razones de verosimilitud se alejen de 1 hacia ∞ (en el caso de la positiva), o hacia 0 (en la negativa); mejor será el cociente y la información que aporte a la prueba.

Tabla 1. Tabla de contingencia 2x2

		ENFERMO		SANO	
Resultado de la prueba diagnóstica que evaluamos	POSITIVO	VP a	FP b	Total positivos a+b	
	NEGATIVO	FN c	VN d	Total negativos c+d	
		Total de enfermos a+b	Total de sanos b+d	Total de INDIVIDUOS a+b+c+d	

Verdaderos positivos. Resultados positivos en sujetos enfermos.
Verdaderos negativos. Resultados negativos en sujetos sanos.
Falsos positivos. Resultados positivos en sujetos sanos.
Falsos negativos. Resultados negativos en sujetos enfermos.

Imagen 1. Especificidad vs sensibilidad



Para una misma prevalencia, una prueba diagnóstica con una razón de verosimilitud positiva alta tiende a aumentar la probabilidad «post test» de un resultado. En sentido contrario: para una misma prevalencia, una prueba diagnóstica con un valor de la razón de verosimilitud negativa alto, tiende a disminuir la probabilidad «post test» de un resultado.

Dicho de otra manera, estas dos medidas indican la razón entre la probabilidad de un resultado en presencia de enfermedad y la probabilidad de un resultado en ausencia de la enfermedad.

Relación entre prevalencia y los índices de fiabilidad de los métodos diagnósticos

Los valores predictivos de un test son variables, dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población. La sensibilidad y la especificidad son características propias del test y no se modifican con cambios en la prevalencia, sin embargo no ocurre lo mismo con el VPP y VP:

- Si la prevalencia de la enfermedad aumenta, aumenta el valor predictivo positivo, mientras que disminuye el valor predictivo negativo
- Si la prevalencia de la enfermedad disminuye, aumenta el valor predictivo negativo y disminuye el valor predictivo.

Curvas ROC (“Receiver-Operating Characteristics”)

El resultado de un test puede ser continuo (p. ej. niveles de glucemia en mg/dl) y entonces hay que decidir cuál se considerará como resultado positivo para establecer el diagnóstico de Diabetes Mellitus), hay que elegir un punto de corte. El punto de corte escogido determinará la sensibilidad y especificidad de la prueba (si cogemos 70 mg/dl, la prueba será muy sensible y poco específica; si cogemos 140 mg/dl, será poco sensible y muy específica)

Para determinar el punto de corte se pueden utilizar las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC). La curva ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje y de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos, definida como se expuso anteriormente y calculada en el grupo de enfermos (fig. 1). En el eje x se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad, definida como $FP/VN + FP$ y calculada en el subgrupo no afectado. Algunos autores sitúan en el eje x la especificidad, pero es lo menos frecuente.

Cada punto de la curva representa un par S/1-E correspondiente a un nivel de decisión determinado. Una prueba con discriminación perfecta, sin solapamiento de

resultados en las dos poblaciones, tiene una curva ROC que pasa por la esquina superior izquierda, donde S y E toman valores máximos (S y E = 1). Una prueba sin discriminación, con igual distribución de resultados en los dos subgrupos, da lugar a una línea diagonal de 45°, desde la esquina inferior izquierda hasta la superior derecha. La mayoría de las curvas ROC caen entre estos dos extremos. Si cae por debajo de la diagonal de 45° se corrige cambiando el criterio de positividad de “mayor que” a “menor que” o viceversa.

Cualitativamente, cuanto más próxima es una curva ROC a la esquina superior izquierda, más alta es la exactitud global de la prueba. De la misma forma, si se dibujan en un mismo gráfico las curvas obtenidas con distintas pruebas diagnósticas, aquella que esté situada más hacia arriba y hacia la izquierda tiene mayor exactitud: por simple observación se obtiene una comparación cualitativa.

Las curvas ROC son índices de la exactitud diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, debido a sus diversas aplicaciones.

El uso de las curvas ROC en la evaluación de pruebas diagnósticas presenta las siguientes ventajas:

- Son una representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba en todo el rango de puntos de corte.
- Son simples, gráficas y fáciles de interpretar visualmente.
- No requieren un nivel de decisión particular porque está incluido todo el espectro de puntos de corte.
- Son independientes de la prevalencia, ya que la sensibilidad y la especificidad se obtienen en distintos subgrupos. Por tanto, no es necesario tener cuidado para obtener muestras con prevalencia representativa de la población. De hecho, es preferible generalmente tener igual número de individuos en ambos subgrupos.
- Proporcionan una comparación visual directa entre pruebas en una escala común, mientras que otro tipo de gráficos, como los diagramas de puntos o los histogramas de frecuencias, requieren diferentes gráficos cuando difieren las escalas.

- La especificidad y la sensibilidad son accesibles en el gráfico, en contraste con los diagramas de puntos y los histogramas.

Validez Aceptable De Un Método Diagnóstico

No existe un parámetro guía útil para evaluar la validez aceptable de un método diagnóstico en todas las situaciones. La aceptabilidad de la validez de un test depende de la patología estudiada y de las condiciones reales en el medio y en la colectividad.

Si lo que interesa es detectar el mayor número posible de enfermos, se debe usar un test con alta sensibilidad. Así se escapan pocos, aunque al precio de bastantes “falsos positivos”. Elegiremos un test sensible cuando:

- La enfermedad sea grave y no pueda pasar desapercibida.
- La enfermedad sea tratable.
- Los resultados falsamente positivos no supongan un traumatismo psicológico en los individuos examinados.

Si lo que quieres es “asegurar” el diagnóstico, debes usar un test cuya especificidad sea máxima. Utilizaremos un test lo más específico posible cuando:

- La enfermedad sea importante, pero difícil de curar o incurable.
- Los resultados falsamente positivos puedan suponer un trauma psicológico para el individuo examinado.
- El tratamiento de los falsos positivos pudiera tener graves consecuencias

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarez Caceres R. Estadística aplicada en ciencias de la salud. Madrid. Díaz de Santos. 2007.

Alvarez Caceres R. El método científico en las ciencias de la salud. Madrid. Díaz de Santos. 1996.

Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Díaz Santos S.A., 1989. ♦

Actualidad



Entrevista a la Dra. María Salinas



Análisis de costos en el Laboratorio clínico

La Dra. María Salinas es la primera vez que estará participando en CALILAB en conferencias y simposios que abordarán el tema de la “Gestión de la demanda de pruebas y su implicancia en los costos del laboratorio”. Es Jefe de Servicio de Análisis Clínicos en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante, España, y profesor asociado en los estudios universitarios de Medicina, enseñando a los futuros médicos cómo utilizar las pruebas de laboratorio.

Según cuenta Salinas “me hace muchísima ilusión conocer a más colegas argentinos, aunque ya tuve esa suerte, pues tuve la oportunidad de ser invitada en Buenos Aires a impartir dos conferencias en el año 2014. También me ilusiona conocer qué papel juega la Medicina de Laboratorio en el proceso global de atención al paciente, en este país”.

- ¿Cómo definiría el análisis de costos de un laboratorio clínico?

El análisis de costos de un laboratorio clínico va ligado a un buen uso de las pruebas de laboratorio: solicitar la prueba adecuada al contexto clínico en que se encuentra el paciente,

no por defecto, que como es lógico en ese supuesto, no se diagnostica, o previene, o monitoriza o trata la enfermedad. Y no solicitar un exceso de pruebas, no acordes al contexto clínico en que se encuentra el paciente. Y ejerciendo la acción adecuada tras recibir el resultado de la prueba. Es asombroso pero en nuestras últimas investigaciones estamos observando que tras informar resultados claves, no se está tomando la adecuada decisión clínica. Por ejemplo, un primer valor de vitamina B12 que muestra déficit severo. Si no hay acción por parte del médico de recetar su reposición, eso sí que es aumentar los costos. Un paciente con demencia, y con déficit severo de vitamina B12, esa demencia puede ser irreversible si no se trata con vitamina B12 antes de los 6 meses.

- ¿Qué aspectos considera que impactan en la gestión de los costos de un laboratorio y cómo plantea el uso más eficiente de los recursos mediante la adecuación de las pruebas diagnósticas?

Pues el profesional de Medicina de Laboratorio, que es el experto de esta prueba, debe salir fuera de las paredes de laboratorio, y conseguir, siempre en consenso con el médico petionario, que se mida la prueba adecuada. Y también que se ejerza la acción adecuada tras recibir el resultado de la prueba. Algoritmos, comentarios automáticos, etc. ¡Nosotros, estamos midiendo como mejoramos esos costos actuando de esa manera! Así es como se mejorarán los costos! ♦

CALAB difunde los resultados de la 2° Encuesta de Valores de Determinaciones



La Cámara de Laboratorios de Análisis Bioquímicos (CALAB) pone a disposición de los socios los resultados de la segunda edición Encuesta sobre Valores de Determinaciones.

Como el año pasado, el objetivo de este proyecto fue relevar los valores que las obras sociales, prepagas, etc., pagan por un grupo de determinaciones específicas.

Gracias a la información recopilada se pudo trazar un mapa con los valores según región y de acuerdo a lo que cotiza cada financiador. Como se muestra a continuación, se lograron recabar un total de 2841 valores.

Uno de los datos a destacar, como ejemplo, es que existe una dife-

rencia de más de \$17 mil para una práctica de carga viral entre dos localidades diferentes.

Apuntamos a que, como sucedió en 2021, esta información pueda ser utilizada por los laboratorios como referencia en las negociaciones con financiadores.

CALAB pone los resultados generales a disposición de todos los colegas y pueden descargarlos en formato PDF haciendo clic el botón de descarga que se muestra debajo.

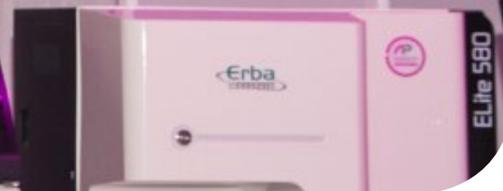
Aquellos que colaboraron con la encuesta tendrán acceso a la misma de manera completa. El acceso se les informará en el correo electrónico que detallaron al momento de responderla.

Podrás ver los resultados ingresando al siguiente link http://calab.org.ar/wp-content/uploads/2022/07/encuesta_aranceles_pub_2022.pdf ♦

AP
biotech

Quím

He



AP-Biotech lanza su nueva línea de equipos de diagnóstico en alianza con Erba Mannheim

La compañía sigue expandiendo su portfolio de productos con la incorporación de instrumentos y reactivos de diagnóstico de química clínica, hematología, hemostasia, orina y electrolitos

Buenos Aires, 01 de septiembre de 2022-. AP-Biotech, en alianza con Erba Mannheim, presenta sus nuevos instrumentos enfocados en brindar soluciones de diagnóstico dentro del sector de la salud.

Entre los equipos que conforman el nuevo portafolio de

productos, se encuentra el analizador de electrolitos EC90 con tecnología de última generación, que incorpora biosensor en cada cartucho, de fácil recambio.

En hemostasia, los sistemas semiautomatizados ECL105 y ECL412 con amplio menú de pruebas disponibles, pensados para laboratorios de pequeño y mediano volumen, y el ECL760 totalmente automatizado, ideal para laboratorios de gran volumen de muestras.

Para laboratorios de hematología se presentaron tres



Contacto de prensa:
camila@feedbackpr.com.ar

equipos, el H360 con diferencial de 3 partes y el H560 con diferencial de 5 partes, y el Elite580 también diferencial de 5 partes pero que, al tener autocargador de muestras, permite un mejor flujo de trabajo en laboratorios de mayor tamaño.

Para el análisis de tiras de orina, se incorporan el analizador semiautomatizado “Laura” y el analizador portátil, “LauraSmart”. También en este segmento, como novedad, se presenta el “Laura XL”, que combina la lectura de tiras de orina con microscopía digital, todo en un mismo módulo, ofreciendo un procesamiento de muestras completamente automatizado, compacto, rápido y preciso. Todos componen soluciones eficientes para el análisis de orina rutinario.

Finalmente, se dan a conocer los tres analizadores de química clínica “XL200”, “XL640” y “XL1000”, diseñados para diferentes tamaños de laboratorio, que permiten, además, la realización de diversas técnicas e incorporación del módulo ISE para la lectura de Na+ K+ Cl- y Li+.

“Tenemos el propósito de brindar soluciones integrales con un máximo de aporte tecnológico, la mayor calidad de servicios y el mayor profesionalismo, manteniendo el trato personalizado y el foco en la experiencia del cliente”, afirmó Pablo Armas, Director de AP- Biotech.

“Estamos muy orgullosos de incorporar equipos de Erba, una compañía que comparte nuestra necesidad de brindar las mejores soluciones de diagnóstico. Los elegimos por su experiencia, reconocimiento y calidad a nivel global” destacó Adrián Kalstein, Director de AP-Biotech.

“Buscamos ser aliados estratégicos al momento de instalar un laboratorio de análisis clínicos brindando soluciones integrales y acompañamiento diferencial”, agregó Pablo

Armas, Director de AP-Biotech.

AP Biotech está en vías de expansión con la construcción de dos plantas productivas estratégicamente ubicadas y sumando más de 2000 m2 de superficie con más de 600 m3 de almacenamiento con temperatura controlada, las cuales se prevé que estén en funcionamiento en los próximos meses.

Acerca de AP-Biotech

Es una empresa con más de 10 años de experiencia enfocada en brindar soluciones de diagnóstico dentro del sector de la salud.

Cuentan con una oficina y depósito propio en Lomas de Zamora, Provincia de Buenos Aires y tienen cobertura nacional.

En la actualidad, AP-Biotech tiene más de 60 colaboradores y más de 2.600 clientes.

Acerca de Erba Mannheim

ERBA MANNHEIM es un actor emergente en el mercado global de IVD y ofrece soluciones innovadoras para el diagnóstico de laboratorio.

Con su equipo de profesionales experimentados en marketing y servicios y una extensa red de distribución repartida en 100 países en todo el mundo, Erba Mannheim está desempeñando un papel importante al poner productos de excelente calidad al alcance de laboratorios de todo el mundo. En la actualidad, sus productos están presentes en los mercados de América Latina, Europa, África, Rusia, Oriente Medio y Asia. ♦



Agenda

Conforme los hechos de público conocimiento y de acuerdo a las recomendaciones de organismos internacionales en referencia al COVID-19, las fechas previstas para los eventos se encuentran sujetas a confirmación por parte de los organizadores. Se sugiere chequearlas previamente.

FORMACIÓN CON MODALIDAD A DISTANCIA

Western Blot

On demand - Organiza Biocealab
cursos@biocealab.com
www.biocealab.com

Curso de Actualización en Psicofarmacología

Consultar fecha de inicio (cada módulo prevé una dedicación de 120 horas distribuidas en 3 meses)
Organiza COFyBCF
(Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal)
bioquimicos@cofybcf.org.ar;
educacioncontinua@cofybcf.org.ar
www.cofybcf.org.ar

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción permanente
Organiza UNL
(Universidad Nacional del Litoral)
formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar
http://www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos.php

Monitoreo Terapéutico de Drogas

Inscripción permanente
Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)
formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar
http://www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos.php

Curso sobre Micología Médica

Inscripciones abiertas
Organiza Fundación Química Argentina
info@fundacionquimica.org.ar

Manejo Práctico de las Alteraciones del Ciclo y Amenorreas

Contarán con 120 días para completar el curso
administracion@saegre.org.ar; saegre@saegre.org.ar
www.saegre.org.ar/curso_online_amenorreas.asp

El laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (Curso Online)

Contarán con 90 días para completar el curso.
administracion@saegre.org.ar
saegre@saegre.org.ar
www.saegre.org.ar/curso_online_laboratorio.asp

Diagnóstico y manejo práctico de la Osteoporosis (Curso Online)

Contarán con 90 días para completar el curso.
administracion@saegre.org.ar; saegre@saegre.org.ar
www.saegre.org.ar/curso_online_osteoporosis.asp#

Panorama General de la Hematología (Curso Online)

Organiza Colegio Mexicano de Ciencias de Laboratorio Clínico A.C. (CMCLabC) y grupo HematoLab Diagnostic.
cursosydiplomadoshd@hematolabdiagnostic.com.mx
http://hematolabdiagnostic.com.mx/curso-i-panorama-general-de-la-hematologiacutea-hematopoyesis.html

Clasificación de las Anemias con Base en los Índices Eritrocitarios y Cambios Morfológicos de la Serie Roja (parte I) (Curso Online)

Organiza Colegio Mexicano de Ciencias de Laboratorio Clínico A.C. (CMCLabC) y grupo HematoLab Diagnostic.
cursosydiplomadoshd@hematolabdiagnostic.com.mx
http://hematolabdiagnostic.com.mx/curso-ii-clasificacion-acuten-de-las-anemias-con-base-en-los-iacutendices-eritrocitarios-y-cambios-morfoloacutegicos-de-la-serie-roja-parte-i.html

Taller de Comprensión lectora en Inglés

Consultar fecha de inicio
Cobico (Colegio Bioquímico de Córdoba)
cobico@cobico.com.ar
www.cobico.com.ar

Curso de Inglés para Profesionales de la Salud

Consultar fecha de inicio
Cobico (Colegio Bioquímico de Córdoba)
cobico@cobico.com.ar - www.cobico.com.ar

Organizan OPS (Organización Panamericana de la Salud), FIU (Florida International University) y ReAct Latinoamérica

info@reactlat.org
<https://reactlat.org/encuentro-latinoamericano-comunidades-empoderadas/>

Microbiología de los Alimentos (teórico - práctico)

Segundo semestre
Organiza ABA
(Asociación Bioquímica Argentina)
cursos@aba-online.org.ar

Plasma Rico en Plaquetas: Aplicaciones, Alcances y Limitaciones

Segundo semestre
Organiza ABA
(Asociación Bioquímica Argentina)
cursos@aba-online.org.ar

Médicos y Bioquímicos en el Diagnóstico de la Patología Oncológica

Segundo semestre
Organiza ABA
(Asociación Bioquímica Argentina)
cursos@aba-online.org.ar

Aspectos Citológicos y Microbiológicos del Exámen de Orina

Segundo semestre
Organiza ABA
(Asociación Bioquímica Argentina)
cursos@aba-online.org.ar

Inflamación: actualizaciones en Aspectos Fisiológicos, Patológicos y Farmacológicos 2022

1 de septiembre al 27 de octubre de 2022
Organiza UBA
(Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar
<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/inflamacion-actualizaciones-en-aspectos-fisiologicos-patologicos-y-farmacologicos-2022-693-curso-virtual?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->

Bases Microbiológicas de las Adicciones

1 de septiembre al 15 de diciembre de 2022
Organiza UBA
(Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar
<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/bases-meirobiologicas-de-las-adicciones-283-curso-virtual?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->

Plantas y Hongos Tóxicos: Aspectos Botánicos, Toxicológicos y Culturales

6 de septiembre al 25 de octubre de 2022
Organiza UBA
(Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar
<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/plantas-y-hongos-toxicos-aspectos-botanicos-toxicologicos-y-culturales-659-curso-virtual-16178?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->

Fitocosmética: Bases para la Formulación de Productos con Fitoingredientes

6 de septiembre al 6 de diciembre de 2022
Organiza UBA
(Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar
<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/fitocosmetica-bases-para-la-formulacion-de-productos-con-fitoingredientes-762-curso-virtual?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->

Agenda

XX JORNADAS ARGENTINAS DE MICROBIOLOGÍA (Filial Cuyo)

7 y 8 de septiembre de 2022

Organiza AAM (Asociación Argentina de Microbiología)
<https://www.aam.org.ar/actividades/659>

XX Jornadas Argentinas de Microbiología (enviar correo para promoción)

7 y 8 de septiembre de 2022

Organiza AAM
(Asociación Argentina de Microbiología)
info@aam.org.ar
https://www.aam.org.ar/vermas-proximos_eventos.php?n=659

Curso Internacional en Seguridad de Productos Cosméticos para Latinoamérica

12 al 16 de septiembre de 2022

Organiza UBA
(Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar
<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/curso-internacional-en-seguridad-de-productos-cosmeticos-para-latinoamerica-709-16142?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->

Challenges in laboratory diagnosis of endocrine diseases

21 de septiembre de 2022

Live webinar
Organiza IFCC
<https://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/>

Aspects of Newborn Screening

5 de octubre de 2022

Live webinar
Organiza IFCC
<https://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/>

Jornada Anual SADEBAC: el Desafío Diagnóstico de las Infecciones con Cultivos Falsamente Negativos

11, 18 y 25 de octubre de 2022

Organiza SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica)
<https://www.aam.org.ar/actividades/688>

Curso Internacional de Micología Médica

18 al 21 de octubre de 2021

colabiocli2019.2021bol@gmail.com
<https://colabiocli.com/curso-internacional-de-micologia-medica/>

From Data to Decisions: Data and Analytics Leadership in Clinical Laboratory Management

19 de octubre de 2022

Live webinar
Organiza IFCC
<https://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/>

Reflexiones desde la Parasitología en tiempos de COVID 19

4 de noviembre de 2022

Organiza AAM (Asociación Argentina de Microbiología)
https://us06web.zoom.us/meeting/register/tZwkcuGopz-MrHdz3_t7Cb69XT2qerLhW6zFs

Biodegradación de Efluentes Industriales

7 de noviembre al 16 de diciembre de 2022

Organiza UBA
(Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar
<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/biodegradacion-de-efluentes-industriales-096-curso-presencial-y-virtual?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->

Single Cell and Spatial Transcriptomics: clinical application

9 de noviembre de 2022

Live webinar
Organiza IFCC
<https://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/>

The role of key laboratory tests in the investigation and management of metabolic bone disease

23 de noviembre de 2022

Live webinar

Organiza IFCC

<https://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/>

Cultivos Celulares Primarios del Sistema Nervioso; Herramientas para el Estudio Celular en las Neurociencias

28 de noviembre al 2 de diciembre de 2022

Organiza UBA

(Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/cultivos-celulares-primarios-del-sistema-nervioso-herramientas-para-el-estudio-celular-en-las-neurociencias-424-16141?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->,

Challenges in implementing Pharmacogenetics in routine Clinical Practice

5 de diciembre de 2022

Live webinar

Organiza IFCC

<https://www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences/>

Técnicas básicas de Cultivo Celular

5 al 9 de septiembre de 2022

Córdoba, Argentina

cultivocelularinviv@gmail.com

Plantas y Hongos Tóxicos: Aspectos Botánicos, Toxicológicos y Culturales

6 de septiembre al 1 de noviembre de 2022

CABA, Argentina

Organiza UBA

(Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/plantas-y-hongos-toxicos-aspectos-botanicos-toxicologicos-y-culturales-658?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->,

Curso Internacional en Seguridad de Productos Cosméticos para Latinoamérica

12 al 16 de septiembre de 2022

CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/curso-internacional-en-seguridad-de-productos-cosmeticos-para-latinoamerica-709-16142?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->,

XXII Congreso SADI

15 al 17 de septiembre de 2022

CABA, Argentina

Organiza SADI (Sociedad Argentina de Infectología)

info@congresosadi.com

<https://www.sadi.org.ar/>

CALILAB 2022

7 al 9 de noviembre de 2022

Mar del Plata, Argentina

Organiza FBA (Fundación Bioquímica Argentina)

calilab@fba.org.ar

<https://calilab.fba.org.ar/>

FORMACIÓN CON MODALIDAD PRESENCIAL

ARGENTINA

VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Buenos Aires 2019 - 2020

Consultar fecha de inicio

CABA, Argentina

Organiza SAEGRE

saegre@saegre.org.ar

www.saegre.org.ar/cursos_bs_as_2019-2020.asp

Agenda

Mutagénesis y Caracterización Funcional de Proteínas Expresadas en Células Eucariotas

5 al 20 de diciembre de 2022

CABA, Argentina

Organiza UBA

(Universidad de Buenos Aires)

posgrado@ffyb.uba.ar

<http://www.ffyb.uba.ar/CAyP/ampliacion-contenido-cursos-de-actualizacion/mutagenesis-y-caracterizacion-funcional-de-proteinas-expresadas-en-celulas-eucariotas-107-16176?es,0,mnu-e-56-11-105-1-mnu->,

Reunión Científica Anual SAV 2022

12 al 14 de diciembre de 2022

Organiza SAV

(Sociedad Argentina de Virología)

Valle Hermoso, Córdoba, Argentina

<https://www.aam.org.ar/actividades/697>

74° Congreso Argentino de Bioquímica 2023

13 al 16 de junio de 2023

CABA, Argentina

cursos@aba-online.org.ar

<https://aba-online.org.ar/74o-congreso-argentino-de-bioquimica-2023/>

AUSTRALIA

XVI Congreso APFCB 2022

15 al 18 de octubre de 2022

Sydney, Australia

<https://www.aacb.asn.au/events/event/16th-apfcb-congress-2022>

APFCB Congress 2024. Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine

19 al 22 de octubre de 2024

Sydney, Australia

<https://apfcbcongress2022.org/>

CHILE

XLIV Congreso Chileno de Microbiología

29 de noviembre al 2 de diciembre de 2022

La Serena, Chile

somich@somich.cl

<https://somich.cl/congreso2022/>

COLOMBIA

20° Congreso Internacional CNB

11 al 14 de noviembre de 2022

Bucaramanga, Santander;

Colombia

Organiza Colegio Nacional de Bacteriología

sedenacional@cnbcolombia.org

<https://www.congresocnb.com/>

CROACIA

10th Congress of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine

28 de septiembre al 1 de octubre de 2022

Zagreb, Croacia

<https://kongres2022.hdmblm.hr/index.php/en/>

EMIRATOS ÁRABES

XXVI IFCC WORLDLAB DUBAI 2024

26 al 30 de mayo de 2024

Dubai, Emiratos Árabes Unidos

info@dubai2024.org

<https://dubai2024.org/>

ESLOVENIA

6th Slovenian Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

19 y 20 de septiembre de 2022

Portoroz, Eslovenia

info@szkklm.si

<https://www.szkklmkongres.si/2022/en>

46th ISOBM Congress

International Society of Oncology and Biomarkers

14 al 17 de octubre de 2022

Bled, Eslovenia

<https://www.isobm2020.net/>

ESPAÑA

LABCLIN 2022

XVI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

19 al 21 de octubre de 2022

Málaga, España

labclin2022@pacifico-meetings.com

<https://www.labclin2022.es/>

ESTONIA

XVI Baltic Congress in Laboratory Medicine

Taillin, Estonia

22 al 24 de septiembre de 2022

<https://balm2022.ee/>

GRECIA

IFCC-GSCC Joint Symposium:

“Medical Test Performance should keep pace with Evolution in Science and Clinical Guidelines: state of play and challenges for CardioVascular Disease tests in this era of Precision Medicine”

2 de octubre de 2022

Creta, Grecia

<https://www.ifcc.org/media/479515/ifcc-gscc-joint-symposium-final.pdf>

ITALIA

XXV IFCC - EFLM Worldlab-Euromedlab Rome 2023

21 al 25 de mayo de 2023

Roma, Italia

www.ifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences

MÉXICO

XLIV National Congress of Clinical Chemists and ExpoQuím

12 al 17 de septiembre de 2022

Guadalajara, México

atencion@conaquic.com

<https://congreso-conaquic.exporegistro.com.mx/conaquic/>

PANAMÁ

XV Congreso Nacional de Laboratoristas Clínicos de Panamá

13 al 15 de octubre de 2022

Panamá, Panamá

Organiza CONALAC

(Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos)

info@conalac.com.pa

<https://www.conalac.com/info/item/pro230622-00142/xv-congreso-nacional-de-laboratoristas-clinicos-de-panam-2022>

SERBIA

XXII Serbian Congress of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine and 16th Symposium for Balkan Region

12 al 14 de septiembre de 2022

Belgrado, Serbia

https://www.ifcc.org/media/479336/2022_xxii-serbian-congress.pdf

Índice

REPÚBLICA CHECA

20th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology - IATDMCT 2022

18 al 21 de septiembre de 2022

Praga, República Checa

iatdmct2022@guarant.cz

<https://www.iatdmct2022.org/>

REPÚBLICA DOMINICANA

XX Congreso Nacional de Profesionales del Laboratorio Clínico CODOBIO

1 al 3 de diciembre de 2022

Santo Domingo, República Dominicana

Organiza CODOBIO (Colegio Dominicano de Bioanalistas)

congresocodobio2022@gmail.com

www.codobio.com.do

URUGUAY

XXXI World Congress of the World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM)

29 de septiembre al 2 de octubre de 2022

Punta del Este, Uruguay

waspalm2022@grupoelis.com.uy

www.waspalm2022.org

POSTGRADO

DOCTORADOS

Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada

Inscripción abierta

Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)

cytbioq@fcb.unl.edu.ar

posgrado@fcb.unl.edu.ar

www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-bioquimica-y-biologia-aplicada

Doctor en Ciencias Biológicas

Inscripción abierta

Organiza UNL

(Universidad Nacional del Litoral)

cytbioq@fcb.unl.edu.ar - posgrado@fcb.unl.edu.ar

www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-ciencias-biologicas

Doctorado en Educación en Ciencias Experimentales

Inscripción abierta

Organiza UNL

(Universidad Nacional del Litoral)

cytbioq@fcb.unl.edu.ar

posgrado@fcb.unl.edu.ar

www.unl.edu.ar/blog/carreras/doctorado-en-educacion-en-ciencias-experimentales

Doctorado en Ciencias Biológicas

Pre inscripciones abiertas

Mendoza, Argentina

Organiza Universidad Nacional de Cuyo

posgrado@fcm.uncu.edu.ar

www.probiol.uncu.edu.ar

Doctor en Física

Inscripciones abiertas

Organiza UNL

(Universidad Nacional del Litoral)

cytbioq@fcb.unl.edu.ar

posgrado@fcb.unl.edu.ar

www.unl.edu.ar/carreras/doctorado-en-fisica/

MAESTRÍAS

Maestría en Ciencias Biomédicas

Maestría binacional compartida entre la Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina (Facultad de Medicina y Facultad de Farmacia y Bioquímica) y la Universidad Albert Ludwig de Friburgo (ALU), Alemania (Facultad de Medicina).
<http://www.ffyb.uba.ar/maestrias-89/maestria-en-ciencias-biomedicas--imbs-programa-argentino-aleman?es>

Magíster en Física

Inscripciones abiertas
 Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)
cytbioq@fbc.unl.edu.ar
posgrado@fbc.unl.edu.ar
<https://www.unl.edu.ar/carreras/maestria-en-fisica>

ESPECIALIZACIONES

Especialización en Vinculación y Gestión Tecnológica

Inscripción abierta
 Organiza UNL (Universidad Nacional del Litoral)
gtec@unl.edu.ar
www.unl.edu.ar/blog/carreras/especializacion-en-vinculacion-y-gestion-tecnologica

Especialización en Bioquímica Clínica en el área de Microbiología Clínica

Preinscripción abierta
 Organiza Universidad Nacional de La Rioja
posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar
<https://posgrado.unlar.edu.ar/depto-exactas/>

Especialización en Endocrinología

Próxima cohorte en 2022.
 CABA, Argentina

Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar

Especialización en Hematología

Próxima cohorte en 2022.
 CABA, Argentina
 Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar

Especialización en Química Clínica

Próxima cohorte en 2022.
 CABA, Argentina
 Organiza UBA (Universidad de Buenos Aires)
posgrado@ffyb.uba.ar

BECAS Y CONVOCATORIAS

Búsqueda de candidato a beca postdoctoral CONICET (IIB-FIUBA)

Tema: desarrollo de dispositivos de microfluídica Lab On a Chip de gran tamaño para la producción y purificación de anticuerpos monoclonales de forma integrada.

Requisitos del becario: tener título de doctor/a en biología, bioquímica, farmacia, química, biotecnología o carreras afines o tesis aprobada antes del 31/7/2022 con interés en desarrollar trabajos en equipos interdisciplinarios. Enviar CV

Lugar de trabajo: Grupo de Microfluídica, Instituto de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería, UBA.

Contactos: Dr. Maximiliano Pérez: max@fullgen.com.ar, Dra. María Camila Martínez Ceron: mc4camila@gmail.com, camartinez@ffyb.uba.ar y Dra. Natalia Bourguignon: nataliabourguignon@gmail.com

Índice



AVAN TECNOLOGÍAS IVD

Padre M. Ashkar 688 (Ex Monteagudo) CP 1672 -
Gral. San Martín, Buenos Aires, Argentina - +54 11 4754 2168
<http://avan.com.ar> - ventas@avan.com.ar



LABORATORIOS BACON S. A. I. C.

Tel: +54 11 4709 0171. Interno: 232
Fax: +54 11 4709 2636 Uruguay 136, Vicente López
B1603DFD Buenos Aires Argentina
www.bacon.com.ar - marketing@bacon.com.ar
Aviso en pág. 14/18



BERNARDO LEW E HIJOS S.R.L

Perú 150, Bahía Blanca, Argentina
+54 291 455 1794 - info@bernardolew.com.ar
www.bernardolew.com.ar
Aviso en pág. 11-13



AP BIOTECH

Félix de Azara 757, Lomas de Zamora, Buenos Aires.
+54 11 5352 3820 - info@apbiotech.com.ar
<https://apbiotech.com.ar/news/labs/>



DICONEX S. A.

Torcuato de Alvear 46 (1878), Quilmes, Argentina - Líneas Rotativas:
+54 11 4252 2626 - info@diconex.com www.diconex.com
Aviso en pág. 15

Diestro

JS MEDICINA ELECTRÓNICA S.R.L

Bolivia 462 (B1603CFJ) Villa Martelli, Buenos Aires - +54 11 4709 7707
marketing@jsweb.com.ar - www.jsweb.com.ar
Aviso en pág. 41



GEMATEC EQUIPAMIENTO PARA MEDICINA

Avalos 3651, (1605) Munro, Buenos Aires, Argentina.
+54 11 4512-5666 y líneas rotativas.
info@gematec.com.ar
Aviso en pág. 29/31



GLYMS INFORMACIÓN EN TIEMPO REAL

Piedras 519 8-A, Capital Federal, República Argentina
+54 011 4331 4512 - administracion@glyms.com
Aviso en pág. 21



Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

MANLAB - Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Tel. +54 11 6842 1200

manlab.com.ar

Aviso en pág. 17



MERCK

MERCK S.A.

Ed. Panamericana Plaza, Tronador 4890, Buenos Aires (1430)

<https://www.merckgroup.com/ar-es> - Cel. +54 11 4546 8100

Aviso en pág. 8-9



MONTEBIO

MONTEBIO

Oficina y depósito: Vera 575 CABA

Tel. +54 11 4858 0636 rotativas.

www.montebio.com.ar/info@montebio.com.ar

Aviso en pág. 23



NextLAB by Genetrix S.A.

Av. del Libertador 8630 6° Piso - Tel. +54 11 5263 0275

info@nextlab.com.ar - www.nextlab.com.ar - Aviso en pág. 16/25



NORCES

Santa Fe 2873/75 - S2002KTM Rosario, Argentina

+54 0342 455 5350 - info@norces.com - www.norces.com

Aviso en pág. 12



WIENER LAB

Wiener Lab Switzerland S. A. ventas@wiener-lab.com

Horario de Atención: Lunes a Viernes 9 a 18Hs. (-3 GMT)

Aviso en pág. 19

Somos
bioquímicos.
Conocemos las
necesidades
del sector”



Somos el único multimedios especializado en
laboratorios de diagnóstico e investigación
Somos también el único multimedios con respaldo nacional e internacional



4 medios | 16 canales | revista impresa, 9 redes sociales, 2 tabloides
digitales, pageflip book, sistemas de información por newsletter

REVISTA **bio**review®

CUBRANews

BIO
Newsletter

RW
Newsletter

¿Quiénes somos?

Somos un **equipo de profesionales** de la bioquímica, de la comercialización y de la comunicación, con amplia experiencia en medios gráficos tradicionales y digitales.

Desarrollamos productos dinámicos, con contenidos de interés para **el público target** de nuestros patrocinantes,

que aseguran la llegada de las marcas, productos y servicios a sus consumidores.

La integración complementaria de nuestros **cuatro medicos** garantizan el **impacto** de las campañas publicitarias difundidas a través nuestro.



Sergio Sainz
Director Gral. de Medios

Bioquímico y Farmacéutico | Esp. en Gestión de Entidades de Nivel Superior | Esp. en Gestión de PyMES | Mag. en Endocrinología | Sección de Endocrinología y Enf. Metabólicas en RedBio Laboratorios | Prof. Tit. de Grado, Univ. Juan A. Maza | Docente Investigador



Griselda Basile
Directora de Contenidos

Bioquímica y Farmacéutica | Maestrando en Ingeniería en Calidad | Especialización en Gestión de PyMES | Directora de Gestión de la Calidad en RedBio Laboratorios



María Florencia Manino Roby
Agente Comercial de Cuentas

Comunicadora Social
Técnica en marketing



Cyntia Perez
Social Media Manager
Especializada en RRPP y Protocolo



Lucía Zandanel Terán
Directora de Arte y Desarrollo Digital

Diseñadora Gráfica y Editorial
Diseñadora Industrial de Productos
Diseñadora y Desarrolladora Web

Mantente actualizado. Sigue a CubraNews en Facebook!
Visita el sitio web: www.cubranews.com.ar



REVISTA **bio**review®

CUBRANews

BIO Newsletter

FW Newsletter

GRÁFICA DISEÑADA POR **FW** GROUP