



MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA

BOLETIN Nº 2
Departamento Bioquímico – Laboratorio de Salud Pública
2019-Junio



Departamento Bioquímico
Laboratorio de Salud Pública

ENFERMEDADES TRANSMISIBLES
JUNIO 2019

VIGILANCIA DE INFECCIONES INVASIVAS POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE SAN MIGUEL DE TUCUMÁN

Haemophilus influenzae (H.i), cuyo huésped exclusivo es el hombre, se describe como un comensal común del tracto respiratorio superior. Es capaz de invadir y causar infecciones severas tales como meningitis, neumonía, bacteriemia, celulitis, artritis séptica principalmente en niños entre 3 meses y 3 años de edad (1).

Los aislamientos de H.i. pueden presentar o no cápsula. Aquellos que la poseen tienen seis polisacáridos antigénicamente distintos, que se identifican de acuerdo al antígeno expresado como: a, b, c, d, e y f. Las cepas no capsuladas son fenotípicamente no tipificables. La cápsula juega un rol importante en la virulencia bacteriana y en la capacidad de evadir la respuesta inmune del huésped. Antes de la introducción de la vacuna conjugada, *H.influenzae* tipo b (Hib) producía altas tasas de morbi-mortalidad en menores de 5 años (2).

En Argentina en el año 1998 se introdujo la vacuna contra Hib en el calendario de inmunizaciones, observándose una disminución significativa de casos. Este fenómeno puede explicarse no solo por la vacuna en sí, sino por la protección por efecto rebaño que ella confiere. Sin embargo en los últimos años, principalmente en nuestra provincia, se ha registrado un aumento de casos notificados de meningitis por Hib, siendo el serotipo b el más frecuente productor de enfermedades invasivas (4).

Desde 1993, la importancia de las neumonías y meningitis bacterianas impulsó a la Organización Panamericana de la Salud a implementar un programa regional de vigilancia epidemiológica basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas, SIREVA y luego, SIREVA II, para proveer una información prospectiva sobre los datos de distribución de serotipos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* y su susceptibilidad a los antibióticos, así como información para la formulación de vacunas cada vez más eficientes.

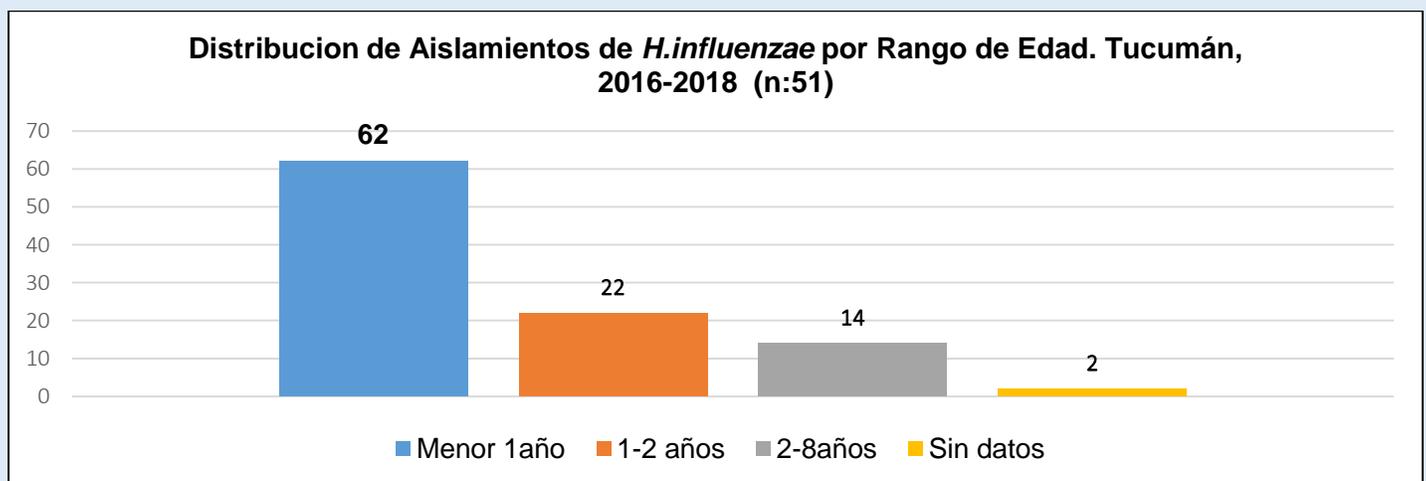
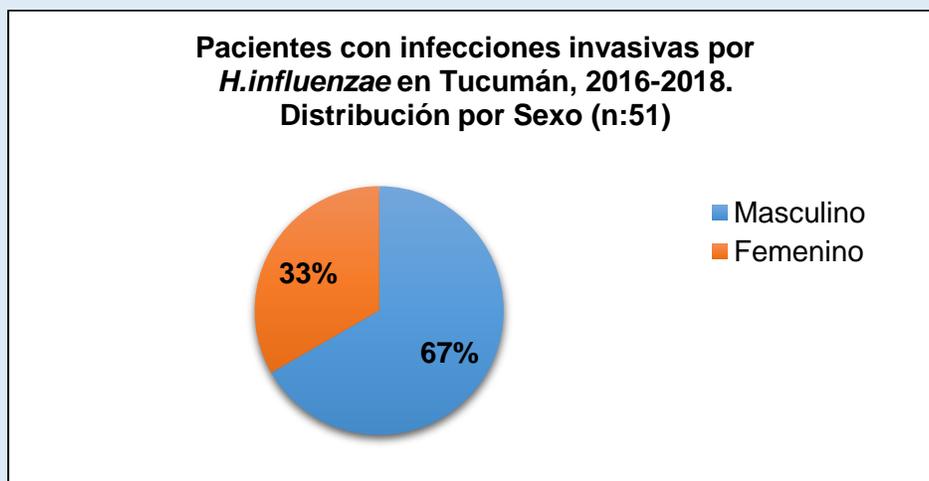
La División Bacteriología del LSP (DB-LSP) forma parte de dicha Red Nacional y coordina la Red Provincial. Bajo el marco de un proyecto, la DB-LSP estudió todos los aislamientos de Hi obtenidos de pacientes pediátricos con infecciones invasivas en los hospitales públicos de la provincia, con el siguiente algoritmo:

- ✓ Sub-cultivo en agar chocolate suplementado con Britalex e incubación en atmósfera de CO₂ durante 18 a 24 horas.
- ✓ Confirmación de la identificación bacteriana por espectrometría de masa (Malditof MS Bruker).
- ✓ Determinación de la presencia de los genes OmpP2; bexA; y de los genes específicos de los tipos capsulares a-f por la técnica de PCR.
- ✓ Prueba de nitrocefín para evaluar presencia de β-lactamasa.

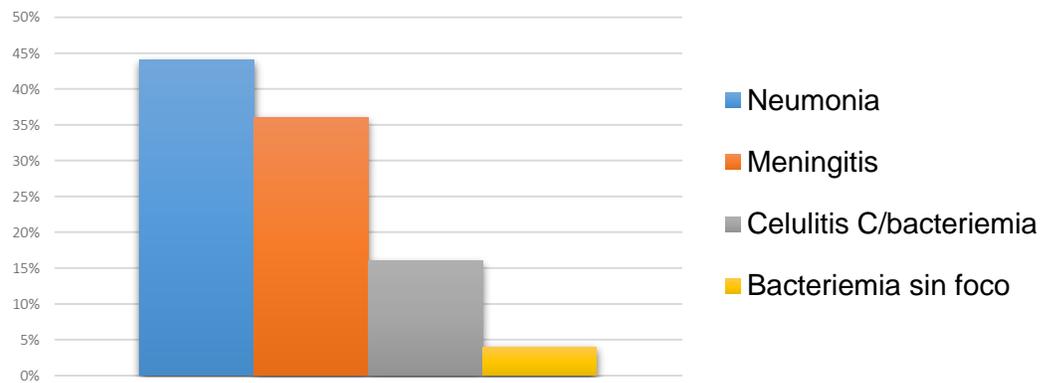
- ✓ Prueba de difusión por discos en HTM agar para determinar sensibilidad a: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ácido nalidíxico, trimetoprima sulfametoxazol, azitromicina y cloranfenicol.

El objetivo fue conocer la epidemiología local de modo tal de contribuir en la toma de decisiones destinadas al control y prevención de las patologías causadas por Hib en la era post-vacunal. Con este fin, en la DB-LSP se analizaron los resultados obtenidos en el período enero de 2016 a diciembre de 2018. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron: sexo, edad, número de casos por año, tipo de infección, genotipo y estado de vacunación para Hib.

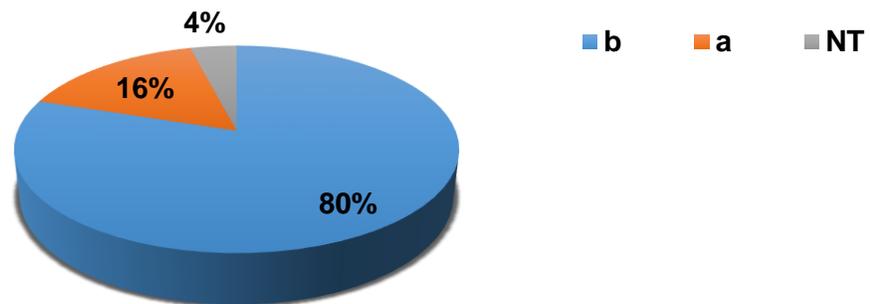
RESULTADOS



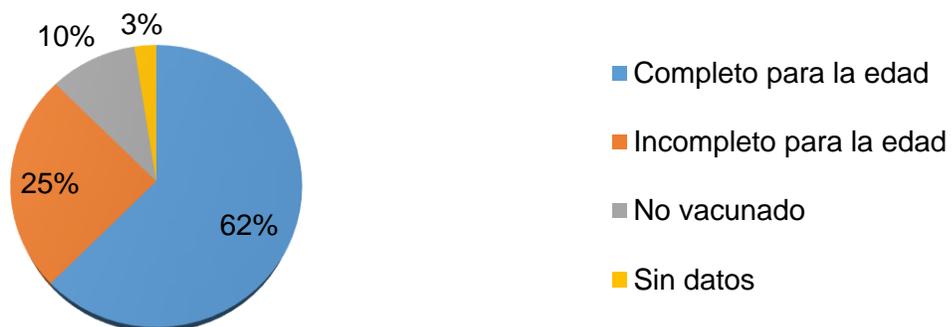
Sitio de Infecciones por *H. influenzae* en Tucumán. 2016-2018 (n:51)



Frecuencia de serotipos de *H.influenzae* en infecciones invasivas. Tucumán 2016-2018 (n:51)



Estado de Vacunación de los pacientes con infección invasiva por *H.influenzae* tipo B. Tucumán, 2016-2018 (n:40)



Por lo que concluimos que la mayoría de los aislamientos (25/40) correspondían a pacientes menores de 1 año, lo cual demuestra la vulnerabilidad de este grupo etario. Aunque la disminución de infecciones causadas por Hib como resultado de los programas de inmunización ha sido reportada, este patógeno permanece como un importante agente de infecciones invasivas en niños con 3 y 4 dosis de vacuna aplicadas (16/40). Se recomienda sensibilizar la sospecha diagnóstica ante la detección de signos y síntomas compatibles con la enfermedad y la notificación de enfermedad invasiva por Hib a los fines de reforzar la vigilancia. Asimismo, se deben realizar acciones para aumentar las coberturas de vacunación, particularmente la del refuerzo de los 18 meses de vida; evaluar factores de riesgo como condiciones socioeconómicas, número de convivientes, asistencia a jardines o guarderías maternas; factores de virulencia de los aislamientos y estado inmunológico de los pacientes.

Bibliografía

- 1- Invasive Haemophilus influenzae disease in the vaccine era in Rio de Janeiro Brazil. Tuyama M, Correa-Antonia J, Schalckman J, Marsh J, Rebelo M, Cerqueria E et al. Memorias.ioc.fiocruz.br 2017; 112(3):196-202.
- 2- Vigilancia de serotipos en infecciones invasivas por Haemophilus influenzae en la Argentina en la era de la vacuna conjugada contra el serotipo b durante el periodo 2005-2010. Efron A, Moscoloni M, Reijtman V, Reguerira M.. Rev Argent Microbiol. 2013;45(4):240-247.
- 3- Vacuna anti-Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Arch Argent Pediatr 2007;105(6):498-505.
- 4- Haemophilus influenzae type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital. Gentile A, Martínez M., Juárez M., Lución M, Burgo C, Della Latta M, Rapaport S., Romanin V. y Turco M. Arch Argent Pediatr 2017;115(3):227-233.

Actualmente se acepta que la mayoría de mujeres presentarán una infección candidiásica vulvovaginal (CVV) en al menos una ocasión a lo largo de su vida. Además, la mitad de ellas presentarán al menos dos o tres episodios infecciosos en un año. Aunque sólo en un 5% de casos la enfermedad se vuelve crónica. Se habla de candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR) cuando la paciente tiene al menos cuatro episodios en un año (1-5)

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una vaginitis sintomática que a menudo implica a la vulva causada por hongos del género *Candida*, principalmente *C. albicans* (85-90% de los casos). Su tratamiento origina costes elevados y, la frecuente automedicación, puede dificultar el tratamiento de otras condiciones clínicas de distinta etiología. Supone la segunda causa más frecuente de vaginitis, estimándose que el 50-75% de las mujeres sufren al menos un episodio durante su vida; y de éstas, un 25% desarrollarán CVVR. (1-5)

Actualmente, uno de los inconvenientes observados es el aumento de cepas con resistencia secundaria y la sustitución de especies sensibles por otras con resistencia intrínseca provenientes de muestras de flujo vaginal, esto último relacionado específicamente al uso de los triazoles, como el fluconazol, en terapia empírica, y profilaxis. (1-5)

Con el objeto de conocer la sensibilidad frente a fluconazol de aislados de *C. albicans* provenientes de pacientes con candidiasis en la División Micología-Laboratorio de Salud Pública.

Para ello, se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal de 200 cepas de *Candida* aisladas a partir de diferentes muestras durante un período de 25 meses los datos fueron obtenidos de los registros del laboratorio.

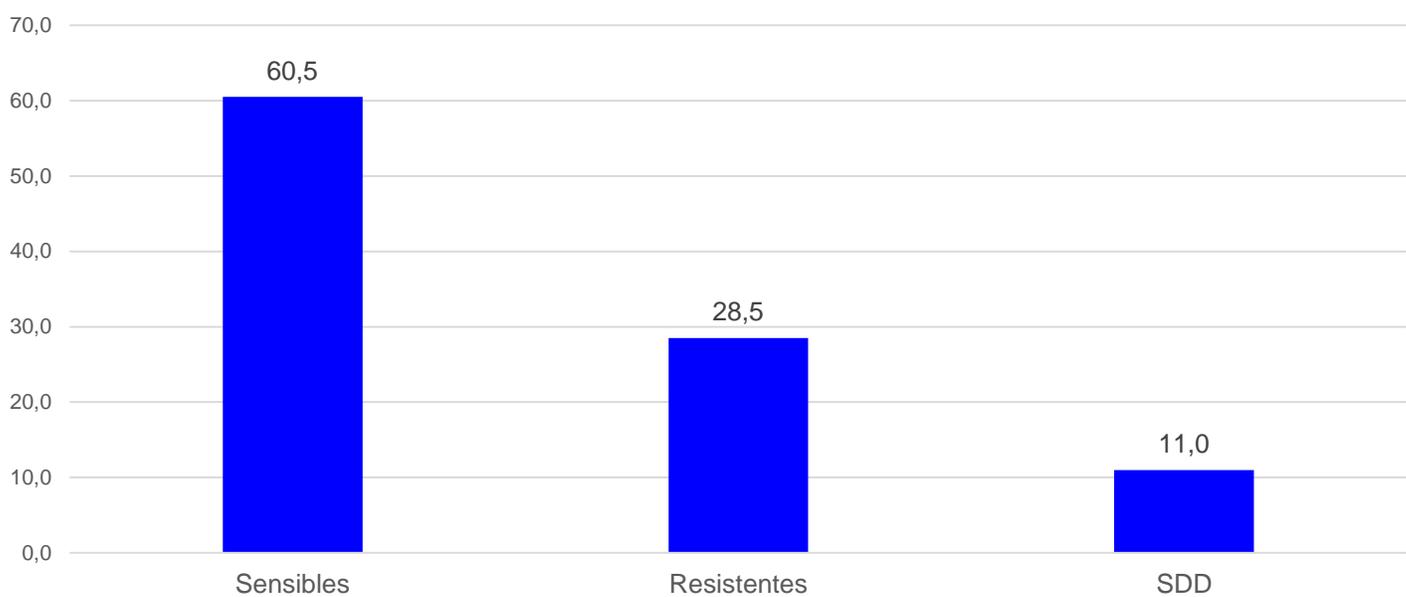
Para el aislamiento se utilizaron medios comunes y especiales para levaduras y para la identificación definitiva se usó el equipo BD™ Bruker MALDI-TOF. La sensibilidad antifúngica se determinó mediante el Sistema ViteK® Biomerieux. Los puntos fueron los sugeridos por el EUCAST. El análisis de la concentración inhibitoria mínima frente a fluconazol arrojó que el 60,5% de las cepas fueron sensibles

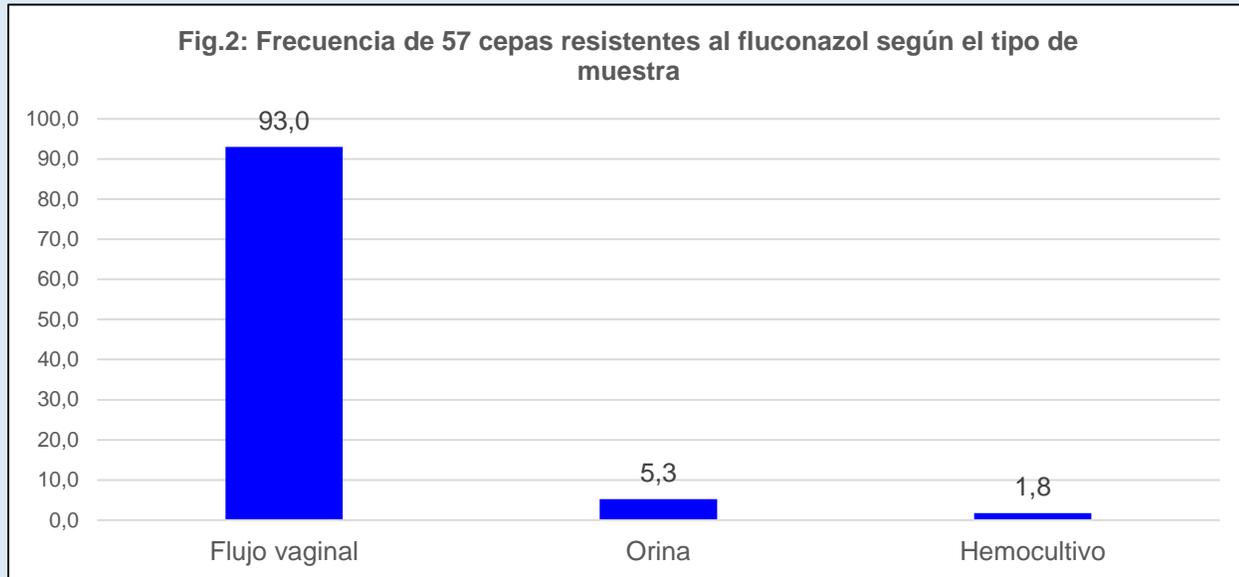
a dicho antifúngicos, 28,5% fueron resistentes y el 11% restante fueron sensibles dosis dependientes (Fig.1).

Por otro lado, el 100% y el 94,9% de las cepas resistentes y sensibles dosis dependiente respectivamente fueron recuperadas a partir de flujo vaginal. En tres muestras de orina pertenecientes a pacientes pediátricos internados en una unidad de cuidados intensivos se recuperaron cepas resistentes al fluconazol y solamente se registró un caso de resistencia en un aislado de hemocultivo de un paciente inmunodeprimido. (Fig. 2)

Por lo que podemos concluir que, la mayoría de las cepas resistentes y sensibles dosis dependientes al fluconazol aisladas en nuestro estudio provenían de pacientes con candidiasis vulvovaginal. Esto podría estar asociado a la automedicación y tratamiento reiterado, debido a recidivas que podrían llevar a la selección de cepas con sensibilidad disminuida al fluconazol. Por lo que, consideramos necesario siempre asociar los exámenes de laboratorios al diagnóstico clínico a fin de minimizar los tratamientos empíricos que pueden contribuir al desarrollo de resistencia en los aislados.

Fig.1: Frecuencia de sensibilidad antifúngica de 200 cepas de *Candida* aisladas a partir de diferentes muestras entre





Bibliografía

1. Candidiase vulvovaginal: aspectos clínicos, tratamiento oral e susceptibilidade «in vitro». Costa M, Lisboa Fernandes O de F, Rodrigues Silva MR. Rev Patol Trop 2003; 32: 145-162.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M 27-A. Villanova, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
3. Vulvovaginal candidiasis epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, Reed BD, Summers PR. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 203-211
4. Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*: an emerging problem. Sobel JD. Mycoses 1998; 41 (Suppl. 2): S18-S22.
5. Resistance of T-cell receptor delta-chain deficient mice to experimental *Candida albicans* vaginitis. Wormley FJ Jr, Steele C, Wozniak K, Fujihashi K, Mc Ghee J, Fidel PL Jr. Infect Immun 2001; 69: 7162-7164.

PALUDISMO

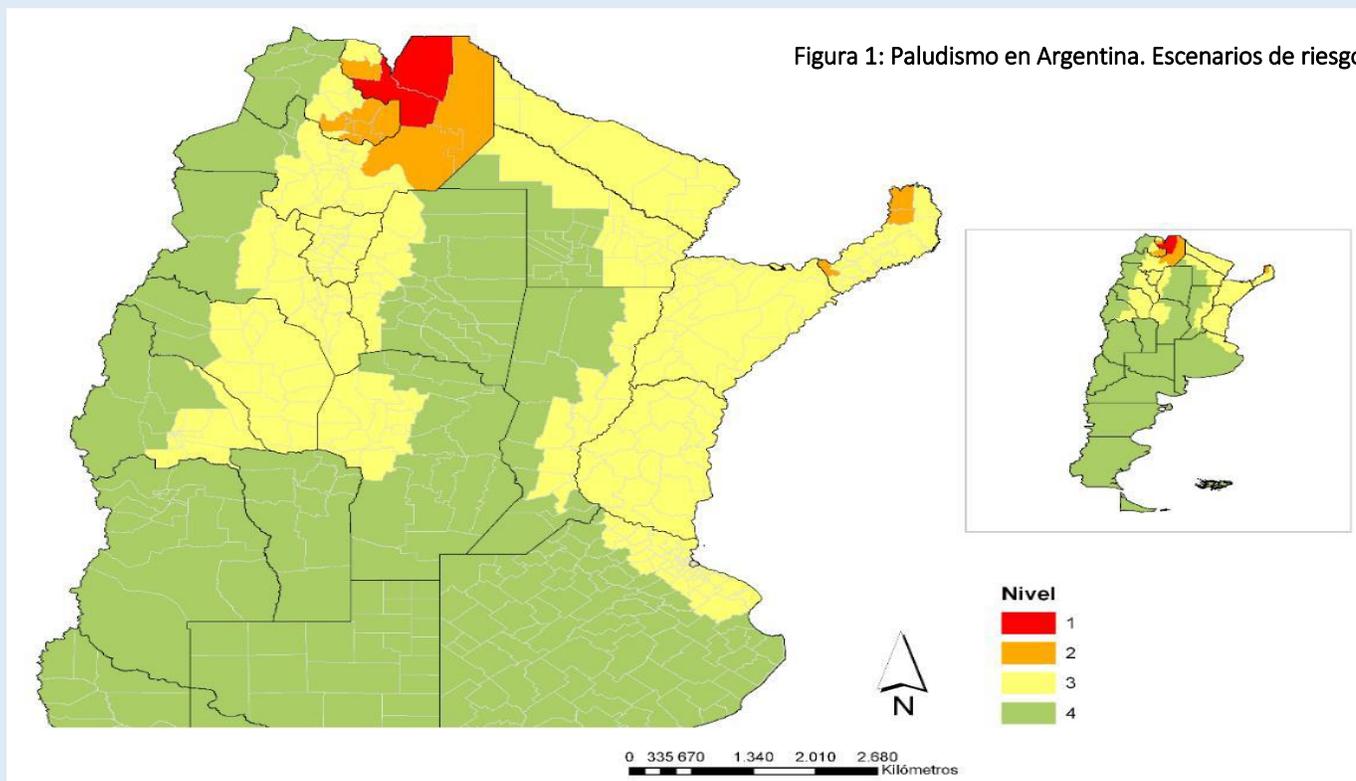
El paludismo o malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por la infección de una o más de cinco especies de parásitos protozoarios intracelulares: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, y *Plasmodium knowlesi*, que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. La fiebre intermitente suele ser la forma de presentación clínica más frecuente. El cuadro clínico clásico consiste en accesos febriles precedidos por escalofrío y seguidos de intensa sudoración, cuya periodicidad depende de la especie de *Plasmodium* involucrada. Sin embargo, en los casos procedentes de comunidades donde existe una alta carga de enfermedad, este cuadro puede no presentarse. Numerosas enfermedades en su fase inicial presentan signos y síntomas comunes (pseudogripales) que pueden ser de etiología diversa.

Es una enfermedad muy frecuente. En 2016 se estima que hubo 216 millones de casos y 445.000 muertes por paludismo a nivel mundial. La mayoría de los casos en 2016 se registraron en la Región de África (*World Malaria Report*, OMS, 2017).

OMS tiene como visión un mundo sin paludismo, para esto propone una serie de estrategias técnicas mundiales (2016-2030). Argentina aceptó dicho desafío y se prepara para certificar como país libre de malaria.

En función de la receptividad y vulnerabilidad de las áreas determinadas respectivamente por la presencia del vector y los movimientos migratorios, y teniendo en cuenta también la distribución histórica de los casos, se ha confeccionado el siguiente mapa de riesgo de reintroducción de paludismo en Argentina, donde el Escenario 1 corresponde al mayor riesgo (**Figura 1**).

Figura 1: Paludismo en Argentina. Escenarios de riesgo.



En el marco del **plan nacional de prevención del restablecimiento del Paludismo en Argentina**, propuesto por el Ministerio de Salud a partir del 2019, se debe demostrar que:

- ✓ Se ha interrumpido del todo la transmisión local, es decir, hay una incidencia cero de casos autóctonos durante al menos los últimos tres años consecutivos.
- ✓ Se utiliza un sistema de respuesta y vigilancia adecuado para prevenir el restablecimiento de transmisión de casos autóctonos.

La División Parasitología del Laboratorio de Salud Pública (DP-LSP) contribuirá con la identificación del parásito, mediante la evaluación de las muestras de los casos sospechosos de la provincia de Tucumán.

Cabe destacar que, debido a las características clínicas de la enfermedad y a la superposición en la distribución geográfica de Anopheles y Aedes en varias regiones del país, la vigilancia de paludismo en Argentina se integra a la vigilancia del síndrome febril agudo inespecífico.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

1º paso- Sospecha de Caso de Paludismo

- a- Persona que presente fiebre (> de 38 °C) o historia de fiebre, sin etiología definida y que refiera al menos uno de los siguientes antecedentes epidemiológicos:
- ✓ Que haya viajado a una zona con transmisión activa de paludismo en el último año (extendido a 3 años para aquellas áreas en riesgo de *P. vivax*).
 - ✓ Antecedente personal de haber padecido la enfermedad en los últimos 5 años.
 - ✓ Que resida o haya viajado a zonas receptoras de Argentina en las que se hayan presentado casos de paludismo en el último mes.
- b - Paciente que presente anemia, hepatomegalia y/o esplenomegalia de causa desconocida (con o sin referencia de fiebre) y antecedente de viaje a zona con transmisión de paludismo.
- c - Receptores de donaciones de sangre o trasplantes que presenten fiebre sin etiología conocida durante los 3 meses posteriores a la recepción.

2º paso- Toma de muestra

Obtener **sangre periférica** a partir del dedo anular o medio (3 Gotas gruesas y 3 Extendidos). En caso de pacientes pediátricos la muestra debe ser tomada del dedo gordo del pie, no del talón.

La toma de la muestra se puede realizar en cualquier momento del día.

3º paso- Derivación de muestra

Las muestras de cada paciente (3 Gotas Gruesas y 3 Extendidos), deben estar acompañadas de su correspondiente Ficha de Derivación para Síndrome Febril Inespecífico, con datos del paciente, del solicitante/derivante (teléfono, e-mail, institución, etc.) y los datos inherentes a esta parasitosis (residencia, viajes, clínica, estudios anteriores, tratamiento específico, etc.).

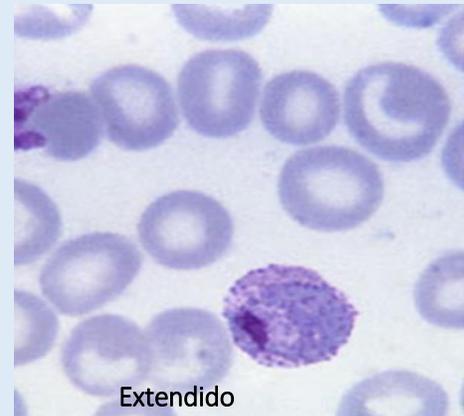
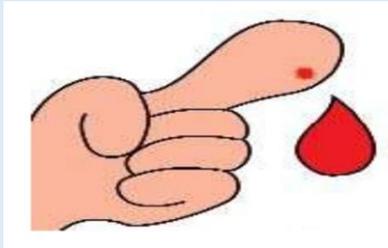
4º paso- Recepción de muestras

Las muestras se reciben en la Admisión del Departamento Bioquímico-Laboratorio de Salud Pública, Mendoza 128, 4º piso, de lunes a viernes, de 9:00 a 17:00 hs., excepto días feriados.

5º paso- Diagnóstico en la DP-LSP

Caso Confirmado: identificación de parásitos del género *Plasmodium* presentes en la sangre periférica mediante examen microscópico de Gota Gruesa y Extendidos coloreados (**Figura 2**).

Figura 2: *Plasmodium* en Gota gruesa y extendido sanguíneo.



Caso Descartado: Resultados parasitológicos negativos (gota gruesa y frotis sanguíneos) de tres (3) días consecutivos.

Notificación de casos:

Los casos deben notificarse desde la sospecha en forma inmediata (dentro de las 24 hs.) al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, tanto por el componente clínico como por el laboratorio.

Como instrumento de recolección de la información se utiliza la ficha de Síndrome Febril Inespecífico.

La notificación se realiza a través del SNVS 2.0.

VIGILANCIA DE ARBOVIRUS E INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN TUCUMÁN

La División Virología del Laboratorio de Salud Pública trabaja en conjunto con la Dirección de Epidemiología, Hospitales, Red de Servicios e Instituciones privadas de salud. Desarrolla las actividades con garantía de calidad y seguridad, según normas nacionales e internacionales. Actúa tanto en eventos bajo vigilancia por ley nacional: infecciones respiratorias, las producidas por arbovirus y gastroenteritis por rotavirus; como diagnóstico en patologías respiratorias, arbovirales, gastrointestinales, enfermedades del sistema nervioso central, congénitas del recién nacido, inmunodeprimidos y trasplantados.

Vigilancia De Arbovirosis: se realiza de forma integrada, en el marco de la vigilancia de Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI), y la notificación se realiza a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud en su versión 2.0. Incluye el estudio de Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla, Encefalitis de San Luis y Fiebre del Nilo Occidental, Hantavirus, entre otros agentes etiológicos. Desde 1998, el personal de la División integra la **Red Nacional de Vigilancia de Dengue y otros Arbovirus** a cargo del Instituto Nacional de Infecciones Virales Humanas, “Dr. J. Maiztegui”.

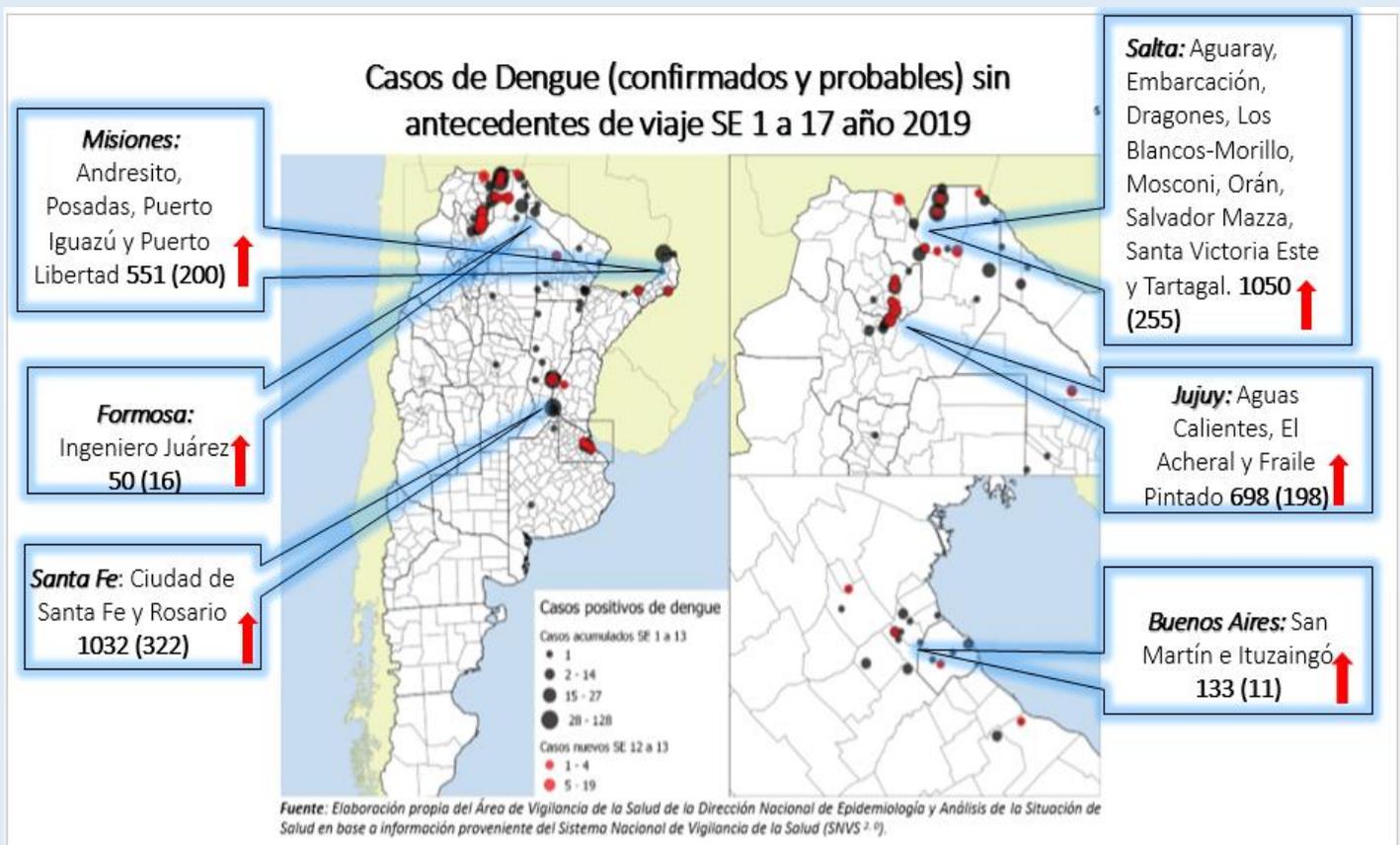
En las primeras seis semanas del 2019 en la Región de las Américas se notificaron 99.998 casos de dengue, incluidas 28 defunciones, 25.333 casos confirmados por laboratorio y 632 casos clasificados como dengue grave (0,63%).

Los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV 1, DENV 2, DENV 3 y DENV 4) están presentes en las Américas y en varios países circulan de manera simultánea. En Paraguay circula (DENV-1, DENV-2 DENV-4, Chikungunya), en Bolivia (DENV-1, DENV-2 DENV-4) y en Brasil (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 Fiebre Amarilla, Chikungunya y Zika).

Los brotes de Zika, Chikungunya y Fiebre Amarilla se encuentran circunscriptos y pocos casos se encuentran relacionados a los de Dengue.

En Brasil la expansión del área histórica de transmisión de la fiebre amarilla hacia Zonas Costeras aumento el número de casos en los últimos años. Esto sumado al aumento de epizootias en el sur del país aumenta el riesgo de reintroducción de esta enfermedad.

En Argentina desde la semana epidemiológica (SE) 1 a la 17 de 2019 se registraron 1084 casos positivos para dengue (confirmados y probables) sin registro de antecedente de viaje. Se definieron áreas de circulación de virus dengue serotipo DENV 1 en Salta, Santa Fe, Jujuy, Misiones, Formosa y Buenos Aires. Además, se registraron casos confirmados de virus dengue serotipo DEN 4 en la CABA (2), en Jujuy (1) y en Misiones (7).



Hasta la SE 17 de 2019 en Tucumán se notificaron 71 sospechas de **arbovirosis: 8 Dengue serotipo DENV 1 (7 con antecedentes de viaje a zona afectada Tartagal y Oran)**. No se identificaron casos por virus Zika, Fiebre Amarilla ni Chikungunya.

Diagnóstico: en la División se lleva a cabo la detección de Ag de dengue por (ELISA), detección de IgM de Dengue, Zika y Chikungunya y se realiza la búsqueda Ácido nucleico por PCR real time frente a Dengue, Zika, Fiebre amarilla y Chikungunya.

Vigilancia De Infecciones Respiratorias Agudas (IRA): Las enfermedades respiratorias imponen una considerable carga sanitaria a nivel mundial. En Argentina, todos los años se verifica un progresivo aumento de los casos de IRA que se asocia con un incremento en la demanda de atención, número de hospitalizaciones y mortalidad por causas respiratorias. Aproximadamente la mitad de las infecciones respiratorias graves son causadas por virus respiratorios.

La División Virología participa en vigilancia de las IRA: Enfermedad Tipo Influenza (ETI), Neumonía, Bronquiolitis en menores de 2 años e infección respiratoria aguda grave (IRAG) a través del diagnóstico de laboratorio en muestras de pacientes derivados de instituciones públicas y privadas, internados y ambulatorios. Integra desde 1999, la Red Nacional de Vigilancia de Influenza y Virus Respiratorios, coordinada por Laboratorio del ANLIS, Malbrán con el diagnóstico de virus Influenza A y B (IA, IB), Virus Respiratorio Sincitial (VRS), Adenovirus (ADV), Parainfluenza (PI)1, 2 y 3 y Metapneumovirus humano (hMPV) por Inmunofluorescencia directa. Se derivan muestras positivas para influenza para detectar variantes; identificar virus nuevos; monitorear concordancia con vacunas y estudiar susceptibilidad de cepas circulantes a tratamientos antivirales. Desde 2017 participa de la Vigilancia Piloto de Virus Respiratorio Sincitial y envía muestras positivas y negativas para este virus, de niños menores de 3 años internados con infección respiratoria aguda baja (IRAB).

Durante **2018** se procesaron 3431 muestras respiratorias (2992 internados y 439 ambulatorios) de las cuales resultaron **positivas** para **IA:** 302 (8,8%) 140 H1N1 y 39 H3N2 y 123 sin subtipificar; **IB:** 76 (2,2%), **PI:** 142 (4,1%), **ADV:** 21 (0,6%), **VRS:** 714 (20,8%), **hMPV:** 81 (2,36%).

Se procesaron 1236 muestras de niños menores de 5 años hospitalizados con IRAB (negativas por inmunofluorescencia) para diagnóstico de **Rinovirus humano** (RVH) por rt-PCR en tiempo real. Resultaron positivas 559 (46,2%). La incorporación del diagnóstico de RVH, ha permitido asociar a los RVH con infecciones respiratorias del tracto inferior, tales como neumonía y bronquiolitis en niños.

Asimismo, se los ha detectado en pacientes con exacerbaciones de asma (niños y adultos), exacerbación de fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (en adultos).

En nuestro laboratorio durante 2018 de 35 muestras de pacientes de cualquier edad con diagnóstico de crisis asmática, 18 resultaron positivas para RVH y una de ellas coinfectado con IA.

En **2019** en Tucumán hasta la SE 15 las tasas de notificación de bronquiolitis son mayores que la de años previos para este mismo periodo de tiempo. La curva de notificaciones de bronquiolitis en niños menores de 2 años muestra un ascenso a partir de la SE 10. Esto se corresponde con el incremento en la detección de VRS en las muestras analizadas en nuestro laboratorio.

Bocavirus humano 1 (HBoV1) es un parvovirus que fue identificado por primera vez en Suecia, en 2005, en niños hospitalizados con IRA. Desde entonces se lo ha detectado y relacionado con enfermedad respiratoria aguda en todo el mundo. HBoV fue propuesto como causante de IRA, principalmente en lactantes y se lo detectó asociado a cuadro del tracto respiratorio superior, bronquiolitis, neumonía y exacerbación del asma. Se está adecuando una técnica de PCR en tiempo real para detección de HBoV con el fin de determinar prevalencia en niños menores de 5 años en nuestra provincia.

Bibliografía:

1. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019-4-17-alerta-dengue_.pdf
2. <https://www.argentina.gob.a/fiebreamarilla/vacuna>
3. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=yellow-fever-2194&alias=47954-6-march-2019-yellow-fever-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en
4. Rhinovirus e From bench to bedside. Kelvin K.W, Cyril C.Y. Yip d, Kwok-Yung Yuen. Journal of the Formosan Medical Association.2017;116:496-504
5. Severe Respiratory Tract Infections with Human Bocavirus in Children Halise Akça N, Tuygun EP, Can Demir K. Journal of Microbiology and Infectious Diseases. 2016;6(3):145-147



BOLETIN Nº 2
Departamento Bioquímico – Laboratorio de Salud Pública
2019-Junio



ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES
JUNIO 2019

TRIPLOIDÍA 69, XXY: BREVE REVISIÓN - REPORTE DE UN CASO

La Triploidía es una anomalía cromosómica letal. Caracterizada por un conjunto adicional de cromosomas haploide en el cariotipo ($3n = 69$ cromosomas). Son muy infrecuentes, con una prevalencia entre las semanas 16 y 20 alrededor del 0,002%; la mayoría concluyen como abortos espontáneos del primer trimestre. Se calcula que la frecuencia es del 10 al 20% de los abortos espontáneos. La supervivencia postnatal es breve.

Varios mecanismos pueden conducir a una triploidía y los signos clínicos más comunes son retraso de crecimiento intrauterino, macrocefalia, osificación irregular de los huesos del cráneo, sindáctila de tercer y cuarto dedo, alteraciones oculares, auriculares, defectos del sistema nervioso central, corazón y riñones

En nuestro caso reportamos un recién nacido de bajo peso, polimalformado, segundo hijo de madre de 25 años de edad, con antecedentes de un aborto espontáneo, y un hijo sano. En las ecografías del 2do y 3er trimestre se observa oligoamnios, retardo de crecimiento, mal posicionamiento de miembros y comunicación interventricular (CIV).



El estudio citogenético se realizó mediante cultivo de linfocitos en sangre periférica y confirmó la triploidía, 69, XXY [20]. La Triploidía es una situación relativamente rara que aparece en el 0,1% (0,005 a 1%) de las gestaciones detectables. Representa el 20% de las aberraciones cromosómicas encontradas en el curso de abortos precoces, de los que el 86% presentan degeneración molar parcial placentaria. Cuando la gestación continúa, la triploidía puede presentarse también con escasa frecuencia, en recién nacidos polimalformado generalmente prematuros de poca supervivencia. Las anomalías cromosómicas causan más de la mitad de las pérdidas embrionarias durante el primer trimestre. Las trisomías autosómicas son las anomalías encontradas con más frecuencia, seguidas por las poliploidías

Los mecanismos que conducen a una triploidía son varios. Puede tratarse de una diandria por dispermia o diplospermia, o de una diginia de origen materno, o deberse a un accidente mitótico. En un estudio epidemiológico de triploidía realizado por Forrester y Merz¹⁰, el 58% tenían cariotipo XXY, el 39% XXX, y el 3% XYY. Parece existir correlación entre el fenotipo fetal y el origen de la triploidía, presentando los fetos por diginia retraso de crecimiento, macrocefalia y placenta no quística; y en la triploidía diándrica faltan las dos últimas alteraciones.

En nuestro paciente, el mecanismo de producción posiblemente fuera una anomalía de la gametogénesis digínica, por tratarse de gestación no molar a término, fórmula cromosómica y fenotipo.

Bibliografía

- . Garzena E, Farinasso D, PraNDI GM, Vardeu P, Bagna R, Cavo L, et al. La síndrome da triploidía. *Minerva Pediátrica* 1995; 47: 307-11.
- . Egozcue S, Blanco J, Vidal F, Egozcue J. Diploid sper and the origin pf triploidy. *Hum Reprod* 2002; 17:5-7.
- . 2016 Jan; 145(1):86-95. doi: 10.1093/ajcp/aqv012. Triploidy: Variation of Phenotype.

CONTROL DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Control de la terapéutica con anticoagulantes orales tradicionales:

Los anticoagulantes orales tradicionales son antagonistas de la vitamina K y producen la disminución de la concentración de las formas biológicamente activas de los factores vitamina K dependiente, y de esa manera dificultan la formación y crecimiento de los trombos. En nuestro país existen el acenocumarol y la warfarina. El control de esta medicación se realiza con dos pruebas de laboratorio el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT). El TP se expresa en porcentaje de actividad y como Razón Internacional Normalizada (RIN).

Control de la terapéutica con heparina no fraccionada y de bajo peso molecular

La heparina puede utilizarse en forma terapéutica o con fines profilácticos. El ajuste de la dosis es esencial cuando la indicación es terapéutica, ya que la eficacia del tratamiento depende de que el nivel de anticoagulación sea el deseado. Las recurrencias trombóticas intratratamiento, son mucho más frecuentes cuando la anticoagulación es insuficiente, de ahí la necesidad de monitorear esta medicación con pruebas de laboratorio

Para la heparina no fraccionada (UFH) en infusión endovenosa continua el ajuste de la dosis se realiza con el APTT, Tiempo de Trombina, ACT. Se considera adecuado cuando el APTT se prolonga entre 1,5 a 2,5 el valor basal. La infusión es endovenosa, idealmente con bomba y se debe controlar cada 6 horas hasta lograr la dosis adecuada.

Con la heparina de bajo peso molecular (LMWH), la indicación de la dosis se realiza en función del peso, no siendo imprescindible el control del laboratorio. No obstante, se recomienda controlar en pacientes con insuficiencia renal, en obesos y en bajo peso, niños, en algunas pacientes gestantes y en caso de sospecha de recurrencia trombótica. El laboratorio monitorea la actividad de LMWH mediante la medición de la actividad anti Xa utilizando los calibradores específicos para Heparina de Bajo Peso Molecular. Está estandarizado que la medición debe realizarse en el pico de la medicación por lo cual la toma de muestra para LMWH se realiza en el período comprendido entre las 3 y 5 horas posteriores a la colocación de la misma.

Nuevos agentes antitrombóticos orales (DOACS):

Los nuevos agentes antitrombóticos como el inhibidor de trombina (Dabigatrán) y el inhibidor de Factor X activado (Rivaroxabán, Apixabán) habitualmente no requieren ajuste de dosis ni monitoreo, pero pueden ser requerido en casos de acumulación, de sobredosis, cirugía de urgencia, complicación trombótica, complicación hemorrágica, peso corporal extremo (<50 >120 kg) o insuficiencia renal.

El método de referencia para estos anticoagulantes es el HLPC pero no está disponible en rutina ni emergencia. Se puede medir el Dabigatrán a través del Tiempo de Trombina Diluido, mientras que se

recomienda para medir el Rivaroxabán y Apixabán mediante la determinación del anti Xa utilizando un calibrador específico para cada droga.

Se debe tener en cuenta que los pacientes que reciben los distintos tipos de anticoagulantes sufren modificaciones de las pruebas globales y específicas de la coagulación, por lo que resulta imprescindible al momento de solicitar un estudio de hemostasia informar la medicación que recibe de manera de evaluar la interferencia de la misma en las distintas pruebas.

Tabla: medicación anticoagulante y control de laboratorio

| Medicación | Antagonistas de la Vit K (AVK) | Heparina No fraccionada (UFH) | Heparina de Bajo Peso Molecular (LMWH) | Anticoagulantes orales directos (DOACS) |
|-----------------------|---|--|---|---|
| Droga | . Acenocumarol . Warfarina | . Heparina | . Enoxaparina | . Rivaroxaban . Dabigatran . Apixaban |
| Indicación | . Fibrilación auricular crónica . Trombosis venosa profunda . Tromboembolismo pulmonar . Estenosis mitral . Miocardiopatía dilata . Trombo mural | . Período agudo Trombo embolismo venoso . Circulación extra corpórea . Cateterización . Hemodinamia . Hemodiálisis | . Profilaxis ETV cirugía ortopédicas, mayores . Prevención ETV 1ra y 2da oncológicos . Prevención 2da TEV gestantes | . Fibrilación Auricular no valvular . Enfermedad Trombo embólica venosa |
| Laboratorio | . TP-RIN . APTT | . APTT . Trombina . ACT | Anti Xa (Pacientes con insuficiencia renal, obesos, recurrencia trombótica, embarazadas en tto) | Dabi: Tiempo de Trombina diluido Riva: Anti Xa calibrado con el calibrador específico de cada droga. |
| Pre analíticas | Ayuno de 4 horas | Ayuno de 4 horas | Ayuno de 4 horas. Muestra entre las 3-5 horas de colocada | Ayuno de 4 horas |
| Valor deseado | . Terapéutico RIN: 2 - 3 . Prótesis valvular mecánica: RIN: 2.5 - 3.5 | . Subcutánea: 0.15 a 0.30 UI/ml . Infusión continua: 0.30 a 0.70 UI/ml | . Profiláctica: 0.30 y 0.70 U/dl . Terapéutica: 0.70 y 1.10 U/dl | -- |
| Antídoto | Vitamina K; plasma | Protamina | Protamina (parcial) Cirapantag | Dabig: Idaruzimab Riva y Apix: Andexanet |



Sección Hemostasia del Laboratorio de Salud Pública

En el Laboratorio de Salud Pública se realiza de forma rutinaria los controles de anticoagulación con las distintas drogas: antagonistas vitamina K: RIN (siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis), Heparina no fraccionada APTT, de bajo peso molecular (Heparinemia anti Xa) principalmente en niños y embarazadas. Dentro de los DOACS recientemente se puso a punto la medición de Rivaroxabán (anti Xa) utilizando calibradores y controles específicos para esta droga. Posteriormente se completará la cartilla de prestaciones con los otros DOACS (Apixabán y Dabigatrán).

Todas estas determinaciones están disponibles para los pacientes del SI.PRO.SA. Puede concurrir el paciente con la solicitud del médico o se reciben también muestras derivadas (plasma citratado 3.2%) con el pedido correspondiente.

Consulta: Mendoza 126, 6to piso. San Miguel de Tucumán. Teléfono 4526114 int 601/403

Email: hemostasia.lsp@gmail.com

Equipo de Trabajo: Dra. Eleonora Rossi

Bioqs: Cecilia Hayward, Mariana Rios, Viviana Suárez

Téc: Silvia Sánchez, Carola Nieto

ARTRITIS REUMATOIDEA

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica y de distribución universal, cuya prevalencia a nivel mundial se estima en 0,3 a 1,2% de la población y su incidencia varía entre 6-10 casos/año/100.000 habitantes. Puede aparecer a cualquier edad, existe un pico de incidencia entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, siendo la probabilidad de padecerla de las mujeres 2,5 veces superior a los varones. (1)

Clínicamente se caracteriza por tumefacción, dolor articular y destrucción de la membrana sinovial, lo que lleva a una discapacidad grave y mortalidad prematura. La optimización del uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), en particular el metotrexato, así como la disponibilidad de los nuevos agentes biológicos, han mejorado enormemente el manejo de la AR. (2)

Criterios de Clasificación (5)

En septiembre de 2010 el grupo de trabajo de ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League against Rheumatism) publicó los nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoide (AR) con la intención de permitir un diagnóstico temprano y el inicio de un tratamiento que prevenga o minimice la aparición de secuelas. Logrando así un incremento de la sensibilidad de detección en fases precoces de la enfermedad respecto a los criterios de clasificación previos de 1987. En los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 no se tienen en cuenta:

- La rigidez matinal.
- El compromiso de las manos o la simetría.
- Los nódulos reumatoideos ya que se consideran manifestaciones tardías.
- Las lesiones radiológicas (su presencia hace diagnóstico de AR).

Por otro lado, los nuevos criterios consideran la valoración de nuevos grupos articulares, como hombros y caderas e incorporan y ponderan a los marcadores serológicos (**factor Reumatoideo y anticuerpos anti péptidos citrulinados**), los cuales están disponibles en el Laboratorio De Salud Pública De Tucumán introduciendo además los reactantes de fase aguda (eritrosedimentación y proteína C reactiva). Otra diferencia importante a señalar es la duración de los síntomas. En los criterios ACR 1987 era indispensable la persistencia temporal de los síntomas para establecer diagnóstico de AR, ahora, la duración es parte de un punto individual, no necesariamente excluyente.

Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de artritis reumatoide 2010 (3, 4):

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán sobre una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

- 1) presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada)
- 2) dicha sinovitis no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad

Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥ 6 :

A. Afectación articular*.

- | | |
|--|----------|
| 1. 1 articulación grande afectada** | 0 |
| 2. 2-10 articulaciones grandes afectadas | 1 |
| 3. 1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones) | 2 |
| 4. 4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones) | 3 |
| 5. >10 articulaciones (al menos una pequeña) | 5 |

B. Serología (al menos se necesita un resultado)

- | | |
|--|----------|
| • FR y anti-PCC negativos | 0 |
| • FR y/o anti-PCC positivos bajos (<3 valor normal)*** | 2 |
| • FR y/o anti-PCC positivos altos (>3 valor normal)*** | 3 |

C. Reactantes de fase aguda

- | | |
|------------------------|----------|
| • VSG y PCR normales | 0 |
| • VSG y/o PCR elevadas | 1 |

D. Duración de los síntomas

- | | |
|--------------------|----------|
| • <6 semanas | 0 |
| • ≥ 6 semanas | 1 |

FR: factor reumatoide; anti-PCC: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

* La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o dolorosa a la exploración y en la que pueda evidenciarse mediante pruebas de imagen la sinovitis.

** “Articulaciones grandes” se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

***En aquellos lugares donde sólo se informa el FR como positivo o negativos, el resultado positivo debe puntuarse como positivo a títulos bajos.

BIBLIOGRAFIA:

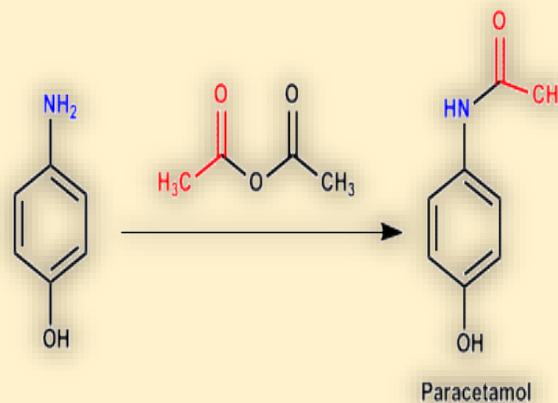
- 1- Rheumatoid Arthritis. In: Silman AJ, Horchberg MC, eds. Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford: Oxford - Medical Publications, 1993;7-68.
- 2- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. Lancet. 2001;358:903-11.
- 3- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81.
- 4- Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2011;6(S3):S33-S37.
- 5- A. Gómez / Reumatol Clin. 2011;6(S3):S33–S37, E. Batlle Gualda, M. Mínguez Vega, P. Bernabeu González, G. Panadero Tendero. Unidad de Reumatología. Hospital Clínico de Sant Joan d'Alacant.

DOSAJES DE FÁRMACO DE VENTA LIBRE Y BIOMARCADORES DE INTOXICACIÓN POR TÉCNICAS ESPECTROFOTOMÉTRICAS

La Sección Toxicología – División Enfermedades No Transmisibles del Laboratorio de Salud Pública tiene como misión dar soluciones posibles en el Área Toxicología. En base al reconocimiento de las intoxicaciones frecuentes en nuestra Provincia, durante el periodo 2018 puso a punto las técnicas para determinación de Paracetamol, (analgésico de venta libre) y medición de actividad de las enzimas Colinesterasa Eritrocitaria y Delta ALA Dehidratasa (biomarcadores de efecto en dos tipos de intoxicaciones) .Las mismas no se estaban realizando en la Provincia de Tucumán.

Paracetamol

El paracetamol o N-acetil-p-amino-fenol es un antipirético y analgésico, pero con poco efecto como antiinflamatorio. Es el analgésico más vendido y el más utilizado en pediatría debido a que a dosis terapéuticas las reacciones adversas son escasas. Es un medicamento de venta libre. Dosis excesivas o el consumo intencional de varios comprimidos (5-10) puede ocasionar falla hepática grave y muerte.



Valores Terapéuticos: 10-20 µg/ml.

Intoxicaciones con paracetamol suelen ocurrir dentro de distintos contextos:

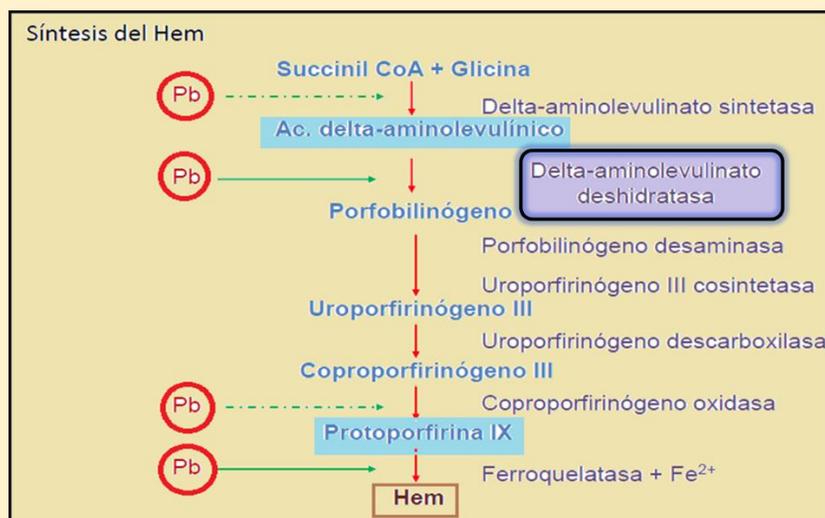
- En Adultos: Ingesta Intencional aguda en grandes dosis con fines suicidas.
- En Niños: Ingesta Accidental
 - ✓ calculo erróneo de la dosis
 - ✓ excesiva medicación por parte de los padres
 - ✓ uso de fórmulas de adultos para niños
 - ✓ errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación de fármaco

El **mecanismo de acción tóxica del paracetamol** se produce debido a que el 5-10 % del mismo se transforma en hígado(P450) en un metabolitos tóxico, **N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ)**

que se une covalentemente a proteínas macromoleculares de la célula hepática formando radicales libres y produciendo necrosis hepatocelular. A dosis terapéuticas el NAPBQ es neutralizado por el glutatión intracelular, pero si excede las reservas del mismo se producirá el daño hepático. El antídoto específico es la acetilcisteína (dador de S) que debe ser usado, para que sea efectivo, dentro de las 8 a 24 hs posteriores a la ingestión de una dosis tóxica masiva y única. Siendo un medicamento de venta libre, económico y de fácil acceso se lo utiliza con fines suicidas. Intoxicaciones iatrogénicas son también frecuentes.

Actividad de la enzima Delta aminolevulinato Dehidratasa (delta ALA Dehidratasa)

La enzima Delta Ala Dehidratasa, participa en la biosíntesis del grupo hem. Su actividad disminuye por inhibición, ante la presencia de Plomo en el organismo. Por esta razón, se usa como **marcador de efecto** ante sospecha de intoxicación por este elemento.



www.medicinainfantil.org.ar - Vol. XV N° 4 Diciembre 2008

Valores De Referencia: Niños: mayor de 26 UI/L - Adultos: mayor de 20 UI/L

Fuentes posibles de exposición

Baterías de automóviles, Pinturas antioxidantes, Barnices (cromato de Pb), Tuberías para red de agua potable, Municiones y balas, Antidetonante de gasolinas (tetraetilo de Pb), Soldaduras en aleaciones con otros metales, Vidrios cerámicos (óxidos), Plaguicidas (arsenito y arsenato), Pirotecnia, Delantales para protección frente a radiaciones, otros.

Manifestaciones clínicas en la intoxicación crónica o Saturnismo:

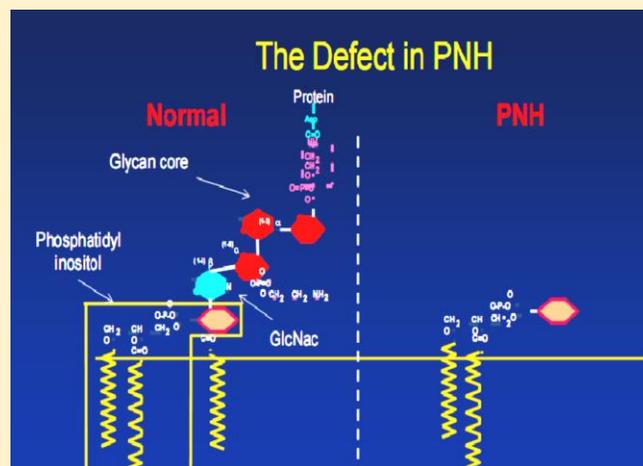
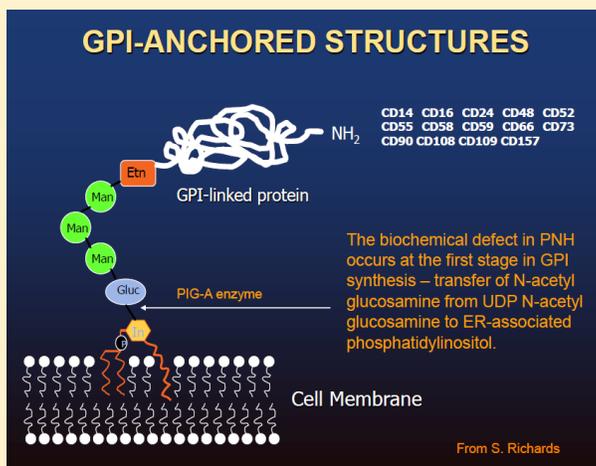
- Sistema Nervioso Central: encefalopatías de tipo hipertensivo (en niños). Deteriora conexiones interneuronales, interfiriendo la liberación de transmisores.
- Sistema Nervioso Periférico: desmielinización y degeneración axónica de células de Schwann (neuropatía periférica). Estrictamente motora.
- Sistema Óseo: por similitud de carga y tamaño al Ca^{2+} , se deposita en cristales de hidroxapatita en los huesos (especialmente huesos largos y esternón). La captación no es irreversible, fenómenos de resorción ósea liberan Pb al torrente sanguíneo.
- Intestino: “cólico saturnino”, constipación ó diarrea crónica.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., Servicio de Salud Pública. Resumen de salud pública Plomo [serial online] 2007 Agosto [citado 9 agosto 2012]. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs13.pdf
2. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). [en línea] Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [Acceso agosto 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/
3. Rodríguez A, Rodríguez O, Riera R., Rodríguez E, Del Pozo C, Torres JA, et al. *Manual de Toxicología Clínica*. Santiago de Cuba: Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas (CPICMSC); 64-8; 2004.
4. Roldán T., López A., *Intoxicación por Acetaminofen en pediatría: aproximación y manejo*; Programa de especialización de medicina de urgencia, Hospital Universitario San Ignacio; Colombia; 2012.
5. Cátedra de Toxicología y Química Legal-UBA (2005) Guía de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Toxicología y Química Legal de la UBA.

DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL LABORATORIO DE SALUD PÚBLICA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un desorden hemolítico clonal adquirido, poco frecuente, causada por una mutación somática en el gen PIG-A (fosfatidilinositolglicano-clase A) localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1). La mutación ocurre a nivel de la célula precursora hematopoyética, y el gen afectado codifica para una proteína involucrada en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI). El resultado de esta mutación es una deficiencia parcial o total en la expresión de proteínas normalmente ancladas a la superficie de la membrana celular vía GPI, provocando, entre otras cosas, un aumento de la sensibilidad a la destrucción celular mediada por el complemento, causando la anemia hemolítica característica de esta enfermedad.(1)



Tomado Stephen J. Richards, St. James's University Diagnostic Service.

La HPN es una enfermedad sistémica que puede involucrar a varios órganos, como hígado, riñón, pulmón, sistema nervioso central y/o corazón, y se caracteriza principalmente por anemia, asociada a hemólisis intravascular; episodios de hemoglobinuria; falla medular con citopenias periféricas y fenómenos tromboembólicos, con frecuencia en sitios inusuales.

La HPN es una enfermedad rara, con una incidencia de 2-6 casos por millón de habitantes, afecta con igual frecuencia a ambos sexos, y puede manifestarse a cualquier edad. Presenta gran variabilidad clínica, desde casos con escasa sintomatología hasta otros muy graves e incapacitantes.

Hay múltiples proteínas de membrana cuya expresión se ha encontrado disminuida o ausente, pero sólo algunas tienen importancia clínica: - el Factor Acelerador de Degradación (DAF, **CD55**), el cual inactiva al complemento en estadios tempranos de la cascada, - el Inhibidor de la Lisis Reactiva de la Membrana (ILRM, **CD59**), que actúa inhibiendo la formación del complejo de ataque a la membrana C5b-9 en la etapa final de la cascada del complemento, evitando así la hemólisis. Pero la sensibilidad de estos anticuerpos es baja, quedando sólo el CD59 en uso para estudiar la población de eritrocitos. Actualmente, la mayor disponibilidad de anticuerpos dirigidos contra proteínas unidas a GPI y las nuevas estrategias de análisis por Citometría de Flujo para el diagnóstico y monitoreo de clones HPN, han aumentado la capacidad de detección. También nuevos reactivos como **FLAER**, un derivado de la toxina bacteriana aerolisina, que se une específicamente a GPI, y **CD157** ofrecen ventajas significativas y pueden ser usados en combinación con ACs dirigidos contra la población celular a seleccionar.(2)

La **Citometría de Flujo Multiparamétrica** (CFM) es el método de elección para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad, ya que permite identificar y cuantificar clones HPN con alta sensibilidad y especificidad, evaluando la expresión de las proteínas ancladas al GPI en poblaciones de neutrófilos, monocitos y glóbulos rojos, aún en pacientes asintomáticos.(3,4)

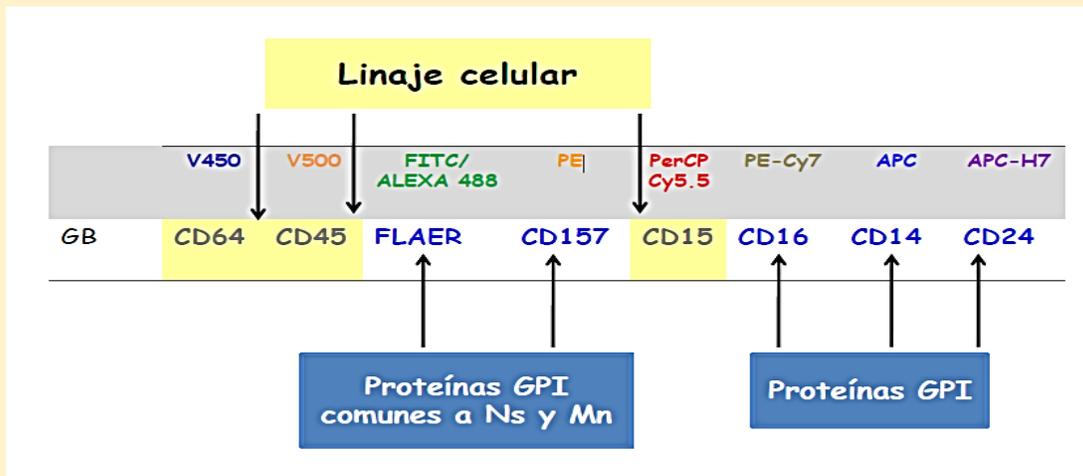
A pesar de su baja frecuencia, el *screening* apropiado y el correcto diagnóstico, así como la detección de pequeños clones, son importantes, ya que es una enfermedad crónica y tiene un profundo impacto en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes.

Criterios diagnósticos: El diagnóstico de HPN por citometría de flujo requiere demostrar el déficit total o parcial en la expresión de 2 o más proteínas asociadas a GPI en 2 o más líneas celulares hemopoyéticas distintas (pueden ser 2 proteínas asociadas a GPI o una proteína asociada a GPI + FLAER).

Pueden clasificarse distintos tipos celulares en función de la expresión de proteínas ancladas a membrana por GPI: - **Tipo I:** sin déficit, normal. - **Tipo II:** déficit parcial, y - **Tipo III:** déficit total.

Seguimiento de clones HPN: Se recomienda monitorear el **tamaño del clon** mediante Citometría de Flujo en:

- Pacientes con HPN tratados con Eculizumab: al inicio del tratamiento, a los 6 meses y posteriormente en forma anual.
- Pacientes con HPN clásica sin tratamiento y HPN asociada (AA, SMD o subclínica) de forma **anual**.
- Todos los casos en que se observen cambios en la clínica del paciente.



❖ Glóbulos Rojos: **CD235a / CD59**

| Antibodies/reagents | Fluorochrome | FITC | PE |
|----------------------|----------------------|--------|------|
| Erythrocyte cocktail | Test | CD235a | CD59 |
| | Control ^a | CD235a | x |

^aThis control is not required for everyday testing.
FITC, fluorescein isothiocyanate; PE, phcoerythrin

Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por Citometría de Flujo

1. Hemólisis intravascular evidenciada por •Hemoglobinuria •Hemosiderinuria
2. Hemólisis no explicada + 1 de los siguientes: •Ferropenia •Dolor abdominal o espasmos esofágicos •Trombosis •Neutropenia o trombocitopenia •Daño renal crónico sin causa evidente
3. Anemia hemolítica adquirida Coombs negativa. •sin anomalías morfológicas celulares.

4. Trombosis con ≥ 1 de los siguientes: •Localizaciones venosas atípicas: esplánica, cerebral o dérmica
•Con signos de hemólisis •Con citopenias no explicadas.

5. Anemia aplásica, mielodisplasia de bajo grado, otras citopenias de causa no aclarada: •(ensayos de alta sensibilidad para clones muy pequeños).

Ventajas de la Citometría de Flujo:

- ✓ Permite aplicar protocolos estandarizados.
- ✓ La selección de regiones para su análisis (*gatings multiparamétricos*), sumado a nuevas moléculas, asegura la pureza de la población en estudio.
- ✓ Combina marcadores ligados a GPI en glóbulos blancos para maximizar la sensibilidad. La mejor combinación, FLAER /CD157, marca tanto Monocitos como Neutrófilos con alta sensibilidad (0.02% en Neutrófilos y 0.04% Monocitos).
- ✓ Los Síndromes Mielodisplásicos como Anemias Aplásicas contienen clones muy pequeños (0,01%-1%) y al adquirir más eventos (100.000 Gran, 20.000 Mn, 1 millón GR) se puede alcanzar la sensibilidad requerida.

En Argentina se creó el Grupo Argentino de Interés en HPN que publicó el Primer Consenso sobre el Diagnóstico y el Tratamiento de la HPN en 2013. El Laboratorio de Citometría de Flujo - División No Transmisibles del Laboratorio de Salud Pública de la provincia forma parte del mismo desde el año 2015, reporta los casos al Grupo y participa de estudios multicéntricos. (5)

Bibliografía:

- 1 -Brodsky A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014 Oct 30; 124(18):2804-11
- 2 -Borowitz MJ et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B 2010, 78:211-230.
- 3- Grupo Argentino de Interés en HPN. Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Congreso Argentino de Hematología 2013.
- 4- Torreguitart F., Iommi P., Sandoval M., Gaité A., Agriello E. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: diagnosis by multiparametric flow cytometry. 2016; 20 (3).



BOLETIN Nº 2
Departamento Bioquímico – Laboratorio de Salud Pública
2019-Junio



5- Halperin N., Agriello E., Galeano A., Ledesma Achem E., Rodríguez C., Correa J. y otros. Estudio Multicéntrico argentino de detección y seguimiento de clones de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de alta resolución. HEMATOLOGÍA Volumen 22(3) 2018.