

Perspectivas

Soluciones diagnósticas para mejorar la atención al paciente

Answers for life.

SIEMENS

Nº edición 1
Otoño 2008

Noticias

Nuevo modelo de riesgo cardiovascular para mujeres

Tendencias diagnósticas

Medición troponina cardiaca I como nueva norma para el síndrome coronario agudo

Prueba ELF identifica exactamente los pacientes con enfermedad hepática leve, moderada o importante

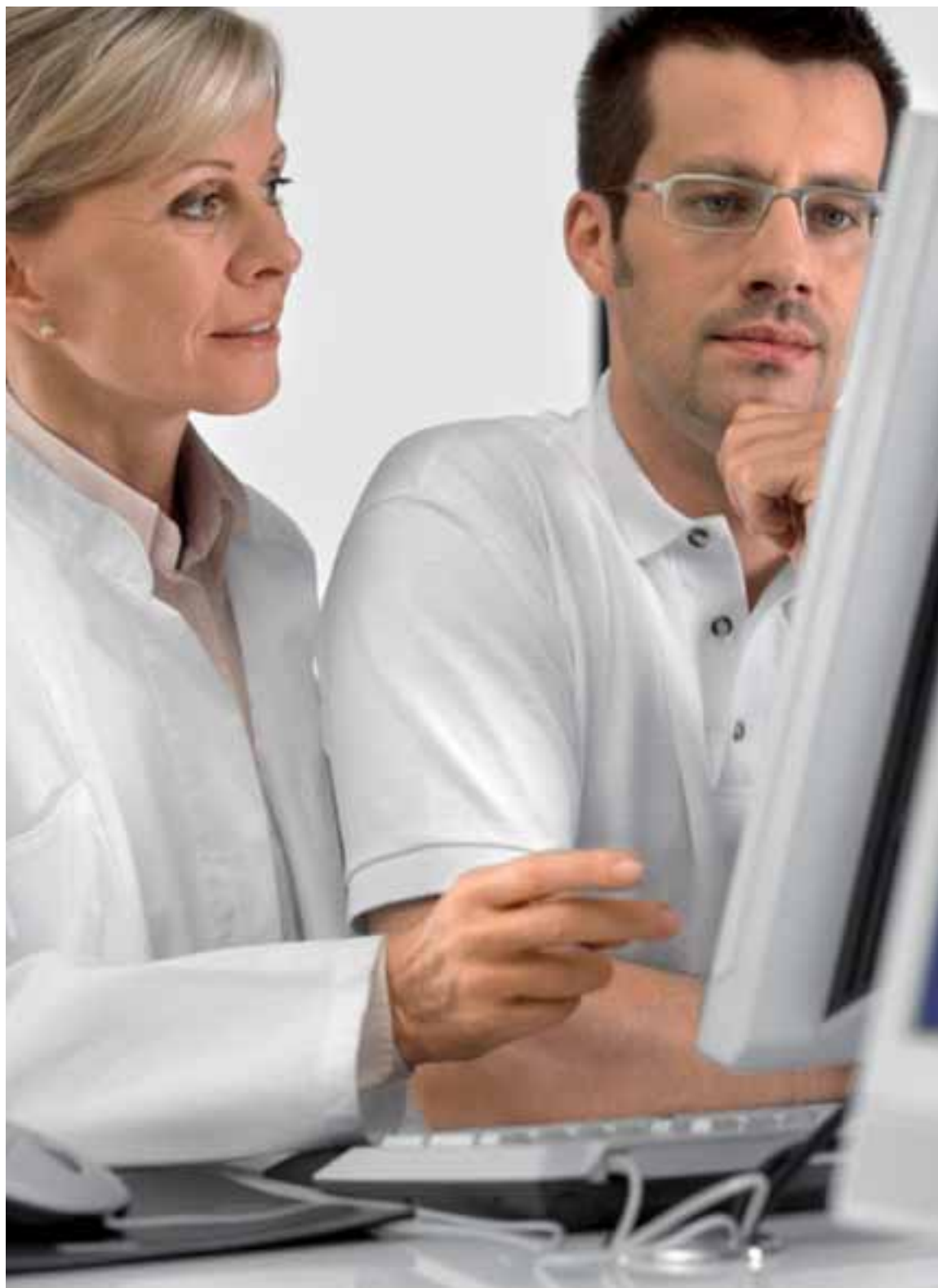
Panorama

Detección de estafilococos con un panel convencional de MicroScan®

Ensayo de ciclosporina Dimension® modificado proporciona mejor precisión y sensibilidad funcional

Estudio de caso

La solución de Virginia Occidental que utiliza los analizadores de coagulación BCS® XP





Donal Quinn
Jefe ejecutivo
Siemens Healthcare Diagnostics

Apreciado cliente:

Bienvenido a nuestro primer número de la revista *Perspectivas*, la nueva publicación de Siemens Healthcare Diagnostics dedicada a los intereses y necesidades de los laboratorios clínicos de todo el mundo.

Creemos que los profesionales de los laboratorios son potentes agentes de cambio, reconocidos por su capacidad para influir en la nueva tecnología e investigación colaboradora como herramientas efectivas en el avance de la atención de calidad al paciente.

Nuestro objetivo es convertir *Perspectivas* en un valioso recurso para su laboratorio incluyendo las últimas novedades de las noticias de tecnología y artículos de expertos para expertos destinados a ayudarle a avanzar en sus actividades y llevar los diagnósticos al siguiente nivel.

En este número se ponen de relieve las nuevas tendencias en la medicina diagnóstica, así como noticias críticas sobre la epidemiología de enfermedades infecciosas del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. Hemos invitado a líderes indiscutibles de Europa y Norteamérica para ofrecer sus opiniones en una gran variedad de temas. Esperamos que disfrute de la diversidad y de las nuevas perspectivas proporcionadas por esta lista de colaboradores de laboratorios de todo el mundo.

Los números futuros de *Perspectivas* proporcionarán actualizaciones sobre temas que realmente tendrán impacto e influencia diagnóstica en los próximos años, incluidos los avances en los diagnósticos integrados e innovaciones técnicas que impulsarán la mejora en el diagnóstico y tratamiento de pacientes para todo el proceso de la atención.

Como primera empresa de diagnóstico de servicio completo, estamos entusiasmados con la oportunidad de captar a los laboratorios clínicos para el desarrollo de aplicaciones nuevas y creativas para los diagnósticos integrados. Trabajando juntos podemos cambiar el paisaje de la asistencia sanitaria.

En Siemens, nos dedicamos a satisfacer sus necesidades, y estamos comprometidos con el servicio y la calidad en todo lo que hacemos. Nuestro consejo editorial de *Perspectivas* agradecerá sus respuestas sobre las noticias y temas que tengan un interés especial para usted. Le rogamos que comparta sus pensamientos con nosotros: la información de contacto se indica en la página de impresión en el dorso de cada número. Su colaboración es muy valorada por nosotros y esperamos servirle a usted y a su laboratorio durante muchos años.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink that reads "D. M. Quinn".

Donal Quinn



6
Aparición del Dimension Vista® como nueva norma para el síndrome coronario agudo



14
Prueba ELF para la detección de enfermedades hepáticas



34
Ensayo con ciclosporina: Método Dimensión® modificado

2 Editorial

4 Noticias

42 Impresión

43 Calendario

Tendencias diagnósticas

- 6 **Medición troponina I cardiaca**
Confluencia de necesidad clínica y resultado del ensayo
- 14 **Biomarcadores de enfermedad hepática y la prueba de fibrosis hepática mejorada** Información general, ventajas y uso de la prueba EFL en la práctica clínica
- 20 **La evolución de la prueba de transferrina deficiente en carbohidratos** Tecnologías, diagnósticos, resultados y beneficios

Panorama

- 25 **Reunión de expertos sobre la transferrina deficiente en carbohidratos** Cómo usar la prueba CDT con más eficiencia en la práctica diaria
- 28 **Resultados preliminares de la determinación de la CIM de cefoxitina en estafilococos**, utilizando un panel convencional (de 18 horas de incubación) MicroScan® de uso sólo para investigación

- 32 **Estudio preliminar para la detección de la resistencia inducible a clindamicina en estafilococos**, utilizando un panel convencional (de 18 horas de incubación) MicroScan® de uso sólo para investigación
- 34 **Evaluación de un ensayo de ciclosporina Dimension® modificado** Precisión esencialmente mejorada y sensibilidad funcional
- 37 **Prueba de HER-2/neu sérico siguiente fase en la personalización de HER-2** Diagnóstico, terapia y monitorización

Estudio de caso

- 38 **La solución en Virginia Occidental** El sistema de coagulación BCS® XP es sinónimo de resultados estandarizados, a la vez que satisface las necesidades individuales

Punto de mira

- 41 **Primer informe de la UE de ECDC sobre la epidemiología de las enfermedades infecciosas**, cubre las 49 enfermedades infecciosas más importantes en 25 países

El ejercicio aeróbico tiene beneficio cardiovasculares antiinflamatorios

El ejercicio aeróbico reduce los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral (FNT), informan los científicos. Dicen que esto sugiere que un mecanismo clave por el que el ejercicio reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular es mediante la inhibición de los procesos inflamatorios implicados en la aterosclerosis.



“Todo el mundo reconoce que el ejercicio es bueno para la salud en general y, en concreto, reduce el riesgo de enfermedad cardíaca. Pero nadie sabe a ciencia cierta cuales son los mecanismos subyacentes a la reducción del riesgo realmente”, comentó el autor principal, Richard Sloan (Centro médico de la Universidad de Columbia, Nueva York, EE.UU.) a MedWire News. “Hay muchos candidatos y es seguro que más de un mecanismo. En los últimos ocho años más o menos, la aterosclerosis se ha convertido en una enfermedad considerada como inflamatoria. Por tanto, es de interés considerar si el ejercicio protege contra la enfermedad cardíaca al tener efectos antiinflamatorios”.

El equipo de Sloan realizó un pequeño estudio preliminar en 61 adultos jóvenes sanos, con edades comprendidas entre 20 y 45 años. Cada participante se sometió a una serie de ejercicios de intensidad moderada o alta durante 12 semanas. El ejercicio moderado correspondía a caminar enérgicamente en la cinta,

mientras que el ejercicio intensivo implicaba correr en la cinta o una forma alternativa de ejercicio como la bicicleta con una intensidad similar. Cada sesión de ejercicio duraba una hora y los participantes realizaron cuatro sesiones a la semana.

Los investigadores tomaron muestras de sangre de los participantes antes y después del periodo de entrenamiento de 12 semanas y midieron los niveles plasmáticos estimulados por los lipopolisacáridos de FNT en cada uno. La capacidad de ejercicio de los participantes mejoró moderadamente, pero apreciablemente, y hasta un punto similar en cada grupo, con incrementos en VO₂ pico (consumo máximo de oxígeno) desde el inicio hasta el final del estudio de 7% y 9% en los grupos de intensidad moderada y alta, respectivamente. Mientras tanto, los niveles de FNT cayeron significativamente en respuesta al entrenamiento, de nuevo hasta un punto similar en cada grupo. Esto sugiere en gran medida que el ejercicio en individuos sanos reduce la inflamación sistémica al reducir la liberación de citoquina de los monocitos, dijeron los investigadores. Esto significa que el ejercicio aeróbico podría reducir el desarrollo y evolución de las placas ateroscleróticas que resultan de la activación de los macrófagos derivados de los monocitos. Sloan dijo que él y sus colaboradores continúan sus investigaciones en poblaciones mayores, con la inclusión de programas de entrenamiento no aeróbicos. Además, están interesados en observar los efectos de un periodo en el que se reduce la forma física por sedentarismo para ver si la atenuación inducida por el ejercicio de la respuesta inflamatoria persiste o desaparece después de un periodo de inactividad. “Si entendemos mejor el mecanismo, podemos centrarnos mejor en aquellos que son realmente importantes en las intervenciones de ejercicio, dijo. Los hallazgos se presentaron en la Reunión Anual de la Sociedad Psicosomática Norteamericana, celebrada en Budapest, Hungría.

Conferencia Científica Anual Sociedad Psicosomática Norteamericana 2007; Budapest, Hungría.

Incluso la albuminuria baja se vinculaba a un CV incrementado y a mortalidad global

Los pacientes con enfermedad de arteria coronaria estable (EAC) con niveles bajos de albuminuria – incluso niveles por debajo del umbral detectable mediante los métodos de tiras reactivas en orina – tienen mayor riesgo de morir por enfermedad cardiovascular u otras causas, informaron los investigadores. Solomon y su equipo estudiaron los pacientes con EAC estable que se inscribieron en el ensayo de Prevención de episodios con un inhibidor ACE (PEAC).

Se evaluó el cociente de albuminuria y creatinina (ACR) en 2.977 pacientes en el inicio y relacionada con los resultados clínicos después de una mediana de seguimiento de 4,8 años. La mayoría (73%) de los pacientes tuvieron un ACR inicial dentro del rango normal (<17 µg/mg para los hombres, <25 µg/mg para las mujeres) informaron los investigadores en una publicación en línea avanzada por la revista *Circulation*. Al dividir los pacientes en seis grupos que comprendían desde el ACR más bajo al más alto, se reveló que los pacientes con un ACR alto-normal tenían un 35% de riesgo relativo mayor de muerte cardiovascular, y un 109% mayor de riesgo de muerte por cualquier causa, que aquellos con el ACR normal más bajo, después de ajustar las variables iniciales (p=0,01 para tendencia).

Entretanto, aquellos con los ACR más altos (grupo de alta microalbuminuria en relación con el de macroalbuminuria) tenían un 68% mayor de riesgo relativo de muerte cardiovascular en comparación con el grupo ACR normal más bajo (p<0,001 para tendencia). Los autores resumieron: “Mostramos en una población de pacientes con EAC estable que la albuminuria, incluso dentro del “rango normal” y la evolución de la albuminuria en el tiempo confiere mayor riesgo de episodios adversos, independientemente de eGFR y las covariables iniciales importantes.”

Circulation (2007; 116:2687-93))

Nuevo modelo de riesgo cardiovascular para mujeres

Se ha desarrollado una nueva herramienta de evaluación de riesgos de enfermedad cardiovascular específicamente para mujeres. La Puntuación de riesgo de Reynolds se basa en seis factores relacionados con la edad, el tabaquismo, la presión arterial sistólica, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, la proteína C reactiva y la historia familiar de infarto de miocardio (IM).

Más del 20% de los episodios coronarios en mujeres se produce en ausencia de los principales factores de riesgo definidos por los análisis del estudio Framingham y utilizados en las escalas de riesgo globales, explica Paul Ridker (Hospital de Brigham and Women, Boston, Massachusetts, EE.UU.) y colaboradores. Por tanto se necesita un medio alternativo de evaluación de riesgos. Los investigadores evaluaron 35 factores de riesgos en 24.558 mujeres que participaban en un Estudio de Salud de la Mujer que no padecían enfermedad cardiovascular ni cáncer al comienzo del estudio. Se hizo un seguimiento de las mujeres, de 45 años o mayores, durante 10,2 años de mediana para establecer

la incidencia de enfermedades cardiovasculares, incluido IM, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización coronaria y muertes por enfermedad cardiovascular. Ridker et al. utilizaron los datos de una selección aleatoria de dos tercios de las mujeres para desarrollar nuevos algoritmos de riesgo cuya capacidad predictiva fue probada a continuación con los resultados reales en el tercio restante. Tanto el algoritmo de mejor ajuste como un modelo simplificado clínicamente, la Puntuación de riesgo de Reynolds, reclasificaron del 40 a 50% de las mujeres consideradas como en un nivel intermedio de riesgo de enfermedad cardiovascular según las directrices del Grupo de Tratamiento de Adultos III del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol estándar actual, en categorías de riesgo superior o inferior.

Estas nuevas categorías de riesgo proporcionaban un reflejo más exacto de las tasas de episodios reales, informaron los autores en la *Journal of the American Medical Association*. "Como de 8 a 10 millones de mujeres estadounidenses tienen entre un



5 y un 20% de riesgo ATP-III estimado a 10 años, la aplicación de estos datos podría tener un efecto inmediato sobre la prevención cardiovascular", concluyeron. *Arthritis & Rheum* (2007; 56:433-440).

La resistencia de aspirina en el laboratorio vinculada a un mayor riesgo de episodios CV recurrentes

Los pacientes con resistencia a la aspirina determinada en el laboratorio tienen cuatro veces más riesgo de episodios cardiovasculares secundarios (CV) que las contrapartes sensibles a la aspirina, informa un equipo de los Países Bajos. Jaapjan Snoep et al. de la Universidad de Leiden dijeron que sus hallazgos indican que la denominada resistencia a la aspirina es un "fenómeno clínicamente importante".

La reactividad plaquetaria persistente a pesar del tratamiento con aspirina, un fenómeno definido en laboratorio denominado comúnmente resistencia a la aspirina, podría explicar porqué los pacientes que usan aspirina para la prevención secundaria de episodios CV siguen teniendo un alto riesgo de recurrencia del episodio, explicaron los investigadores. Para determinar su contribución real a este alto riesgo, los investigadores llevaron a cabo un estudio sistemático y

un metaanálisis de los ensayos de prevención secundaria de aspirina en los que se probaron las muestras de sangre de los pacientes para ver los efectos sobre la reactividad plaquetaria. Incluyeron 15 artículos y un resumen de una reunión en sus análisis. Las dosis de aspirina en los ensayos variaban de 80 a 1500 mg diarios, pero la mayoría utilizaba una dosis de baja a intermedia de 80 a 325 mg diarios. Se empleó una variedad de métodos de laboratorio, tanto directo como indirecto, para la prueba de la reactividad plaquetaria en respuesta a la aspirina. La prevalencia de la resistencia a la aspirina definida en el laboratorio oscilaba entre 5 y 65%, Snoep et al. informaron en el *Archives of Internal Medicine*. La razón de posibilidades agrupadas (OR) para los resultados CV era de 3,8 para pacientes con resistencia a la aspirina de laboratorio en relación con aquellos sin resistencia a la aspirina, una



asociación que era independiente de la dosis de la aspirina. Entretanto, para los ensayos con resultados CV, la OR agrupada era de 4,4, para tres estudios de cohorte que se centraban en la reoclusión después de los procedimientos de intervención la OR era de 2,4 y para un ensayo con el resultado de mionecrosis después de la intervención coronaria percutánea la OR era de 3,1. "Los pacientes identificados bioquímicamente como padeciendo una resistencia a la aspirina de laboratorio tienen también más probabilidad de mostrar un riesgo considerablemente mayor de episodios cardiovasculares recurrentes en comparación con los pacientes identificados como sensibles a la aspirina (laboratorio)", concluyeron los autores. *Arch Intern Med* (2007; 167:1593-1599).

Medición de troponina I cardiaca: Confluencia de necesidad clínica y resultado de ensayo



Aparición de la medición de troponina cardiaca en el sistema inteligente de laboratorio Dimensión Vista® como el nuevo estándar para el síndrome coronario agudo

Por Dr. Robert H. Christenson

La troponina cardiaca es el marcador bioquímico preferido para el diagnóstico de infarto de miocardio (IM) y el riesgo de estratificación de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA).^{1,2} Debido a la alta prevalencia y al perfil de alto riesgo de pacientes de IM y SCA, se debería disponer de la troponina cardiaca en prácticamente todo servicio de urgencia sanitaria. Sin embargo, es importante que los técnicos de laboratorio reconozcan y recuerden a los profesionales clínicos que "no todos los ensayos de troponina se han creado igual".

En la última década, la troponina cardiaca se ha desarrollado hacia uno de los procedimientos de inmunoensayos más corrientes realizados en laboratorios médicos y, por tanto, la mayoría de las empresas de diagnóstico in vitro han desarrollado y comercializado los ensayos. Aunque se dispone de plataformas de diagnóstico analítico inmediato para la medición de troponina cardiaca, los datos indican que la mayoría (> 90%) de estas mediciones se realizan en el laboratorio central o en entornos de prueba satélites por profesionales de laboratorio.³ Cualquiera que sea el lugar de prueba, hay una necesidad clara para mediciones de troponina cardiaca exacta y precisa a bajas concentraciones. Los técnicos de laboratorio tienen una responsabilidad muy importante para asegurar que el/los ensayos de troponina cardiaca realizados en sus centros sea apropiado para el diagnóstico, estratificación de riesgos, monitorización y tratamiento orientativo de los pacientes. Sobre este punto, toda la nueva tecnología destinada a la medición de la troponina cardiaca debe tener en cuenta las necesidades clínicas y analíticas como se definen en las normas y directrices establecidas. Este artículo se centrará en la realización del ensayo de troponina I cardiaca (cTnI) disponible en el sistema inteligente de laboratorio Dimension Vista® y cómo este sistema satisface las necesidades establecidas para estas mediciones críticas para el paciente.

Inmunoensayo de troponina cardiaca Dimension Vista®: Utilización de la tecnología LOCI® sensible

El sistema inteligente de laboratorio Dimension Vista® se ha diseñado para pruebas de gran volumen en un entorno de laboratorio central o principal. Aunque el sistema tiene la capacidad de realizar

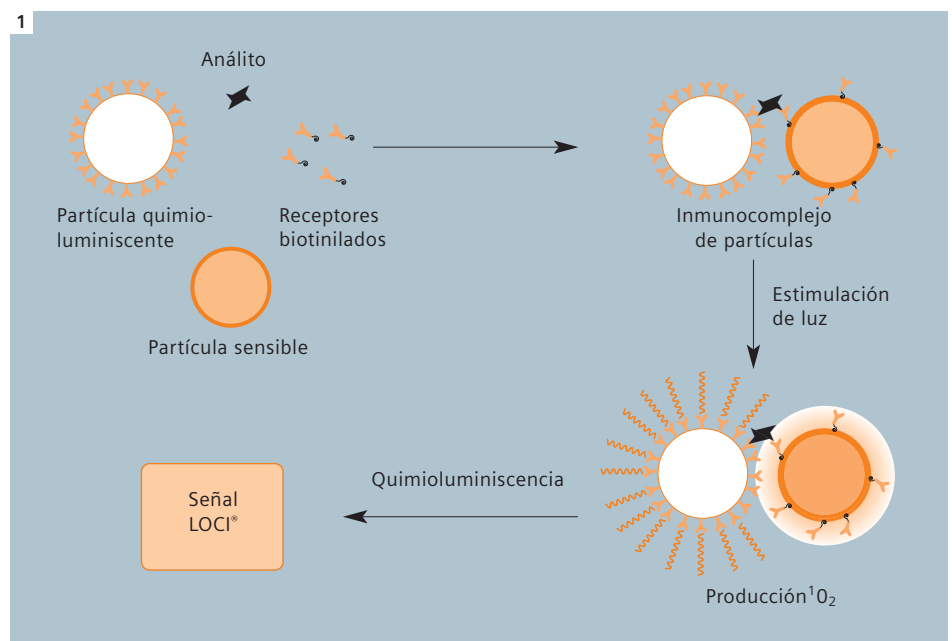
muchos tipos de ensayos diferentes, incluidos los análisis bioquímicos "clásicos", inmunturbidimetría, nefelometría, etc, el centro en este caso será el sistema de detección del inmunoensayo Dimension Vista® porque cTnI se cuantifica usando esta tecnología.

El sistema Dimension Vista® utiliza una tecnología de medición denominada LOCI®, quimioluminiscencia por canalización del oxígeno singlet como su sistema de detección del inmunoensayo. La tecnología LOCI® implica la generación de una señal química luminiscente de alta intensidad en un formato de ensayo homogéneo para lograr una sensibilidad funcional a concentraciones de análisis muy bajas. Como se muestra en la Figura 1, la estrategia experimental para todos los inmunoensayos LOCI® utiliza dos partículas sintéticas denominadas: i) la "partícula sensible" y ii) la "partícula quimioluminiscente". La partícula sensible contiene un colorante fotosensible que produce oxígeno singlet cuando es excitado por la luz incidente con una longitud de onda apropiada; la partícula sensible está revestida de streptavidina que tiene la propiedad de unirse con tenacidad a entidades biotiniladas tales como las proteínas. La partícula quimioluminiscente contiene un colorante quimioluminiscente que puede ser excitado por oxígeno singlet. La partícula quimioluminiscente está revestida con una proteína de unión que es

específica para el análisis que se está determinando; por ejemplo, para el método cTnI, esta proteína de unión es un anticuerpo específico para cTnI. Como se indica en la Figura 1, la tecnología LOCI® también implica un tercer reactivo; en el ensayo cTnI, este es un anticuerpo biotinilado que se dirige a un epítipo cTnI distinto del dirigido por el anticuerpo que reviste la partícula quimioluminiscente.

Las mediciones quimioluminiscentes favorecen las mediciones sensibles porque las soluciones de prueba rara vez tienen fondo significativo. De ese modo, la relación de la señal analítica al ruido de fondo es generalmente muy alta. La Figura 1 muestra que en presencia de cTnI, el "extremo activo" del anticuerpo se une al análisis cTnI mientras que el extremo biotinilado es captado por la streptavidina situada en la superficie de la partícula sensible. En esta misma reacción, el anticuerpo cTnI de la superficie de la partícula quimioluminiscente se une a otra región (epítipo) en cTnI y, de esta manera, se forma un complejo de partícula sensible/anticuerpo cTnI agregado/partícula quimioluminiscente (Figura 1).

La detección del análisis cTnI se logra en el sistema Dimension Vista® mediante la iluminación de la célula de reacción en una longitud de onda de 680 nm. Esta luz estimula la producción de oxígeno singlet mediante la coloración fotosensible de las partículas sensibles; el oxígeno singlet



1 El proceso LOCI® con tecnología de inmunoensayo LOCI® homogénea



La disponibilidad cTnl, es importante para la toma de decisiones – como tratamiento precoz en pacientes con sospecha de SCA podría reducir la lesión miocárdica

produjo incidencia en las partículas quimioluminiscentes unidas y dispara la señal de quimioluminiscencia (Figura 1). La intensidad de la señal de quimioluminiscencia es directamente proporcional a la cantidad de complejo de partícula sensible/anticuerpo cTnl agregado/partícula quimioluminiscente formado en la muestra. Esta tecnología de inmunoensayo directa es propicia para un formato homogéneo, esto es, no se requiere un paso de separación y, por tanto, se necesitan menos pasos en la reacción.

Una clave esencial para la detección de cTnl (o cualquier análito) con la tecnología LOCI® es el hecho de que la partícula sensible y la partícula quimioluminiscente deben estar muy próximas para permitir la transferencia de energía por el oxígeno singlet y la activación de la coloración quimioluminiscente en la partícula quimioluminiscente. Esto es porque el oxígeno singlet es relativamente inestable en solución acuosa; por tanto si la partícula sensible y la partícula quimioluminiscente no están puenteadas por el complejo agregado, el oxígeno singlet producido por la partícula sensible se degenera antes de alcanzar cualquier partícula quimioluminiscente y hay una señal quimioluminiscente cero. Por esta razón, la señal de fondo es baja y la relación señal-ruido resultante es muy favorable.

En los inmunoensayos siempre se debe tener en cuenta la interferencia a partir de una unión no específica. Esta es la razón por la que es importante la prueba de fármacos y otras sustancias que pueden estar presentes en las muestras de paciente. El fenómeno de unión no específica se

reduce al mínimo con la tecnología LOCI® porque tanto la partícula sensible como la quimioluminiscente están cubiertas por una capa de bloqueo. Como se ha comentado con anterioridad, la naturaleza de la tecnología LOCI® es que debe ocurrir el puente de ambas partículas para una transferencia de la energía desde el oxígeno singlet, de modo que no sea probable la unión no específica.

SCA: La cohorte objetiva de pacientes para la medición de la troponina cardiaca

El SCA es un proceso continuo que abarca desde la angina inestable al IM manifiesto con una amplia área de muerte celular miocárdica. Los pacientes con SCA normalmente se presentan con una serie de síntomas clínicos provocados por una isquemia de miocardio aguda.^{4,5} Estos pacientes tienen un alto riesgo de muerte cardiaca o complicaciones isquémicas. Los pacientes con SCA deben ser identificados entre los 6 a 9 millones de pacientes estimados con molestias torácicas no traumáticas y síntomas vagos relacionados en la Figura 2 que se presentan para evaluación de urgencia anualmente en los EE.UU.⁶ SCA es la enfermedad más mortal en el mundo occidental, dando lugar a la muerte de casi 500.000 individuos al año en los EE.UU. solamente.⁷

Los pacientes con SCA se subdividen en dos categorías principales basándose en el electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) en la presentación; i) aquellos con nueva elevación del segmento ST en el ECG se clasifican como infarto de mio-

cardio con elevación ST aguda (STEMI), y ii) aquellos que presentan una depresión del segmento ST, cambios de la onda T, elevación ST SCA (NSTEMI SCA). NSTEMI SCA engloba tanto la angina inestable como el infarto de miocardio sin elevación ST (NSTEMI). Esta terminología evolucionó a lo largo de las líneas clínicas basándose en una divergencia importante en el enfoque terapéutico a STEMI frente a NSTEMI SCA. La angina inestable y el NSTEMI se consideran como estados estrechamente relacionados

2

Síntomas de un síndrome coronario agudo (ataque cardiaco) puede incluir uno o más de los siguientes puntos:

Presión incómoda, saciedad, opresión o dolor en el centro del tórax que dura más de unos minutos.

Propagación del dolor a los hombros, cuello o brazos. El dolor puede ser de leve a intenso. Puede sentir como presión, tensión, quemazón o peso pesado.

Dolor localizado en el tórax, abdomen superior, espalda, cuello, mandíbula o dentro de los brazos u hombros.

Molestias torácicas con mareo, desmayo, sudor, náusea o sin aliento. Ansiedad, nerviosismo y/o piel fría, sudorosa.

Palidez.

Frecuencia cardiaca incrementada o irregular.

Sensación de fatalidad inminente.

2 Síntomas de SCA

Modificado de www.healthcentral.com/heart-disease/patient-guide-44510-6 (accedido el 08.2007)



que comparten una patogénesis y presentación clínica comunes pero difieren en la gravedad.⁴ NSTE IM se distingue de una angina inestable de NSTE por isquemia suficientemente grave en intensidad y duración para causar la muerte celular (necrosis de miocitos), reconocido por la detección de biomarcadores de la lesión de miocardio.⁸

SCA es un síndrome complejo con una etiología heterogénea;⁹ la causa más común es la enfermedad de la arteria coronaria aterosclerótica con un componente de placa coronaria inestable. La erosión o ruptura de la lesión de la placa expone los contenidos altamente procoagulantes del núcleo ateromatoso a los trombocitos circulantes y proteínas de coagulación, lo que tiene como resultado la formación de trombo intracoronario.¹⁰⁻¹² Otras causas menos comunes de SCA incluye: i) obstrucción mecánica progresiva; ii) inflamación; iii) angina inestable secundaria (ej. debido a anemia aguda o hipertiroidismo), y iv) obstrucción dinámica (vasoconstricción coronaria).¹³ Las terapias antitrombóticas y antiplaquetarias que intentan detener la propagación o recurrencia del trombo coronario son la clave para el tratamiento de la mayoría de los pacientes de SCA.^{4, 5, 14}

Acorde con la heterogénea patobiología de SCA, también varía ampliamente el riesgo de muerte posterior y/o episodios isquémicos recidivantes. Como consecuencia de ello, la estratificación de riesgo efectiva y la dirección de la terapia es un punto esencial de la gestión clínica contemporánea de este estado.^{15, 16} Además, entre los pacientes con SCA confirmado,

el tratamiento precoz puede reducir la extensión de la lesión del miocardio; por tanto, el diagnóstico rápido y la iniciación del tratamiento también es un principio central de la gestión.⁴ Se mantiene que los objetivos de la evaluación inicial de los pacientes con dolor torácico no traumático tienen dos aspectos:

1) evaluar la probabilidad de que los síntomas del paciente estén relacionados con la isquemia coronaria aguda y 2) evaluar el riesgo del paciente de episodios cardiacos recidivantes, incluida la muerte e isquemia recidivante.⁴

Junto con la historia clínica, el reconocimiento físico y la interpretación del ECG, los biomarcadores cardiacos son valiosos para lograr estos dos objetivos. La cTnl es una parte esencial de la asistencia de enfermos agudos para el paciente de NSTE SCA. En gran medida debido a la presentación imprecisa y variable, la identificación y disposición de pacientes con SCA en el servicio de urgencias es uno de los retos más difíciles a los que se enfrentan los profesionales. El ingreso de los pacientes con baja probabilidad de SCA con frecuencia da lugar a excesivos costes hospitalarios.⁶ Una estrategia que es demasiado liberal en relación con las altas de los servicios de urgencias que podría dar lugar a mayor número de pacientes de alto riesgo dados de alta con una angina inestable o IM. Se ha calculado que el alta inapropiada de pacientes de urgencias con un IM se producen en 2 al 5% de los pacientes y es la única causa más común de pleitos por mala práctica contra los médicos de urgencias.¹⁷ Los técnicos de laboratorio tienen un

papel fundamental al proporcionar información crítica para el diagnóstico, evaluación de riesgos y tratamiento de pacientes con SCA; en las directrices de la NACB se presenta cómo exponer mejor esta información.¹⁸

Directrices para la troponina cardiaca: Punto de decisión para SCA

La Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) ha difundido recientemente las directrices de práctica de medicina de laboratorio (LMPG) para SCA en la revista de cardiología *Circulation*,¹ la revista de medicina de laboratorio *Clinical Chemistry*,² la revista *Point-of-Care*,¹⁸ y en la página Web de NACB www.aacc.org/AACC/members/nacb/. Estas directrices clínicas, analíticas y logísticas recomiendan encarecidamente que se mida la troponina cardiaca en todos los pacientes que presenten síntomas que concuerden con el SCA. La orientación para la interpretación de los valores de troponina cardiaca con una historia clínica que sugiere SCA que indique un perfil de alto riesgo y diagnóstico de IM y las especificaciones de imprecisión para la troponina cardiaca es la siguiente:^{1, 2}

1) Concentración máxima de troponina cardiaca que supere el percentil 99 de los valores (con precisión óptima definida por CV total de 10%) para un grupo control de referencia en al menos una ocasión durante las primeras 24 horas después del episodio clínico. La observación de un incremento y/o caída de los valores es útil en la discriminación del momento de la lesión.



2) Los ensayos para biomarcadores cardíacos deben mejorar hacia una imprecisión total (%CV) de $< 10\%$ en el límite de referencia del percentil 99.

Históricamente, la noción de definir una concentración de troponina cardíaca muy baja en el percentil 99 de una población de control de referencia fue recomendada por primera vez como parte del comité de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología/Colegio Norteamericano de Cardiología convocado para la redefinición de infarto de miocardio.¹⁹ Cuando se publicó este documento en el año 2000, ninguno de los métodos comerciales de troponina cardíaca podían cumplir este criterio más bien riguroso. Posteriormente, se demostró que el sistema Stratus® CS Acute Care™ y otras tecnologías estaban cerca de este criterio²⁰ y un estudio posterior demostró que el instrumento Stratus® CS era, de hecho, capaz de lograr un 10% CV que es menor del percentil 99 de una población control de referencia.²¹ En resumen, un límite de decisión, el percentil 99, se recomienda como el límite óptimo para cTnI para la evaluación del riesgo de pacientes sintomáticos y diagnóstico de IM.

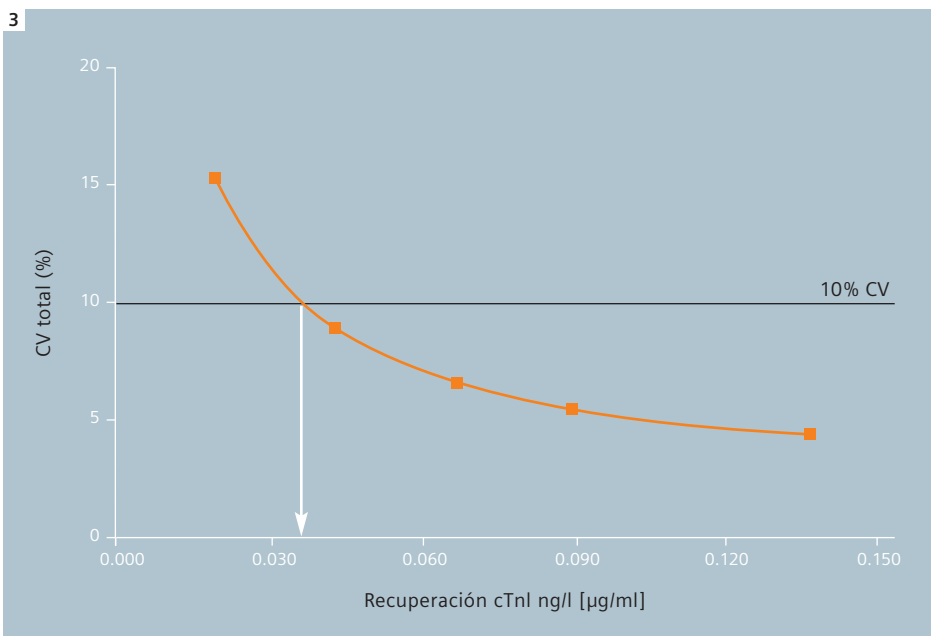
Conformidad y directrices del método de troponina I cardíaca Dimensión Vista®

Intervalo de referencia normal de troponina I cardíaca

El paso inicial para la validación de un ensayo en una plataforma nueva es el establecimiento del intervalo de referencia normal. Esto fue logrado por el ensayo cTnI en el sistema inteligente de laboratorio Dimensión Vista® con 150 muestras de individuos aparentemente sanos. Este grupo de normales que consistía en 41 mujeres y 109 hombres; cuyas edades oscilaban entre 18 y 65 años. El rango de los resultados de cTnI para esta cohorte de referencia era 0,000 a 0,045 ng/ml; el percentil 99 del grupo para la evaluación de la conformidad con la directriz de NACB era $< 0,045$ ng/ml tanto para las muestras séricas como plasmáticas.

Concentración cTnI en el CV del 10%

La caracterización de la sensibilidad funcional del sistema Dimensión Vista® fue lograda con la determinación de la imprecisión total de las mediciones cTnI con un panel de cinco grupos de paciente con bajas concentraciones de troponina cardíaca. De acuerdo con la directriz del Instituto de Normas de Laboratorio Clínico (CLSI); anteriormente



3 Diagrama del experimento de la sensibilidad funcional del ensayo de troponina I LOCI® que muestra la concentración cTnI que corresponde al 10% coeficiente de variación (CV)

NCCLS), cada grupo de pacientes fue medido por duplicado, dos veces al día separados por al menos cuatro horas, durante 20 días. Se determinó la imprecisión total mediante ANOVA, como se especificaba en el protocolo EP-9 A2. La Figura 3 muestra los resultados de este estudio; los datos de este estudio mostraron que el CV 10% es $< 0,040$ ng/ml. Claramente el CV 10% de $< 0,040$ ng/ml es menor que el percentil 99 de una población control de referencia y, por tanto, el método cTnI Dimension Vista® cumple las directrices de NACB.

Designación de ensayos de troponina cardiaca de "alta sensibilidad"

Esta guía es importante porque incluso pequeños incrementos de troponina cardiaca aportan información importante para los resultados de los pacientes.²² Sin embargo, no había manera de distinguir fácilmente los métodos de troponina cardiaca que están conformes frente a aquellos que no lo están. Al igual que cTnI, hay otros análisis que se miden con frecuencia en el laboratorio clínico donde es clínicamente importante la precisión excelente a bajas concentraciones. Dos ejemplos son la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la proteína reactiva C (CRP). Los métodos de alta precisión para TSH y CRP se han designado como "TSH de tercera generación" y

"CRP (hs) de alta sensibilidad" de modo que los usuarios puedan identificar inmediatamente que los ensayos están caracterizados por tener una excelente precisión a bajas concentraciones cumpliendo las directrices para sus mediciones. Una idea será crear una designación para ensayos cTnI que logren una imprecisión de $< 10\%$ en una referencia de percentil 99 como ensayos de troponina cardiaca de "alta sensibilidad". El ensayo de troponina I Dimension Vista® ha demostrado esta sensibilidad funcional y, por tanto, podría obtener bien la designación de "ensayo de troponina de alta sensibilidad".

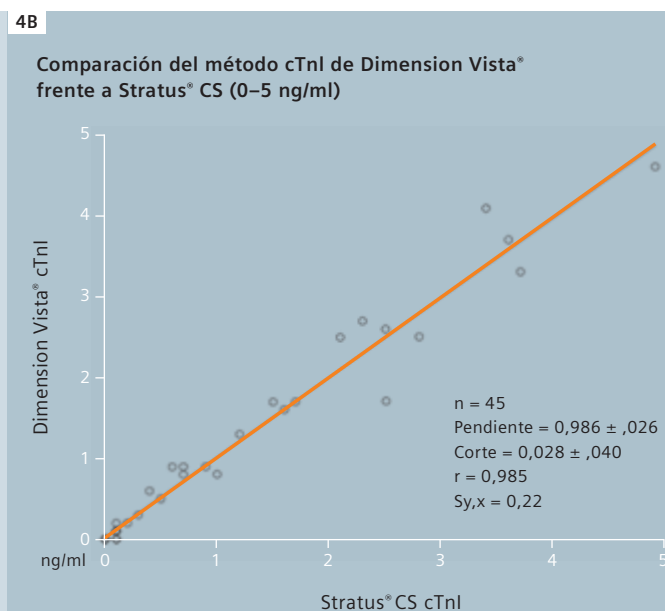
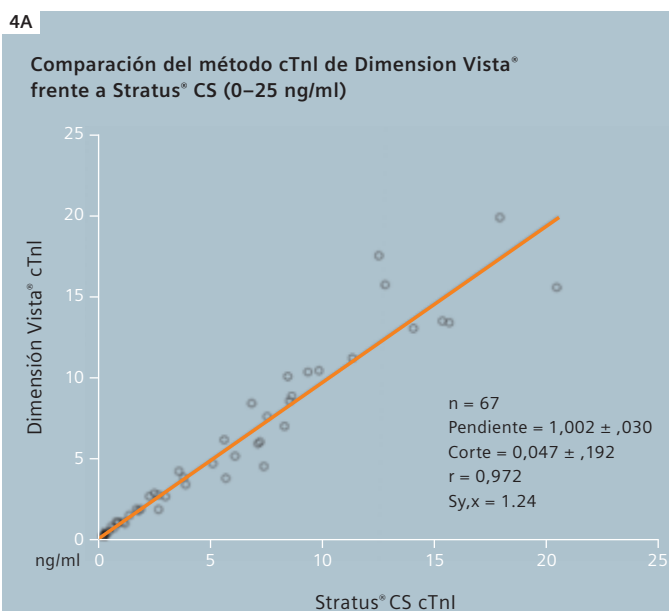
Tiempo de obtención de un resultado analítico (TAT) requerido para la troponina cardiaca

La disponibilidad de cTnI que es importante para la toma de decisiones en pacientes con sospecha de SCA como tratamiento precoz puede reducir la lesión miocárdica. Por tanto, existe una "necesidad de acelerar" la obtención del resultado de este marcador importante para un diagnóstico rápido e iniciación de la terapia para mejorar los resultados de los pacientes.⁵ Con frecuencia, el laboratorio considera el TAT desde la confirmación de la recepción en el laboratorio hasta el momento del informe. Sin embargo, las directrices de NACB rela-

tivas a la logística de las pruebas de cTnI define el TAT como el tiempo desde que se extrae la sangre hasta el informe de los resultados.¹⁸ Estas directrices indican que el laboratorio debería realizar la prueba del marcador cardiaco con un tiempo de obtención de resultado de 1 hora, idealmente 30 minutos, o menos. Operativamente, puede ser bastante complicado lograr semejante tiempo de obtención de resultados.

Para ayudar con este reto, las directrices de NACB recomiendan que la muestra de elección para el análisis de los marcadores bioquímicos de la lesión cardiaca sea plasma o sangre entera anticoagulada para facilitar un tiempo de obtención de resultados más rápido para la prueba.⁷ Aunque hay alguna diferencia de opinión, las directrices NACB recomiendan que las instituciones que no pueden entregar sistemáticamente tiempos de obtención de resultados de marcadores cardiacos de aproximadamente una hora deberían implementar los dispositivos de prueba de diagnóstico analítico inmediato.¹⁸ Más aún, las directrices apuntan que las especificaciones de rendimiento y las características de los dispositivos de prueba de diagnóstico analítico inmediato y los ensayos de troponina del laboratorio central no deben diferir.¹⁸

Un beneficio de la tecnología LOCI® utilizada en el sistema inteligente de laboratorio Dimension Vista® es que proporciona un



4 Correlación entre la troponina I Dimension Vista® y Troponina I Stratus® CS Acute Care (datos sin publicar)



resultado rápido; el tiempo de obtención de resultado del instrumento encendido está por debajo de 10 minutos y el tamaño de muestra menos de 20 microlitros. Asimismo, el plasma heparinizado es una muestra apropiada para el sistema Dimension Vista®, de modo que las muestras para la prueba se pueden centrifugar inmediatamente y colocar en el instrumento. Por tanto, si la medicina de laboratorio y el servicio de urgencia colaboran y desarrollan un sistema para reducir al mínimo los aspectos preanalíticos de la recogida de la muestra y el transporte de la muestra al área de prueba, realmente es viable un tiempo de obtención de resultados < 1 hora, y también se puede lograr el resultado objetivo más ambicioso de < 30 minutos. En algunas instituciones los retos preanalíticos descartan la prueba de laboratorio

central en un modo sincronizado, esto es < 1 hora. Muchas de estas instituciones optan por un laboratorio satélite situado en el área de urgencias o cerca del mismo para proporcionar los resultados cTnI. En este caso, la medición cTnI con un instrumento CS Stratus® puede funcionar inmejorablemente ya que este ensayo cTnI cumple los requisitos de precisión del Comité ESC/ACC para alta sensibilidad y eso armoniza con el sistema Dimension Vista® (Figura 4).

Interferencias analíticas en los ensayos de troponina cardiaca

Las directrices analíticas de NACB indican que antes de la introducción en la práctica clínica, los ensayos con biomarcadores cardíacos deben estar calificados en relación

con las potenciales interferencias, incluidos los factores reumatoides, los anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) y anticuerpos heterófilos.² También es fundamental que diversas drogas y medicamentos sean examinados para ver su interferencia. Se probó el impacto de muchos medicamentos corrientes, así como la hemólisis, lipemia e ictericia en el método cTnI Dimension Vista® y no se observó ninguna interferencia. Además, no se encontraron interferencias para muestras que contienen factores reumatoides, anticuerpos humanos anti-ratón y anticuerpos heterófilos.

Futuro

Este artículo se ha centrado en el rendimiento del método cTnI en el sistema inteligente de laboratorio Dimension Vista®

5

1. Correlación con otros instrumentos Siemens

Acuerdo (armonía) con sistemas Dimension® RxL y Stratus® CS:
Pendiente = 1,02
Intercepción y = 0,003 ng/ml
Coeficiente correlación = 0,993

2. Sensibilidad funcional

Percentil 99 de población control de referencia: < 0,045 ng/ml
Imprecisión total 10% determinada según CLSI P9-A2: < 0,040 ng/ml

3. Tiempo de obtención de resultados

< 10 minutos en analizador

4. Tipos de muestra

Suero y plasma heparinizado
Volumen de muestra 20 µl

5. Estudios de interferencia no mostraron efecto significativo para

Hemólisis, lipemia, ictericia
Más de 50 sustancias fisiológicas y medicamentos corriente
Factores reumatoides, anticuerpos humanos anti-ratón y anticuerpos heterófilos

5 Resumen de características del método cTnI Dimension Vista®

Hay una “necesidad de acelerar” los tiempos de obtención de resultado de la troponina cardiaca para el diagnóstico rápido y la iniciación de la terapia para mejorar los resultados en los pacientes.



y la conformidad con las directrices NACB para la medición de troponina cardiaca. La sensibilidad de la tecnología LOCI® usada para la medición cTnI favorece el cumplimiento de las especificaciones relacionadas en las directrices clínicas y analíticas de la NACB para la prueba de marcadores cardíacos bioquímicos en pacientes con sospecha de SCA. Aunque la Figura 5 hace una lista de las funciones especificadas arriba para el método cTnI Dimension Vista®, claramente hay otras características importantes que no han sido discutidas. Se puede obtener una descripción exhaustiva de las características para el cTnI y otros métodos en el sistema inteligente de laboratorio Dimension Vista® revisando la página Web de Siemens.

Tenga en cuenta que el sistema Dimension Vista® se ha diseñado para su uso en la prueba de volúmenes altos en un laboratorio principal (o central); no obstante, es importante advertir que la gran mayoría de las pruebas de marcadores cardíacos se realiza en este entorno. En general, el sistema inteligente de laboratorio Dimension Vista® cumple las normas actuales de la directriz para la gestión de pacientes con SCA.

Referencias

- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e356-75.
- Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem* 2007; 53:547-51.
- Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh MK. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: A College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:158-64.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-74.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1406-32.
- Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000; 35:449-61.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas: American Heart Association, 2004.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-69.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80:410-4.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326:310-8.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326:242-50.
- Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 10:1859-67.
- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98:2219-22.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:890-911.
- Maseri A, Rebuszi AG, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation* 1997; 96:4141-2.
- Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:1588-91.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110(9):e82-292.
- Storrow AB, Apple FS, Wu AHB, Jesse RL, Francis GS, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for point of care testing, oversight and administration of cardiac biomarkers for acute coronary syndromes. POCT (in press)
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-69.
- Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327-32.
- Christenson RH, Cervelli DR, Bauer RS, Gordon M. Stratus® CS cardiac troponin I method: performance characteristics including imprecision at low concentrations. *Clin Biochem* 2004; 37:679-83.
- Rao SV, Ohman EM, Granger CB, et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91:936-40.



Biomarcadores de enfermedad hepática – La prueba de fibrosis hepática mejorada

Los peligros de la interpretación de la biopsia han impulsado la búsqueda de métodos alternativos para evaluar la gravedad de la fibrosis hepática. Los marcadores séricos son candidatos sumamente atractivos ya que se pueden estandarizar y automatizar. La prueba ELF™, un simple análisis de sangre, utiliza varios biomarcadores y puede identificar con exactitud los pacientes con enfermedad hepática importante.

Por Dr. William Rosenberg y Dr. Julie Parkers

Fibrosis hepática

¿Qué es la fibrosis hepática?

La fibrosis hepática es el proceso de cicatrización que representa la respuesta del hígado a la lesión. De la misma manera que la piel y otros órganos curan heridas mediante la síntesis de colágeno y otros constituyentes matriciales, así el hígado repara la lesión mediante la síntesis de nuevo colágeno. A lo largo del tiempo, este proceso puede tener como resultado una cirrosis hepática en la que la organización estructural de las unidades funcionales del hígado se deterioran tanto que el flujo sanguíneo a través del hígado y la función hepática se deterioran. Una vez desarrollada la cirrosis, pueden producirse complicaciones graves de la enfermedad hepática incluida la hipertensión portal, insuficiencia hepática y cáncer hepático. El riesgo del cáncer hepático se incrementa mucho una vez que se desarrolla la cirrosis y la cirrosis se puede considerar como un estado premaligno. La cirrosis y el cáncer hepático están ahora entre las diez principales causas de mortalidad en todo el mundo y en muchos países desarrollados la enfermedad hepática es ahora una de las cinco causas principales de muerte en las personas de mediana edad.^{1,2}

La biología de la fibrosis hepática

Los hepatocitos que produce la matriz son células estrelladas del hígado. Esta población de células residentes existen en un fenotipo con la función de ser el principal

almacén del cuerpo de vitamina A. Sin embargo, al activarse, se transforman para adoptar un fenotipo de miofibroblasto, capaz de secretar colágeno. Este tejido fibroso se puede remodelar por la digestión de la matriz mediante las metaloproteinasas de la matriz (MMP). A su vez, la digestión de la matriz es controlada mediante la inhibición de MMP por los inhibidores de tejido de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) de los cuales el TIMP-1 es de gran importancia. La fibrosis hepática, que anteriormente era considerada como una mera acumulación de tejido cicatricial, ahora está reconocida como un proceso dinámico que puede evolucionar o experimentar una regresión en periodos tan cortos como meses.³

¿Cuáles son las causas de la fibrosis hepática?

Todas las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) pueden dar lugar a la fibrosis hepática. A lo largo de muchos años, las principales causas de la EHC han sido la hepatitis B vírica crónica (HBC) y la enfermedad hepática alcohólica (EHA). Mientras las tasas de alcoholismo y EHA están cayendo en muchos países, el consumo abusivo de alcohol entre los jóvenes está teniendo como resultado unas tasas alarmantes de enfermedad hepática alcohólica en muchos países del Norte de Europa.^{4,5} En las últimas décadas, han aparecido otras dos enfermedades para contribuir de manera importante al desarrollo de la enfermedad hepática crónica. Se ha reconocido que la

hepatitis C crónica (HCC) y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) han tenido un impacto importante en la incidencia de enfermedades hepáticas crónicas. El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite por sangre y productos sanguíneos mediante prácticas de inyección no seguras y el uso terapéutico de productos sanguíneos infectados. Se cree que la prevalencia mundial de la HCC es casi de 200 millones de personas.^{6,7} En el mundo desarrollado con tasas de obesidad que crecen rápidamente, se considera que la NAFLD representa una causa importante de fibrosis avanzada. Aunque parece que sólo la minoría de los pacientes con NAFLD (quizá el 20%) desarrolla la fibrosis avanzada, debido a la amplia prevalencia de la población con sobrepeso de riesgo, la NAFLD puede dar lugar a una epidemia de fibrosis hepática.^{8,9}

Marcadores no invasivos de fibrosis hepática

Por qué se necesitan

El estándar de referencia tradicional para detectar y evaluar la fibrosis hepática ha sido la biopsia con aguja transabdominal del hígado. En este procedimiento, se pasa una aguja hueca al hígado para extraer una muestra del órgano que se evalúa histológicamente. Debido al pequeño tamaño de la muestra (1/50.000) y la distribución poco uniforme de alguna patología hepática, hay un grado significativo de error en el muestreo. El procedimiento también puede



1

Morbilidad y mortalidad

Error de la muestra

Variable categórica ordinal para evaluar el proceso biológico continuo

Costoso y tarda mucho tiempo – requiere visita hospitalaria y experto

Variabilidad entre observadores
Puntuaciones kappa 0,4–0,6Tasa de error – hasta 25 a 35% de ≥ 1 estadio

Patólogos con menos experiencia lo hacen menos bien que un “experto”

Biopsia repetida a intervalos cortos para evaluar la enfermedad hepática o efectos terapéuticos no aceptable debido a los riesgos

1 Inconvenientes de la biopsia hepática

ser doloroso (~30% de los casos) y peligroso (hemorragia causada en ~ 1/1.000 casos e incluso muerte en 1/10.000). El estudio histológico de la biopsia por parte de los patólogos requiere mucho tiempo y está sujeto a la variabilidad entre observadores. Los peligros, costes, y muchas fuentes de error en la interpretación de la biopsia hacen que este método de evaluación de la fibrosis sea un estándar de referencia deficiente.¹⁰⁻¹³ Además, se considera inaceptable el muestreo repetido del hígado para fines de investigación y de ese modo no se puede usar para determinar la historia natural de la enfermedad o el efecto de las terapias dirigidas al proceso fibrótico propiamente dicho o a la causa subyacente de la enfermedad hepática crónica, tal como el tratamiento antiviral. Estos numerosos problemas para obtener e interpretar las biopsias hepáticas (Figura 1) han impulsado la búsqueda de métodos alternativos para evaluar la gravedad de la fibrosis hepática. Los marcadores séricos son candidatos sumamente atractivos ya que se pueden estandarizar y automatizar.

Qué son

Los marcadores séricos se pueden dividir en marcadores directos e indirectos de la fibrosis. Los marcadores directos son fragmentos de componentes de la matriz hepática producidos por las células en estrella hepáticas durante el proceso de fibrosis y las moléculas implicadas en regular la evolución y regresión de la fibrosis. Estos incluyen el ácido hialurónico (AH), colágenos IV y VI; fragmento terminal amino de procolágeno III (P3NP) y MMP y TIMP-1.

Los marcadores indirectos de fibrosis incluyen las moléculas liberadas a la sangre debido a la inflamación hepática (tal como las aminotransferasas ALT y AST), moléculas sintetizadas, reguladas o excretadas por el hígado (tal como factores de coagulación, colesterol y bilirrubina) y procesos que se modifican a medida que se altera la función hepática, tal como la resistencia a la insulina.

Los marcadores ELF

En 1997, un grupo de investigadores europeos reunidos por el profesor Michael Arthur se embarcaron en un proyecto (dirigido por el profesor William Rosenberg y patrocinado por Bayer Healthcare) para identificar los marcadores séricos de la fibrosis hepática. Este programa de investigación ha estado continuamente activo durante más de una década y ha tenido como resultado la identificación de un panel de marcadores directos que han sido validados, han obtenido la marca CE y están disponibles en Europa en iQur Limited, UK (Prueba de fibrosis hepática mejorada, prueba ELF™).

Descubrimiento

El proyecto original de fibrosis hepática europea inscribió a más de 1.000 pacientes a los que se les investigaba con una biopsia hepática en 13 centros de toda Europa. Los pacientes tenían una amplia gama de enfermedades hepáticas crónicas que reflejaba la práctica clínica. Más del

Es de gran importancia poder detectar los pacientes con fibrosis leve o moderada, que generalmente es asintomática para poder intervenir con cambios del estilo de vida o tratamiento antes de que el hígado se dañe de modo irreparable.



40% tenía HCC o HBC. A todos los pacientes se les tomó una muestra sérica en ayunas en el momento de la biopsia. Ésta fue enviada al laboratorio central para el análisis de un panel de análisis representando los marcadores directos de la fibrosis, así como una serie de marcadores indirectos. La prueba ELISA sándwich individual para cada uno de los marcadores directos fue desarrollada cuidadosamente hasta un alto nivel de exactitud, reproducibilidad y repetibilidad. Con la regresión logarítmica y el análisis multivariante, aquellos marcadores que reflejaban más exactamente el estadio de la fibrosis hepática asignado por un patólogo central fueron identificados como cohorte "de formación" de 521 pacientes y, a continuación, confirmados en una cohorte de "validación" de 400.

Esto reveló que la combinación de AH, P3NP y TMIP-1 combinados en un algoritmo, que originalmente incorporaba la edad, podría ser utilizado para determinar la gravedad de la fibrosis hepática con buena exactitud.¹⁴ Posteriormente, el

equipo ha establecido que la edad se podría omitir del algoritmo para generar el algoritmo final de la prueba ELF™.

Validación externa

Posteriormente al estudio original, los investigadores de todo el mundo han realizado estudios de validación en poblaciones independientes para seguir evaluando el rendimiento de los marcadores. Los estudios en HCC, NAFLD, y PBC han confirmado que los marcadores reflejan con exactitud la gravedad de la fibrosis como se ha estadiado en la biopsia hepática.¹⁵⁻¹⁹ En estos estudios, el área bajo la curva ROC (AUROC) oscila alrededor de 0,8. Este nivel de rendimiento se considera el umbral para la aceptación en la práctica clínica (Figura 2).

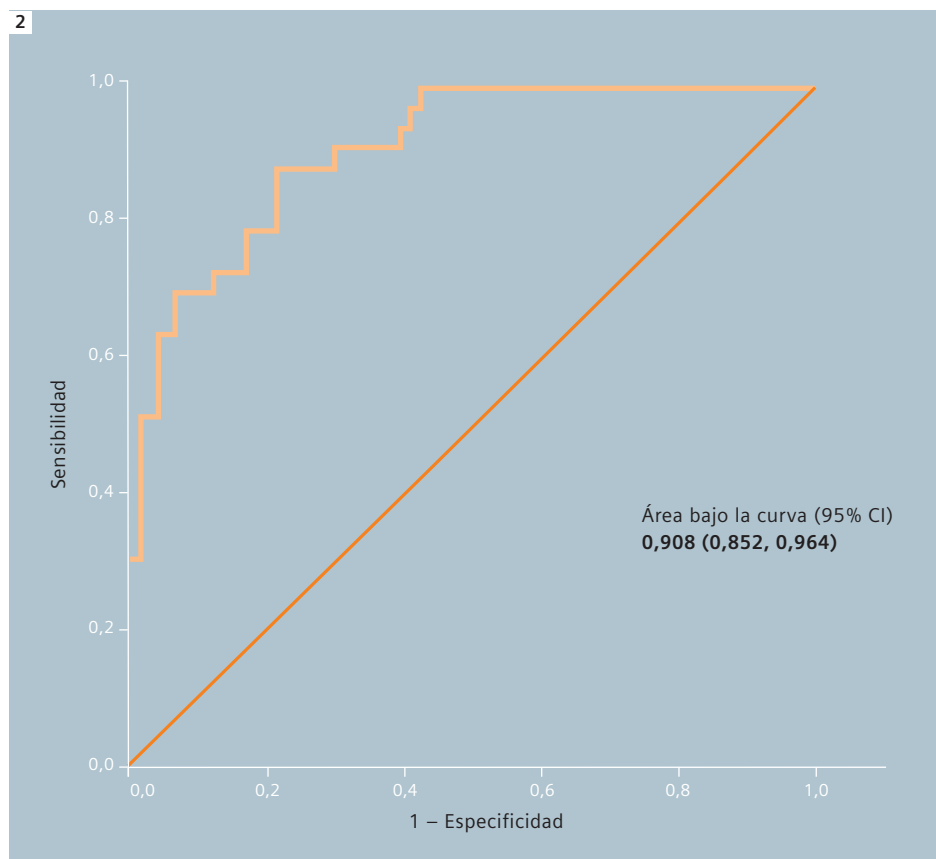
Seguimiento longitudinal

Sin embargo, los investigadores han estado limitados en su capacidad para evaluar el rendimiento de los marcadores por los errores inherentes a la estadiación de la biopsia. En un intento de superar este

"límite", el equipo de la prueba ELF ha comenzado a investigar la capacidad de los marcadores séricos para predecir los resultados clínicos a largo plazo de enfermedad hepática crónica incluido el desarrollo de la hipertensión portal, descompensación de EHC, el desarrollo de cáncer hepatocelular, trasplante de hígado y muerte por enfermedades hepáticas, así como mortalidad global. Aunque todavía no se ha completado, los análisis provisionales del seguimiento de 7 años de más de 500 pacientes han demostrado que los marcadores ELF son al menos tan buenos, si no mejores que la histología hepática a la hora de predecir los resultados clínicos. Se ha realizado un trabajo similar en una cohorte de pacientes con PBC.²⁰

Ventajas sobre los marcadores únicos

Los estudios sistemáticos de la literatura han demostrado constantemente que los marcadores únicos de fibrosis pueden detectar la cirrosis con algún grado de exactitud. Sin embargo, las pruebas de marcador único son menos exactas que



2 Área bajo la curva ROC (AUROC) de los estadios de predicción ELF 0,1 frente a 2-6 en cohorte NAFLD (sin fibrosis ni fibrosis leve de clasificación Ishak de fibrosis avanzada)



los paneles de marcadores al detectar menos grados de fibrosis.^{21, 22} Mientras la detección de cirrosis es importante, con frecuencia el juicio clínico puede identificar a pacientes que probablemente están en estadio final de EHC. Es de gran importancia poder detectar pacientes con fibrosis leve o moderada, que normalmente es asintomática, para poder intervenir con la modificación del estilo de vida o tratamiento antes de que el hígado se dañe de manera irreparable. Es en la selección y el tratamiento de los pacientes con EHC donde los marcadores ELF tienen mayor potencial.

Ventajas en comparación con los marcadores indirectos

El programa de validación cuidadoso y extensivo empleado por el equipo de desarrollo de ELF ha tardado años en llegar a buen término. Se ha deducido una serie de algoritmos empleando los marcadores indirectos que están disponibles en los laboratorios bioquímicos clínicos generales como análisis de rutina. Mientras que el rendimiento de muchos de estos algoritmos tal como Fibrotest/Fibrosure, APRI, Forns Index y Hepascore es bueno, la mayoría no son fiables en pacientes sometidos a tratamiento para la hepatitis vírica (donde las aminotransferasas están alteradas por el tratamiento) o cuando los niveles de bilirrubina pueden estar elevados debido a la hemólisis (tal como cuando se administra Ribavirina) o a la colestasis.²³⁻²⁹

Uso en la práctica clínica e impacto en tratamiento del paciente

El próximo año verá la introducción de la prueba ELF en la práctica clínica y se empezará a apreciar su impacto en el tratamiento de pacientes. Los médicos de atención primaria están desbordados por los pacientes con obesidad y consumo abusivo de alcohol, todos los cuales podrían tener riesgo de EHC. La capacidad de usar una simple muestra de sangre para identificar con exactitud aquellos con enfermedad hepática avanzada ayudará mucho a la priorización y la dirección apropiada de las intervenciones incluida la pérdida de peso, el ejercicio y las intervenciones farmacológicas. En la atención especializada, la prueba ELF será de gran utilidad en la evaluación precoz de pacientes con una amplia gama de EHC.

La prueba ELF no sustituye a la biopsia hepática en la evaluación detallada de la inflamación hepática ni el daño estructural de la patología. Sin embargo, se puede usar para priorizar a los pacientes para la investigación, para determinar la gravedad de la fibrosis en pacientes que no desean o no pueden someterse a la biopsia y complementar la biopsia dada las inexactitudes que rodean la estadificación histológica que surge del error del muestreo y del error del observador.

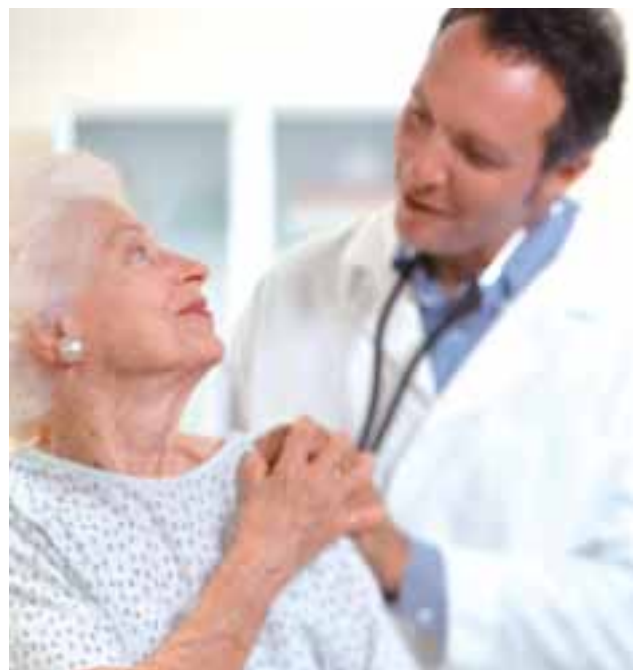
Una vez que se ha realizado el diagnóstico de la EHC, la mayoría de los pacientes se

someterán a algún tratamiento y seguimiento a largo plazo. Más repeticiones de las biopsias no son aceptables en la gran mayoría de los pacientes pero más conocimiento sobre la gravedad de la fibrosis, su evolución o regresión, sería muy valioso tanto para el médico como para el paciente. La prueba ELF hará que esta información esté accesible mediante un simple análisis de sangre que podría repetirse a intervalos frecuentes.

Futuros desarrollos

Mientras que la introducción de la prueba ELF representa un avance importante en las técnicas diagnósticas disponibles, sigue siendo un reto la detección clínica de EHC y el tratamiento de la EHC. Los marcadores ELF se han desarrollado para una gama de enfermedades hepáticas crónicas. En enfermedades específicas, otras combinaciones de marcadores pueden tener mejores resultados. Hasta ahora, el desarrollo de algoritmos tal como ELF se ha basado en la prueba de marcadores candidatos. Los nuevos enfoques como el análisis metabonómico, proteómico y transcriptómico que no hace suposiciones sobre la relevancia de moléculas específicas para los procesos de la enfermedad, pueden descubrir nuevos marcadores que complementen o mejoren los paneles existentes. La obtención de imagen del hígado con una serie de nuevas modalidades, incluidos los ultrasonidos, elastografía y resonancia

Los marcadores ELF tienen un gran potencial en la detección sistemática y en el tratamiento de pacientes con EHC.



magnética, ha avanzado en paralelo con la prueba de marcadores no invasiva.^{30, 31}

La integración de estas modalidades complementarias debe incrementar aún más el poder diagnóstico disponible para los médicos. Será un reto determinar las combinaciones óptimas y la idoneidad para cada EHC específica.

El descubrimiento de los marcadores ELF representan el nacimiento de una nueva era en la detección precoz de la enfermedad hepática que se puede tratar y la monitorización efectiva de la enfermedad hepática crónica, para evaluar el impacto de las intervenciones y el desarrollo de la enfermedad.

Referencias

- Griffiths C, Rooney C, Brock A. Leading causes of death in England and Wales – how should we group causes? *Health Statistics Quarterly* 2005; 28:6-17.
- Bosetti C, Levi F, Lucchini F, et al. Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol* 2007; 46(5):827-39.
- Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl 1):S38-S53.
- Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain, 1950 to 2002. *Lancet* 2006; 367(9511):645.
- Leon DA, Saburova L, Tomkins S, et al. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study *Lancet* 2007; 369(9578):2001-9.
- World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet. 2000; 164:1-4.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 5, 558-567. 2005.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1):S99-S112.
- Day CP. Natural History of NAFLD: Remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 129:375-7.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10):2614-8.
- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39:1-6.
- Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41(2):257-64.
- Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(6):1449-57.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127(6):1704-13.
- Parkes J, Bialek SR, Bell BP, et al. European Liver fibrosis markers accurately distinguish fibrosis severity in a cohort of patients with chronic hepatitis C; an external validation study. *Hepatology* 2006; 44(Suppl 1).
- Parkes J, Cross R, Harris S, et al, The Trent Hepatitis C Research Group, Rosenberg WMC. European liver fibrosis markers accurately distinguish fibrosis severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 40(Suppl 1).
- Guha IN, Aithal GP, Parkes J, et al. European liver fibrosis markers in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD); an external validation study. *Hepatology* 2006; 44(Suppl 1).
- Parkes J, Mayo M, Cross R, et al for the PUMPS Investigators and Rosenberg WM. European liver fibrosis markers accurately distinguish fibrosis severity in primary biliary cirrhosis; an external validation study. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1).
- Guha IN, Parkes J, Huet B, et al. Non-invasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47(2):455-60.
- Mayo M, Parkes J, Huet B, et al. Serum fibrosis markers predict future clinical decompensation in primary biliary cirrhosis better than liver biopsy, bilirubin, or Mayo risk score. *Hepatology* 2006; 44(Suppl 1).
- Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease 2. *GUT* 2006; 55(11):1650-60.
- Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44:462-74.
- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9262):1069-75.
- Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006; 6(6):1-13.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2):518-26.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36 (4 Pt 1):986-92.
- Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Validation of a simple predictive model for the identification of mild hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2003; 37(5):1222-3.
- Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: An accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51(10):1-7.
- Cales P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42(6):1373-81.
- Ganne-Carrée N, Ziol M, Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2006; 44:1511-7.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *GUT* 2006; 55(3):403-8.

Evolución del ensayo de transferrina deficiente en carbohidratos: Tecnologías, resultados diagnósticos y beneficios



Los biomarcadores exactos y sensibles que pueden reflejar objetivamente si una persona consume constantemente alcohol son inestimables, porque con frecuencia los problemas médicos como, por ejemplo, enfermedad cardíaca y trastornos psiquiátricos se pueden explicar o destacar mediante el consumo abusivo de bebidas

Por Dra. Pamela Bean

De hecho, la atención médica y el tratamiento normalmente ocurren sólo después de haberse desarrollado problemas más serios tal como dificultades en el trabajo, comportamiento social impulsivo, depresión grave y problemas en la conducción. Teniendo en cuenta estas circunstancias, no hay duda de que la detección correcta del consumo crónico y nocivo de alcohol mediante pruebas biológicas puede contribuir de manera significativa al diagnóstico, intervención precoz y tratamiento correcto del abuso y dependencia de alcohol.

Actualmente, los médicos y otros profesionales se limitan a entrevistas muy breves para evaluar el uso y el abuso del alcohol en sus clínicas. Se dispone de más de 85 tipos de cuestionarios validados científicamente para investigar sobre todo tipo de factores: presiones para beber, creencias sobre la bebida, habilidades personales para asumirlo, historia familiar y hábitos de salud. La principal ventaja de los cuestionarios es que cuestan poco administrarlos y hay muchos entre los que elegir. Su principal debilidad se relaciona con la memoria y honestidad del paciente y la reticencia del médico a realizarlos debido a la falta de tiempo en sus ocupados programas. Incluso más, muchos profesionales sanitarios están de acuerdo en que una evaluación objetiva realizada por una prueba de laboratorio es preferible que la entrevista ya que las conclusiones de un cuestionario con frecuencia son menos convincentes.

Los biomarcadores que detectan el uso y el abuso de alcohol se han clasificado en dos grupos principales: directo e indirecto.¹ Los biomarcadores directos son aquellos que miden el alcohol propiamente dicho o un producto del metabolismo del alcohol. Los biomarcadores indirectos son aquellos que miden los efectos del alcohol en el cuerpo.

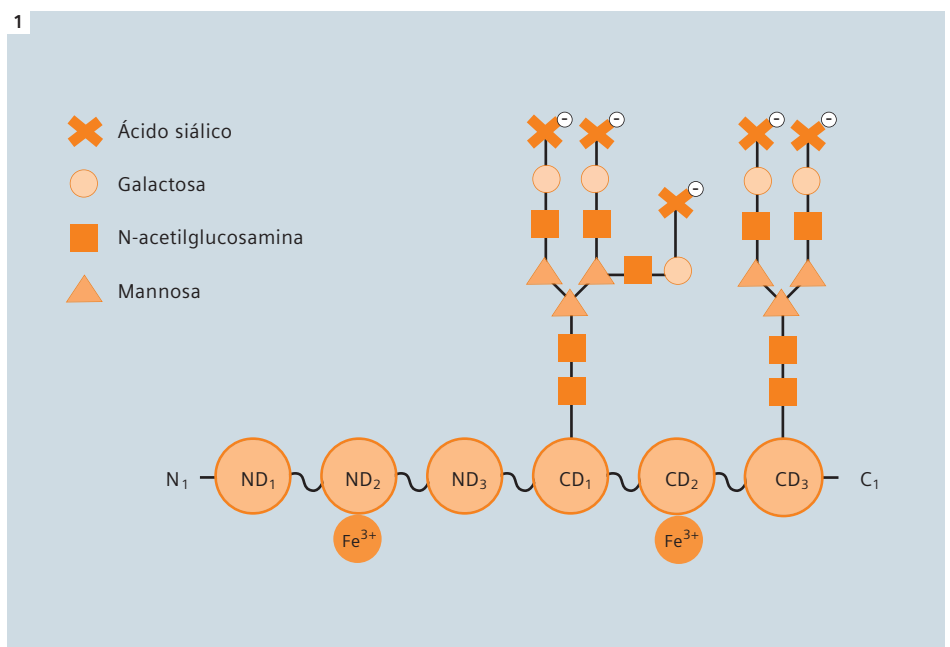
El mejor ejemplo de un biomarcador directo es la medición del alcohol en sangre u orina. Las concentraciones de alcohol en sangre son una medición excelente del uso y abuso del alcohol ya que reflejan con mucha exactitud la cantidad de alcohol presente en el cuerpo. Sin embargo, estos dos indicadores desaparecen en cuestión de horas después del consumo de alcohol y esta corta ventana de detección es demasiado estrecha para indicar de manera fiable si se está produciendo abuso. El ejemplo mejor conocido de un biomarcador indirecto es el enzima

hepático gammaglutamiltransferasa (GGT) cuyas elevaciones en cualquier persona reflejan daño hepático. El principal reto con GGT es su deficiente especificidad. En otras palabras, GGT se eleva con muchos estados no relacionados con el abuso del alcohol, incluyendo la edad y el índice de masa corporal.² Esta falta de especificidad ha limitado la fiabilidad de GGT como herramienta para detectar el consumo abusivo de alcohol en la comunidad médica.

Otro biomarcador indirecto de consumo abusivo de alcohol constante es la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) – una isoforma específica de la transferrina humana. La transferrina es sintetizada por el hígado como una cadena de polipéptidos de 80-kDa que contiene 679 aminoácidos y dos carbohidratos complejos (Figura 1). El consumo crónico de alcohol de 60 gramos (5 cervezas, 4 vasos de vino, 3 bebidas estándar) al día durante al menos una semana induce al hígado a producir moléculas de transferrina a las que le faltan una o dos de sus cadenas de carbohidratos y de ahí su nombre de transferrina deficiente en carbohidratos.³ Los dos mecanismos principales para la acumulación de CDT en el suero se han atribuido a la inhibición mediada por el acetaldehído de los procesos de glicosila-

ción proteica en el aparato de Golgi y/o mayores recortes de las moléculas de transferrina normales en el suero.⁴ La CDT fue descubierta en Europa a finales de los setenta y se han desarrollado varios ensayos de CDT en todo el mundo durante los últimos 20 años. Todos estos ensayos tienen dos pasos: el primer paso separa la CDT de las moléculas de transferrina normales y el segundo paso cuantifica la CDT. Por ejemplo, el primer kit de CDT se desarrolló en Europa y consistía en un procedimiento de cromatografía de intercambio iónico que utilizaba minicolumnas para separar las isoformas CDT de la transferrina normal.⁵ A continuación, se utilizó la nefelometría para cuantificar las moléculas CDT eluidas de las minicolumnas. El segundo ensayo de CDT era un procedimiento con foco isoelectrico considerado el patrón de referencia a mediados de los noventa, que separaba CDT por electroforesis en gel y cuantificaba las bandas de CDT mediante Western blott y densitometría láser.⁶ Otros ensayos de CDT desarrollados a lo largo de los años incluyen las siguientes tecnologías: cromatografía líquida de alto rendimiento, electroforesis capilar y espectrometría de masa.

En general, las pruebas habituales de laboratorio procedían a través de varias fases de desarrollo antes de su aceptación por



1 La transferrina es sintetizada en el hígado como una cadena de polipéptido de 80-kDa que contiene 679 aminoácidos y dos carbohidratos complejos. El consumo crónico de alcohol induce al hígado a producir moléculas de transferrina a las que les falta una o dos cadenas de carbohidratos y de ahí el nombre de transferrina deficiente en carbohidratos.

los laboratorios de patología y la comunidad médica. En primer lugar, la prueba debe ser exacta en el sentido de que debe exponer al paciente al mínimo riesgo en lo que se refiere a falsos positivos y falsos negativos. En segundo lugar, la prueba debe ser asequible en lo referido a implicación técnica, equipo y reactivos. En tercer lugar, la prueba debe ser fácil para el usuario, lo que quiere decir que debe ser realizada rápidamente con un mínimo de formación por un técnico de laboratorio en casi cualquier laboratorio. Por último, aunque no por ello menos importante, la prueba se debe automatizar y adaptar para ejecutarse en instrumentos habituales para tener la máxima eficiencia y accesibilidad.

Anteriormente a las pruebas CDT le faltaban una o más de las características antes mencionadas: son pruebas especializadas que requieren técnicos especializados para realizarlas, utilizan equipo caro o reactivos costosos y el tiempo de obtención de resultados ha sido menor al esperado. Estas limitaciones han hecho que no sean adecuadas para el uso rutinario. Más recientemente, Siemens Healthcare

Diagnostics ha desarrollado el primer inmunoensayo nefelométrico directo que usa anticuerpos monoclonales contra CDT.⁷ Este es el primer ensayo % CDT directo en alcanzar el mercado y que es la única prueba % CDT totalmente automatizada disponible en todo el mundo. Es muy probable que estas nuevas características cambien el alcance del ensayo CDT haciendo su uso más popular y extendido.

Resultado del ensayo CDT

Varios cientos de publicaciones en la última década nos han ayudado a entender el resultado diagnóstico de CDT en varias poblaciones. La principal diferencia entre CDT y los anteriores marcadores, más tradicionales, de abuso de alcohol es la exactitud diagnóstica. Ciertamente, la principal característica de CDT es su alta especificidad. Esto significa que un resultado positivo de CDT casi siempre es indicativo de abuso crónico de alcohol. Por ejemplo, CDT no está afectada por ninguna de las siguientes enfermedades: hipertensión, asma, bronquitis, angina de pecho, diabetes mellitus, adiposidad, trastorno del

metabolismo de lípidos, depresión y trastornos del aparato digestivo.⁸ Los estudios han demostrado que sólo hay unos pocos estados no relacionados con el alcohol que aportarán falsos positivos para CDT: variantes genéticas de transferrina, síndromes de glucoproteína deficientes en carbohidratos y hepatitis víricas crónicas graves.^{9, 10} Las variantes genéticas son moléculas de transferrina que pueden causar no sólo falsos positivos sino también falsos negativos cuando se realizan las pruebas CDT anteriores. Por ejemplo, cuando se realiza el ensayo CDT Capillarys de Sebia, la isoforma principal de tetrasialo-transferrina es tomada como referencia y constituye el pico central; las variantes B muestran el mismo pico central más picos adicionales hacia el ánodo y las variantes D muestran picos adicionales hacia el cátodo. Como se ve en la Figura 2, las variantes tipo B producen falsos negativos mediante el método de electroforesis capilar de Sebia y las variantes D producen falsos positivos. De un modo similar, el método CDT de microcolumna también produce falsos positivos para las variantes de transferrina del tipo D como se ha informado recientemente.⁷



2A Las fracciones de CDT para la variante C y B: estas dos muestras resultaron ser positivas (3%) por el método N Latex CDT, identificando a los dos individuos como grandes bebedores. Cuando se analizó mediante el método Capillarys, la muestra de la izquierda, obtenida de un individuo que portaba la variante de transferrina más común, la variante C resultó ser CDT positiva y la muestra de la derecha, obtenida de un individuo que portaba la variante B de transferrina, resultó ser CDT negativa.

La electroforesis capilar muestra resultados negativos en las muestras de la variante B porque CDT representa un bajo porcentaje de la transferrina total presente en el individuo. La variante B es representada por el pico mucho mayor en la izquierda del área sombreada, en comparación con la variante C. (4/5 sialo representa las moléculas de transferrina con 4 y 5 ácidos siálicos).

2B La fracción CDT para variante D: esta muestra resultó ser negativa (1,94%) por el método N Latex CDT y positiva (7,2%) por el kit de CDT microcolumna BioRad. Cuando se probó con el método Capilar, la presencia de picos adicionales hacia el cátodo ayudaron a identificar a este individuo como portador de una variante genética de tipo D. El instrumento Sebia no calcula un valor para variantes genéticas.

Reconocimientos: El ensayo CDT Sebia fue realizado bajo la dirección de Dr. Cristian Saez durante su cargo como Director de laboratorio asistente en los laboratorios Heritage (Olathe, KS) y el ensayo N-latex fue realizado bajo la dirección del Dr. Ronald Haas durante su cargo como Director de la Sección bioquímica clínica del laboratorio de la Clínica Marshfield (Marshfield, WI).



Grupo	n =	1,0%	2,5%	Mediana	97,5%	99,0%
Hombres	255	1,19%	1,27%	1,77%	2,36%	2,47%
Mujeres	306	1,20%	1,37%	1,76%	2,35%	2,44%
Total	561	1,19%	1,29%	1,76%	2,35%	2,47%
Adolescentes	141	1,38%	1,45%	1,91%	2,40%	2,47%

3 Distribución de valores CDT obtenidos por el ensayo N Latex CDT⁷

Sorprendentemente, el método de Siemens Healthcare Diagnostics no está afectado por los fenotipos B ni por el D debido a que los anticuerpos monoclonales no reaccionan con las variantes genéticas de transferrina. Esta es una fuerte ventaja competitiva para la prueba CDT recientemente automatizada.

La sensibilidad del ensayo CDT, medida como su capacidad para detectar consumo perjudicial de alcohol cuando existe realmente, depende de varios parámetros: cantidad de alcohol ingerido, alcance del comportamiento de consumo abusivo de alcohol, tiempo de recogida de muestra después de dejar de beber, edad y sexo.¹¹ Los ensayos de CDT anteriores han mostrado tener mejores resultados en

hombres caucásicos de mediana edad con un resultado menos óptimo en mujeres.¹² Otra ventaja competitiva del ensayo CDT directo es que muestra resultados de diagnóstico óptimos en adolescentes y adultos, tanto en hombres como en mujeres (Figura 3).

Ventajas del uso de CDT

Uno de los principales usos de CDT en los EE.UU. se refiere a la práctica de la prueba refleja en la industria de las compañías aseguradoras.¹³ La prueba refleja es efectiva en la detección de las personas que abusan del alcohol porque sólo se hace cuando ya hay una sospecha importante que señala un posible consumo abusivo de alcohol.

La prueba de detección inicial percibida por las aseguradoras como la más útil al identificar el potencial consumo abusivo de alcohol es la GGT.

Las aseguradoras también buscan las condenas en la conducción relacionadas con el alcohol según se informa en el informe de vehículos de motor. Se estima que dos tercios de las compañías de seguros de vida de EE.UU. y Canadá usan el ensayo CDT como consecuencia de una GGT elevada u otros factores que hacen sospechar del abuso de alcohol. Más que en la detección, CDT es utilizado por las aseguradoras para confirmar una sospecha de abuso. Otra aplicación del ensayo CDT que cada vez es más popular en los EE.UU. es su uso como herramienta para monitorizar la abstinencia y recaídas en conductores intoxicados reincidentes.

Los infractores que reinciden tres y cuatro veces en el condado de Waukesha (Wisconsin) son monitorizados con biomarcadores durante toda la duración de su Plan de seguridad de conductores (PSC).

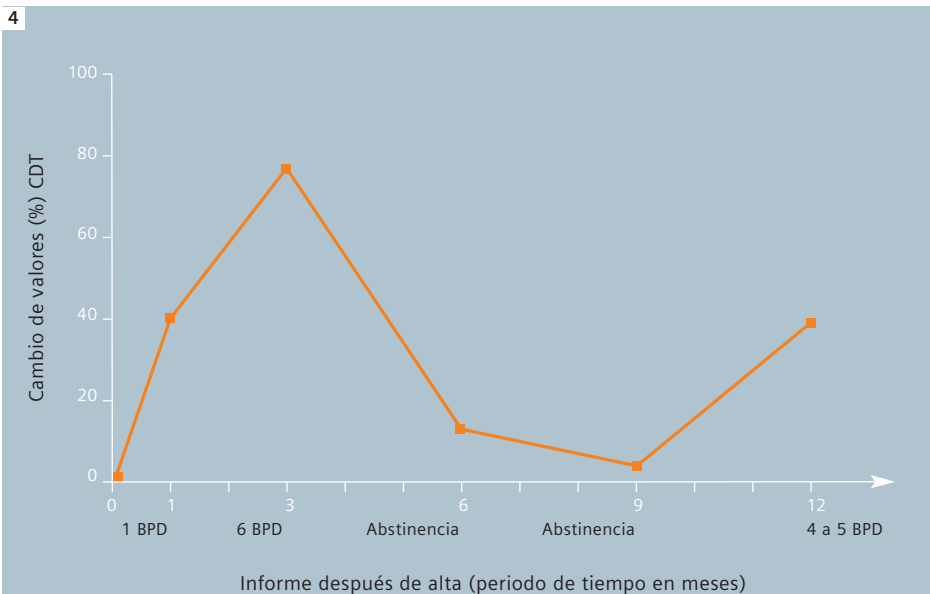
Cuando se usa un biomarcador para identificar el consumo de alcohol en cualquier persona a lo largo del tiempo, el resultado de la prueba se puede comparar con los niveles de biomarcadores anteriores en la misma persona.¹⁴ En el estudio de

Waukesha, se pidió a los individuos que aportaran una muestra de sangre para la prueba del biomarcador durante su evaluación y después otra vez cada tres meses. Este tipo de comparación se usa con frecuencia durante la prueba longitudinal para ayudar a la persona en la recuperación (Figura 4). Si en cualquier momento durante los 12 meses del periodo de seguimiento, el resultado del biomarcador indica una recaída al consumo abusivo de alcohol, representado por un aumento del 25% en el valor del biomarcador, entonces el individuo es controlado con más frecuencia y el apoyo del tratamiento se intensifica hasta que el valor del biomarcador baje a niveles de no bebedores.

Avanzando

Más de 300 estudios en la última década describen el uso de CDT para identificar el consumo crónico y perjudicial de 60 gramos de alcohol al día durante 7 a 10 días consecutivos. Algunos profesionales están empezando a entender ahora que el abuso de alcohol tiene muchas definiciones.

El papel del laboratorio es fomentar el uso de esta prueba y ayudar a la interpretación de los resultados con la intención de orientar al profesional médico hacia el diagnóstico precoz y el tratamiento del consumo abusivo de alcohol.



4 Monitorización de consumo de alcohol: valores CDT y su informe

Se monitorizó a una mujer adulta con la prueba CDT después del alta de 57 días en tratamiento interno para la dependencia de alcohol. La monitorización de seguimiento se realizó después de un mes y a continuación con regularidad cada tres meses.

En cada periodo de tiempo, se pidió a la paciente que fuera al laboratorio para que se le tomara una muestra de sangre para la prueba CDT y se realizó una entrevista telefónica para obtener información sobre el consumo de alcohol en los 15 días anteriores a la toma de muestras.

Se informó del consumo de alcohol como bebidas estándar por día (BPD). Las medidas de CDT se informan como cambio porcentual desde el alta, que representa su línea base de abstinencia.

Este ejemplo sirve como "prueba de concepto" para el uso del ensayo CDT para monitorizar la abstinencia y recaídas: cada vez que la paciente informaba de uso de alcohol, los valores de CDT subían y cuando la paciente informaba de abstinencia, los valores de CDT bajaron.

Es muy posible que como resultado de la automatización y disponibilidad, este nuevo ensayo CDT se consiga con más facilidad en los esfuerzos educacionales de EE.UU. por incrementar la conciencia hacia las mejores aplicaciones de la prueba CDT que están preparando el terreno para ayudar a aquellos con necesidad de un mejor tratamiento proporcionándoles un mayor apoyo para tratar su estado.

Referencias

- Javors MA, Bean P, King TS, Anton RF (2003). Biochemical markers of alcohol consumption. In Handbook of Clinical Alcoholism, edited by BA Johnson, P Ruiz, M Galanter, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. Pp 62-79.
- Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff B. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: The WHO/ISBRA Collaborative Project. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:332-9.
- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: A new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. Clin Chem 1991; 37:2029-37.
- Xin Y, Lasker JM, Lieber CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin: Mechanism of increase after chronic alcohol transferrin: Mechanism of increase after chronic alcohol intake. Hepatology 1995; 22:1462-68.
- Anton R, Bean P. Two methods for measuring CDT in inpatient alcoholics and healthy controls compared. Clin Chem 1994; 40(3):364-368.
- Bean P, Peter JB. A new approach to quantify carbohydrate deficient transferrin isoforms in alcohol abusers: partial iron saturation in isoelectric focusing/immunoblot and laser densitometry. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17:1163-70.
- Delanghe J, Helansder A, Weilders J et al. Development and multicenter evaluation of the N Latex CDT direct immunonephelometric assay for serum Carbohydrate-Deficient Transferrin. Clin Chem 2007; 53: 1115-21.
- Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers IMB, et al. The specificity of the CDT assay in general practice: the influence of common chronic diseases and medication on the serum CDT concentration. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22:908-13.
- Bean P. Carbohydrate-deficient transferrin in the assessment of harmful alcohol consumption and monitoring drinking status: a review. Addict Biol 1999; 4:153-63.
- Bean P, Peter JB. Allelic D variants of transferrin in evaluation of alcohol abuse: differential diagnosis by isoelectric focusing-immunoblotting-laser densitometry. Clin Chem 1994; 40:2078-83.
- Montalto NJ, Bean P. Use of contemporary biomarkers in the detection of chronic alcohol use. Med Sci Monit 2003; 9:285-90.
- Anton RF, Moak DH. Carbohydrate-deficient transferrin and g-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption: Gender differences. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:747-54.
- Daniel P. Correlation of results of two alcohol marker tests – CDT and HAA with other laboratory tests results. J. Acad Life Underwriting 1997; 13:67-72.
- Anton RF, Lieber C, Tabakoff B; CDText Study Group. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:1215-22.



Reunión de expertos sobre la transferrina deficiente en carbohidratos: Un marcador del abuso crónico de alcohol

Por Dra. Carola Wagner, Dagmar Ruth y Mary Coakley

Dade Behring, ahora una empresa de Siemens, convocó una reunión de un día de expertos para tratar el tema de la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT), en sus oficinas de Eschborn, Alemania, el 15 de junio de 2007. Entre los presentes se encontraban expertos y usuarios de toda Europa, así como miembros destacados de los equipos de desarrollo de ensayos y marketing de Siemens. El objetivo de la reunión era intercambiar los últimos resultados de los estudios clínicos realizados con el N Latex CDT Siemens y discutir cómo usar el ensayo CDT con más eficacia en la práctica diaria, lo que resumía en encontrar el punto de corte más adecuado para ser utilizado, o como alternativa, el uso de distintos puntos de cortes que podrían ser más apropiados para distintas aplicaciones clínicas (ej. decisiones de inclusión frente a exclusión o cohortes de baja prevalencia frente a las de alta prevalencia).

La transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) es el nombre colectivo de un grupo de glucoformas menores de transferrina (Tf) (esto es, asialo-Tf, monosialo-Tf, disialo-Tf), cuya concentración sérica aumenta después del consumo continuado de alcohol (esto es, 60 a 80 gramos al día durante al menos 7 a 10 días).

Por toda Europa se está incrementando el número de personas con consumo alto de alcohol y, por tanto, hay una necesidad de

detección precoz y tratamiento del abuso. Los marcadores biológicos tienen un papel que jugar en esto. Aunque el consumo perjudicial de alcohol se describe como consumo que tiene consecuencias sociales, psiquiátricas o médicas, sin dependencia, no hay marcador para las consecuencias sociales, psiquiátricas o médicas del alcohol.

Ni el consumo de alcohol perjudicial ni el consumo de alcohol dependiente se relacionan directamente con la cantidad de alcohol que se consume; mientras que una determinada cantidad de alcohol consumido se puede asociar con dependencia del alcohol en un paciente, éste puede que no sea el caso en otro. Los marcadores biológicos no son herramientas para la estratificación, sin embargo, pueden reflejar la cantidad de consumo de alcohol y las consecuencias biológicas del alcohol. La diferenciación entre consumo moderado de alcohol y el consumo perjudicial se describe en la Figura 1.

N Latex CDT, un ensayo altamente específico para la cuantificación de CDT desarrollado por Siemens, se puede realizar totalmente automatizado en los nefelómetros de Siemens BN II y BN ProSpec®. Desde el lanzamiento del ensayo en junio 2005, los clientes han generado varios miles de resultados del ensayo. Tras la invitación a Eschborn, científicos y expertos en la

prueba CDT se reunieron para compartir la experiencia con N Latex CDT y evaluar como usar el ensayo CDT en la rutina clínica general.

Estudio prospectivo del control de casos

Los datos del estudio de casos y controles de Francia fueron presentados por el Dr. François Schellenberg (Hospital universitario Tours, Francia). El estudio incluía 256 casos (individuos con un consumo de alcohol diario registrado >45 gramos para hombre o >30 gramos en mujeres, pacientes ambulatorios de centros de tratamiento de alcoholismo, puntuación AUDIT* >12) y 223 controles (individuos con consumo de alcohol menor, sin historia de problemas con el alcohol, puntuación AUDIT <7). Aplicando un punto de corte de 2,35% CDT como publicó Delanghe¹, resultó una sensibilidad de 72% y una especificidad de 95%. Dependiendo de la prevalencia de los individuos con abuso del alcohol en la cohorte total y de los puntos de cortes aplicados, pueden variar ampliamente los valores predictivos resultantes (Figura 2).

* AUDIT (Prueba para identificar alteraciones por el consumo de alcohol) es un cuestionario validado y desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para detectar el consumo abusivo de alcohol.

Si la prueba CDT realizada para la detección en una población con una prevalencia baja (10%) sin factores de riesgo para el abuso de alcohol, N Latex CDT mostró un valor predictivo negativo alto (VPN) > 95% permitiendo una exclusión segura del abuso de alcohol (= parámetro de exclusión). Por el contrario, en una población con una alta suposición de abuso de alcohol, por ejemplo, conducción en estado ebrio, y como consecuencia alta prevalencia (50%) de abuso de alcohol, el valor predictivo positivo alto (VPP) de > 98% de N Latex CDT permitió usar la prueba CDT como parámetro de inclusión (= confirmación de abuso de alcohol). Para optimizar la combinación de VPN y VPP, un punto de corte más bajo podría ser más apropiado en una población de alta prevalencia, mientras que en una población de prevalencia baja, el resultado de la prueba general es mejor con un punto de corte más alto.

Especificidad en enfermedad hepática no relacionada con el alcohol

En la rutina clínica, se realiza la detección de enfermedad hepática con la determinación de enzimas hepáticas, que representan marcadores inespecíficos de la enfermedad hepática. La gamma glutamiltransferasa (GGT) representa la enzima más sensible para los trastornos relacionados con el alcohol, pero también puede ser elevada en hepatitis crónica y aguda, ictericia hepática, cirrosis posthepática o hígado graso, pero también en respuesta al uso de determinados analgésicos u otros fármacos. De ese modo, una GGT elevada puede tener muchas causas, y aquí, la determinación de CDT puede ayudar a diferenciar si esta elevación de GGT está relacionada con el alcohol o no está relacionada con él.

Para investigar la influencia de los trastornos hepáticos no relacionados con el alcohol sobre la especificidad de N Latex CDT, se llevó a cabo un estudio en el Hospital Pitié-Salpêtrière, París, por parte del Dr. Françoise Imbert-Bismut en cooperación con el profesor Thierry Poynard, Service d'Hépatogastroenterologie: se incluyó un total de 189 muestras de paciente en el estudio de especificidad, que cubría muestras de paciente con distintos estadios de la enfermedad hepática debido a la hepatitis B o C (N = 99), EHNA (esteatohepatitis no relacionada con el alcohol, N = 66), y elevación inespecífica de GGT no relacionada con el

alcohol (N = 24) El grupo de control positivo incluía 97 muestras de pacientes en programas de abstinencia de alcohol y 52 muestras de donantes de sangre sanos representaban el grupo de control negativo.

En el perfil de especificidad, la especificidad era > 98% sin tener en cuenta el punto de corte usado entre 2,30 y 2,50% CDT (Figura 3). En el grupo de control positivo, dependiendo del punto de corte aplicado, entre 55,7% (punto de corte 2,30%) y 47,8% (punto de corte 2,50%) de las muestras clasificadas como positivas. Para la estadiificación del grado de la enfermedad hepática, se realizó el Fibrotest para aquellos incluidos en el perfil de especificidad y el grupo de control positivo. El Fibrotest representa una puntuación de fibrosis hepática calculada, bien validada, derivada de los niveles séricos de α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína, A-I, bilirrubina y GGT. En el perfil de especificidad, no se

observó una diferencia significativa de los niveles % CDT para aquellos pacientes sin trastorno o sólo con un trastorno hepático menor y aquellos con una enfermedad hepática más avanzada (estadio >F2). Por el contrario, en el grupo de control positivo, los resultados CDT fueron inferiores en muestras de pacientes con enfermedad hepática avanzada (estadio >F2; N = 53) en comparación con aquellos sin trastorno o sólo con un trastorno hepático menor (estadio F0 o F1; N = 44). En pacientes con cirrosis hepática, la sensibilidad oscilaba entre 44,4 y 27,9% aplicando un punto de corte de 2,30 y 2,50% CDT respectivamente, mientras que la sensibilidad era del 63% en pacientes sin cirrosis hepática aplicando los mismos puntos de cortes. Así pues, la sensibilidad del ensayo CDT para la identificación de alto consumo de alcohol disminuye con la evolución de la enfermedad hepática; sin embargo, la especificidad no está afectada por la pre-

1 Consumo moderado de alcohol	
Cantidad/frecuencia menor de la recomendación de la OMS	<ul style="list-style-type: none"> – Mujeres: promedios menos de 2 o 3 bebidas al día y menos de 14 bebidas a la semana – Hombres: promedio menos de 3 a 4 bebidas al día y menos de 21 bebidas a la semana – Al menos 1 día "sin" a la semana – Ningún día con más de 5 bebidas
Sin consumo de alcohol en situaciones "de riesgo"	– Infancia, embarazo, conducción, actividades que requieren, uso de fármacos o historia de dependencia de alcohol
Abuso del alcohol	
De riesgo	<ul style="list-style-type: none"> – Consumo de alcohol > recomendación OMS y sin consecuencias médicas, psicológicas o sociales – Consumo de alcohol < recomendación de OMS en situaciones "de riesgo" y con factores de riesgo individuales
Perjudicial	<ul style="list-style-type: none"> – Presencia de consecuencias médicas, psicológicas o sociales – Ausencia de dependencia (sin relación con la cantidad de consumo de alcohol)
Dependencia	– Pérdida de control del consumo de alcohol (no correlacionada directamente con la cantidad de consumo de alcohol)

1 Consumo de alcohol y relación con el abuso

Punto de corte N Latex	Prevalencia 10%		Prevalencia 50%	
	VPP	VNP	VPP	VNP
2,28%	83,5%	96,6%	97,9%	75,7%
2,35%	83,2%	96,4%	97,8%	74,7%
2,50%	94,4%	95,4%	98,8%	70,8%

2 Estudio prospectivo del control de casos (VPN – valor predictivo negativo, VPP – valor predictivo positivo)

Perfil	N	Especificidad		
		Punto de corte CDT 2,30%	Punto de corte CDT 2,40%	Punto de corte CDT 2,50%
Perfil de especificidad	189	97,9%	97,9%	98,9%
Hepatitis B o C	98	100,0%	100,0%	100,0%
NASH	66	98,5%	98,5%	100,0%
GGT elevada	24	87,5%	87,5%	91,7%
Controles negativos	52	94,2%	96,2%	96,2%

3 Especificidad del N Latex CDT de las enfermedades hepáticas no relacionadas con el alcohol (NASH – esteato-hepatitis no relacionada con el alcohol, GGT – gamma glutamil transferasa)

sencia de enfermedad hepática avanzada. Estos datos demuestran que la determinación CDT por N Latex CDT no está afectada por las enfermedades hepáticas aparte de las enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol, y esto incluso en caso de enfermedad hepática avanzada no se obtuvieron resultados de falsos positivos. Los datos de comparación entre los distintos métodos CDT fueron presentados por el Dr. Jos Wielders (Centro Médico Meander, Amersfoort, Países Bajos), que mostraron una alta correlación entre los métodos incluidos (N Latex CDT, inmunoensayos Axis-Shield, Sebia Capillarys CE, ANALIS CE, y método HPLC Jeppsson). La imprecisión interserie para N Latex fue 4,0% en nivel % CDT de 2,1. La comparación de la medición de CDT por N Latex CDT y CE para muestras ejemplares de individuos con variantes genéticas de transferrina (B2C, CD) confirmado por el genotipo, mostraron que el inmunoensayo N Latex CDT no estaba afectado por las variantes genéticas. Varios casos de altos niveles de trisialo-transferrina que no tienen relación con el uso de alcohol, y un caso de síndrome CDG no mostraron el efecto de falso positivo en los resultados de N Latex CDT.

Aplicaciones actuales para el ensayo CDT

Tanto los laboratorios privados como los hospitalarios realizan la prueba CDT para cuestiones de diagnóstico y forenses. Por razones de diagnóstico, la determinación de CDT es solicitada con frecuencia por los gastroenterólogos/hepatólogos para la diferenciación entre las enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol y

no relacionadas con el mismo, por internistas y cirujanos como procedimiento de detección y por psiquiatras. Además, el ensayo CDT se realiza en relación con la medicina ocupacional, prueba previa al empleo y como parte de un reconocimiento general. Las cuestiones forenses en las que se usa cada vez más la prueba CDT incluyen las decisiones relativas al permiso de conducir en relación con cuestiones de alcohol, seguridad (ej. pilotos, personal de seguridad), pruebas del puesto de trabajo (con frecuencia relacionadas con la prueba de abuso de drogas), prueba de aseguradoras o aspectos legales (esto es, en relación con el abuso infantil).

¿Cuál es el punto de corte que mejor se debe usar?

La opinión general del grupo de expertos es que para las indicaciones en que se deben reducir al mínimo los resultados de falsos positivos, tales como cuestiones forenses (ej, devolver el permiso de conducir), se necesita optimizar el método para mayor sensibilidad y alto VPP (alta tasa de resultados positivos siendo verdaderos positivos). Sin embargo, en la actualidad, se recomienda y es práctica general para cuestiones forenses confirmar los resultados positivos mediante un segundo ensayo con una técnica diferente. De ese modo, no hay más necesidad de dicha especificidad excepcionalmente alta del 99%. No obstante, si N Latex CDT se debe usar como ensayo independiente para cuestiones forenses, el punto de corte recomendado de 2,5% CDT para N Latex CDT parece ser más apropiado. Por otro lado, cuando se usa la prueba CDT como medida preventiva para detectar el abuso

de alcohol, o cuando se usa en cuestiones forenses en combinación con un segundo método de confirmación, se hace más hincapié en el aspecto de la sensibilidad, buscando un punto de corte que proporcione VPN y VPP bien equilibrados. Para estas aplicaciones, sería más apropiado un punto de corte más bajo en el rango de 2,20 a 2,30% CDT.

La elección del punto de corte más adecuado también depende de la cuestión de si CDT se usa para confirmar abuso de alcohol (decisión de inclusión => ensayo con alto VPP) o para rechazar la hipótesis (decisión de exclusión => ensayo con alto VPN), así como sobre la prevalencia de abuso de alcohol en la población en investigación. En general, el VPP (y especificidad) se incrementa con un punto de corte creciente, mientras que el VPN (y sensibilidad) aumenta con un punto de corte decreciente. En una población de baja prevalencia (ej. 10%) un punto de corte de 2,50% para N Latex CDT representa una buena elección con sensibilidad y especificidad bien equilibradas (las dos ~ 95%), mientras que en una población de alta prevalencia (ej. 50% para ejemplos de individuos con varios factores de riesgo de abuso de alcohol) puede ser más apropiado un punto de corte más bajo de ej. 2,30%. Sin embargo, se requieren más datos para una recomendación final.

Conclusión

Ya que tanto la prevalencia del abuso de alcohol en la población probada, así como la cuestión clínica para la que se realiza la prueba CDT (decisión de inclusión frente a exclusión) tienen una fuerte influencia en la elección del punto de corte más apropiado, no se puede dar una guía general para cubrir todas las indicaciones. Aunque se necesitan establecer más datos, los resultados presentados del estudio prueban la idoneidad clínica de N Latex CDT para excluir o confirmar el abuso crónico de alcohol. Además, los datos obtenidos en recientes estudios proporcionan un primer indicio de que la N Latex CDT puede ayudar en la diferenciación de enfermedad hepática relacionada o no con el alcohol. Se deben establecer más datos.

Referencia

- 1 Delanghe JR, Helander A, Wielders JP, et al. Development and multicenter evaluation of the N Latex CDT direct immunonephelometric assay for serum carbohydrate-deficient transferrin. Clin Chem 2007; 53:1115-21.

Resultados preliminares de la determinación de la CIM de cefoxitina en estafilococos, utilizando un panel convencional MicroScan® de uso sólo para investigación

Por Katherine Sei, Harjot Brains, Marc Bacsafra, Linda van Pelt y Barbara Zimmer

El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) recomendó recientemente la prueba de disco-difusión de cefoxitina como método alternativo a la prueba de oxacilina para la detección fenotípica del *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Aún no se han establecido los criterios interpretativos para la microdilución en caldo de cefoxitina.

Para los laboratorios clínicos es muy importante la confirmación de los estafilococos resistentes a la meticilina. Existen muchas pruebas disponibles en los laboratorios para la detección de esta resistencia, incluido el disco-difusión, la microdilución en caldo, sistemas automatizados, detección con agar oxacilina, prueba de aglutinación de látex PBP2a, y la PCR de *mecA*. Además, la prueba de disco-difusión de cefoxitina ha sido introducida recientemente por el CLSI.

Nº cepa	Disco-difusión de cefoxitina Interpretación S/R	Panel referencia Cefoxitina CIM (µg/ml)	Panel MicroScan® Cefoxitina CIM (µg/ml)
MS37338	S	4	4
MS42676	S	4	4
MS42412	S	4	4
MS42656	S	4	4
MS42660	S	4	4
MS42663	S	4	4
MS42666	S	4	4
MS42677	S	4	4
MS42627	S	4	4
MS42667	S	4	4
MS42668	S	4	4
MS42861	S	4	4
MS42864	S	4	4
MS47388	S	4	4
MS47427	S	4	4
MS42860	S	4	6
MS42855	S	6	4
MS42858	S	6	4
MS42862	S	6	4
MS47600	S	6	4

1 *S. aureus mecA*-NEG: Comparación de la interpretación de disco-difusión de cefoxitina y CIM de cefoxitina, con paneles de referencia y paneles convencionales MicroScan®. (CIM – concentración inhibitoria mínima; S: sensible)

Esta prueba de disco-difusión, así como la microdilución en caldo de oxacilina se realizan frente al *Staphylococcus aureus*. No obstante, la microdilución en caldo de cefoxitina aún no es un procedimiento normalizado y no se han definido los criterios interpretativos.

Este estudio preliminar evalúa la eficacia de la microdilución de cefoxitina frente a *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos (ECN) con un panel convencional de 18 horas de incubación MicroScan® de uso sólo para investigación. Los resultados de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) obtenidas, se compararon con los resultados de la prueba de disco-difusión de cefoxitina, con las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina obtenidas con paneles de referencia congelados de microdilución en caldo y con la detección de *mecA*.

Material y métodos

Microorganismos

- Se estudiaron un total de 42 *S. aureus* y 35 ECN de la colección de cepas de MicroScan®. Se identificó la especie de treinta y uno de los ECN. Veinte de los *S. aureus* fueron *mecA*-NEG y 22 *mecA*-POS. Veinticuatro de los ECN fueron *mecA*-NEG y 11 *mecA*-POS.

Detección de *mecA*

- Para la detección de *mecA* se realizó una suspensión bacteriana en un tampón Tris-EDTA y secado en una tarjeta Whatman FTA (Whatmann, Clifton, NJ, EE.UU.). El día del análisis de PCR, se extrajo el ADN con partículas Chelex-100 (Instagene, BioRAD, Hercules, CA, EE.UU.). Se realizó la PCR usando los amplificadores habituales Invitrogen correspondientes a los extremos 5' y 3' de la secuencia 533bp del gen *mecA* (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.) en un termociclador Genius (Techne LTD. Duxford Cambridge, UK).

Pruebas para la determinación de la sensibilidad de cefoxitina

- Se realizó la prueba de disco-difusión de acuerdo a los criterios descritos en el manual del CLSI¹ y a los criterios de interpretación propuestos.
- Se realizó la determinación de la sensibilidad por microdilución en caldo en un Panel Gram-positivo convencional MicroScan® y en un panel de microdilución de referencia congelado, con Caldo



Nº cepa	Disco-difusión de cefoxitina Interpretación S/R	Panel referencia Cefoxitina CIM (µg/ml)	Panel MicroScan® Cefoxitina CIM (µg/ml)
MS47452	R	16	8
MS42865	R	16	8
MS48151	R	16	8
MS48156	R	16	8
MS42624	R	16	16
MS48157	R	32	6
MS47460	R	32	8
MS48150	R	32	8
MS48158	R	32	8
MS42863	R	32	16
MS42854	R	32	16
MS42857	R	32	16
MS42866	R	32	16
MS42852	R	32	16
MS47387	R	32	16
MS47456	R	32	16
MS47643	R	32	16
MS42623	R	32	16
MS42859	R	64	16
MS47386	R	64	32
MS42853	R	64	32
MS42856	R	64	64

2 *S. aureus mecA*-POS: Comparación de la interpretación de disco-difusión de cefoxitina y CIM de cefoxitina, con paneles de referencia y paneles convencionales MicroScan®. (CIM – concentración inhibitoria mínima; R – resistente; S – sensible)

Mueller-Hinton con la concentración ajustada de cationes. El panel de referencia contenía ClNa 2%. Los dos paneles contenían cefoxitina en diluciones dobles progresivas de 0,5–64 µg/ml y una dilución adicional de 6 µg/ml.

Inoculación, incubación y lectura del panel

- Todas las cepas aisladas fueron subcultivadas en placas de agar tripticasa de soja (TSA) con sangre de oveja al 5%.

- Todas las pruebas de sensibilidad fueron realizadas partiendo del mismo inóculo bacteriano preparado y ajustado con un método de estandarización directo (turbidez).
- Los paneles fueron inoculados para lograr una concentración final de 5×10^5 UFC/ml.
- Los paneles fueron incubados a 35 °C durante 24 horas y leídos visualmente.

Resultados

S. aureus mecA-NEG

Se probaron veinte cepas (Figura 1).

- Todas las pruebas de disco-difusión de cefoxitina fueron interpretadas como sensibles.
- Todas las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina tanto en el panel de microdilución congelado como el correspondiente a los paneles MicroScan® fueron ≤ 6 µg/ml. La CIM de cefoxitina de 16/20 cepas fue de 4 µg/ml con los paneles de referencia.

S. aureus mecA-POS

Se probaron 22 S. aureus mecA-POS.

- Todas las pruebas de disco-difusión de cefoxitina fueron interpretadas como resistentes.
- Todas las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina en los paneles de referencia oscilaron entre 16–64 µg/ml.
- Las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina en los paneles MicroScan® oscilaron entre 6–64 µg/ml.

ECN mecA-NEG

Se probaron 24 cepas (Figura 3).

- Todas las pruebas de disco-difusión de cefoxitina fueron interpretadas como sensibles.
- Todas las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina tanto en los paneles de referencia como en los paneles MicroScan® fueron ≤ 4 µg/ml.

ECN mecA-POS

Se probaron 11 ECN mecA-POS (Figura 4).

- Un total de 10/11 cepas estudiadas en disco-difusión de cefoxitina fueron interpretadas como resistentes. Un S. epidermidis mecA-POS dio un resultado sensible.
- Las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina en los paneles de referencia oscilaron entre 4–64 µg/ml, 2 cepas, S. haemolyticus 38221 y S. simulans 40720, obtuvieron una concentración inhibitoria mínima de 4 µg/ml. El S. epidermidis S por disco-difusión presentó una concentración inhibitoria mínima de 6 µg/ml.
- Las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina en los paneles MicroScan® oscilaron entre 2–64 µg/ml.

Especies	Nº cepa	Disco-difusión de cefoxitina Interpretación S/R	Panel referencia Cefoxitina CIM (µg/ml)	Panel MicroScan® Cefoxitina CIM (µg/ml)
S. epidermidis	MS41975	S	2	2
S. epidermidis	MS40520	S	2	2
S. epidermidis	MS20625	S	4	2
S. epidermidis	MS40592	S	4	4
S. haemolyticus	MS38223	S	4	2
S. haemolyticus	MS15557	S	4	4
S. haemolyticus	MS38215	S	2	2
S. Intermedius	MS32624	S	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
S. saprophyticus	MS11000	S	1	2
S. saprophyticus	MS11001	S	2	4
S. saprophyticus	MS20961	S	4	4
S. saprophyticus	MS32967	S	4	4
S. schleiferi	MS40045	S	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$
S. simulans	MS11288	S	2	2
S. warmeri	MS40496	S	4	4
S. warmeri	MS40715	S	2	2
S. xylosum	MS39362	S	2	2
S. xylosum	MS32736	S	4	4
CNS	MS47410	S	2	2
CNS	MS48296	S	2	2
CNS	MS47789	S	4	4
S. lugdunensis	MS11003	S	4	4
S. lugdunensis	MS19852	S	4	4
S. lugdunensis	MS20634	S	4	4
S. lugdunensis	MS11003	S	4	4
S. lugdunensis	MS19852	S	4	4
S. lugdunensis	MS20634	S	4	4

3 ECN mecA-NEG: Comparación de la interpretación de disco-difusión de cefoxitina y CIM de cefoxitina, con paneles de referencia y paneles convencionales MicroScan®. (CIM – concentración inhibitoria mínima; S – sensible)

Conclusiones

Existe una correlación muy buena para el *S. aureus* mecA-NEG, con todos los resultados de concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina $\leq 6 \mu\text{g/ml}$.

Existe una correlación excelente entre las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina, la disco-difusión de cefoxitina y la prueba mecA para los *S. aureus* mecA-POS, con todos los resultados $\geq 6 \mu\text{g/ml}$.

Existe una correlación excelente entre las concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina, la disco-difusión de cefoxitina y la prueba mecA para ECN mecA-NEG, con todos los resultados de concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina $\leq 4 \mu\text{g/ml}$. Sin embargo, los ECN mecA-POS dieron unas concentraciones inhibitorias mínimas de cefoxitina que oscilaban entre 4–64 $\mu\text{g/ml}$, con 2/11 resultados en 4 $\mu\text{g/ml}$.

Este estudio preliminar muestra que el panel convencional MicroScan® de uso sólo para investigación, se correlaciona bien con un panel de referencia de microdilución de dilución CLSI, la prueba de disco-difusión de cefoxitina, y la prueba mecA para la detección de MRSA. Los paneles MicroScan® correlacionan con los paneles de dilución de caldo en microdilución CLSI para ECN; sin embargo los resultados del panel de referencia fueron menos específicos para ECN.

Este producto es de uso sólo para investigación y no para la venta.

Referencias

- 1 Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. M100-S17. CLSI. Wayne, Pennsylvania.
- 2 Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – seventh edition. M7-A7. CLSI. Wayne, Pennsylvania.



Especies	N° cepa	Disco-difusión de cefoxitina Interpretación S/R	Panel referencia Cefoxitina CIM ($\mu\text{g/ml}$)	Panel MicroScan® Cefoxitina CIM ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. epidermidis</i>	MS40710	S	6	6
<i>S. epidermidis</i>	MS40732	R	16	8
<i>S. epidermidis</i>	MS40857	R	32	8
<i>S. epidermidis</i>	MS42692	R	16	16
<i>S. haemolyticus</i>	MS35253	R	32	8
<i>S. haemolyticus</i>	MS38211	R	64	16
<i>S. haemolyticus</i>	MS38221	R	4	4
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	MS38275	R	32	64
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	MS43619	R	8	6
<i>S. simulans</i>	MS40720	R	4	2
CNS	MS48292	R	16	8

4 ECN mecA-POS: Comparación de la interpretación de disco-difusión de cefoxitina y CIM de cefoxitina, con paneles de referencia y paneles convencionales MicroScan®. (CIM – concentración inhibitoria mínima; R – resistente; S – sensible)

Estudio preliminar para la detección de la resistencia inducible a clindamicina en estafilococos, utilizando un panel convencional MicroScan® de uso sólo para investigación



La detección de la resistencia de macrólidos es de gran importancia para los laboratorios clínicos. El CLSI ha introducido recientemente una prueba con discos (la prueba de la zona D) para detectar la resistencia inducible a la clindamicina en estafilococos.

Por Katherine Sei, Harjot Brains, Marc Bacsafra, Linda van Pelt y Barbara Zimmer

Este estudio evaluó una prueba de microdilución para determinar la resistencia inducible a la clindamicina en un panel grampositivo convencional MicroScan® de uso sólo para investigación (USI).

La prueba de detección de microdilución en este panel utiliza una combinación de eritromicina y clindamicina. Los resultados de las concentraciones inhibitorias mínimas obtenidas fueron comparadas con los de la prueba de difusión de la zona D.

Material y métodos

Microorganismos

Se probaron un total de 42 *S. aureus* y 68 estafilococos coagulasa-negativo (ECN) de diversas especies de la colección de MicroScan®. Se incluyeron en el estudio cepas clínicas recién aisladas.

Resultados

S. aureus

Se probaron 42 *S. aureus* (Figura 1)

- Cinco de ellos fueron interpretados como negativos con la prueba de disco de zona D (zona D-NEG). Todas las pruebas de detección de clindamicina inducible en los paneles MicroScan® fueron negativas.
- 37 aislamientos fueron interpretados como positivos con la prueba de disco de zona D (zona D-POS). Todas las pruebas de detección de clindamicina inducible en los paneles MicroScan® fueron positivas.

ECN

Se probaron 68 ECN divididos en especies (Figura 2)

- 27 cepas fueron interpretadas como negativas con la prueba de disco de zona D (zona-D-NEG). Todas las pruebas de detección de clindamicina inducible en los paneles MicroScan® fueron negativas.
- 41 aislamientos fueron interpretados como positivos con la prueba de disco de zona D (zona-D-POS). Todas las pruebas de detección de clindamicina inducible en los paneles MicroScan® fueron positivas.

Determinación de la sensibilidad

La prueba de zona D fue realizada de acuerdo al método y a la interpretación descrita por el CLSI.¹ Se realizó la determinación de la sensibilidad por microdilución en caldo en un panel gram-positivo convencional MicroScan® de uso sólo para investigación.

La prueba de detección de clindamicina inducible por microdilución utiliza una combinación de eritomicina y clindamicina. El crecimiento en la prueba se interpretó como una prueba positiva.

Inoculación, incubación y lectura de panel

Todos los aislamientos fueron subcultivados en agar de tripticasa de soja (TSA)

	N° cepas probadas	Interpretación prueba zona D	N° (%) resultados prueba de detección de resistencia inducible a clindamicina MicroScan® USI		
			Turbidez	Prompt	
	5	Negativa	5 (100%) Neg.	5 (100%) Neg.	
	37	Positiva	37 (100%) Pos.	37 (100%) Pos.	

1 Comparación de los resultados de *S. aureus* obtenidos con la prueba de disco de zona D, con la prueba de detección de resistencia inducible a clindamicina en paneles MicroScan USI, por el método de turbidez y Prompt

Especies	N° cepas probadas	Interpretación prueba zona D	N° (%) resultados prueba de detección de resistencia inducible a clindamicina MicroScan® USI		
			Turbidez	Prompt	
<i>S. epidermidis</i>	11	Negativa	11 (100%) Neg.	11 (100%) Neg.	
<i>S. haemolyticus</i>	7	Negativa	7 (100%) Neg.	7 (100%) Neg.	
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	4	Negativa	4 (100%) Neg.	4 (100%) Neg.	
<i>S. saprophyticus</i>	4	Negativa	4 (100%) Neg.	4 (100%) Neg.	
<i>S. warneri</i>	1	Negativa	1 (100%) Neg.	1 (100%) Neg.	
Total	27	Negativa	27 (100%) Neg.	27 (100%) Neg.	
<i>S. epidermidis</i>	20	Positiva	20 (100%) Pos.	20 (100%) Pos.	
<i>S. haemolyticus</i>	3	Positiva	3 (100%) Pos.	3 (100%) Pos.	
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	7	Positiva	7 (100%) Pos.	7 (100%) Pos.	
<i>S. saprophyticus</i>	1	Positiva	1 (100%) Pos.	1 (100%) Pos.	
<i>S. simulans</i>	7	Positiva	7 (100%) Pos.	7 (100%) Pos.	
<i>S. warneri</i>	3	Positiva	3 (100%) Pos.	3 (100%) Pos.	
Total	41	Positiva	41 (100%) Pos.	41 (100%) Pos.	

2 Comparación de los resultados de estafilococos coagulasa-negativo (ECN) obtenidos con la prueba de disco y con la prueba de detección de resistencia inducible a clindamicina en paneles MicroScan® USI, por el método de turbidez y Prompt.

con sangre de oveja al 5% antes de la prueba. Las suspensiones del inóculo fueron preparadas con el método de estandarización directa (turbidez) o sistema de inoculación Prompt según las instrucciones del fabricante. Los paneles fueron inoculados para lograr una concentración final de 5×10^5 UFC/ml. Los paneles fueron incubados a 35 °C durante 18 horas y leídos visualmente.

Conclusiones

Este estudio preliminar muestra que la prueba de detección de la resistencia inducible a clindamicina en los paneles convencionales MicroScan® de USI

presenta una excelente correlación (100%) con la prueba de disco de zona D del CLSI para la detección de la resistencia inducible a clindamicina en estafilococos.

Este producto es de uso sólo para investigación y no para la venta.

Referencia

- 1 Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – seventh edition. M7-A7. CLSI. Wayne, Pennsylvania.



Evaluación de un ensayo de ciclosporina Dimension[®] modificado

Para satisfacer los retos analíticos recientes, Siemens ha modificado el método de su ensayo de ciclosporina Dimension[®] relativa tanto a la aplicación como a la calibración en el instrumento con resultados convincentes.

Por Maria Shipkova

Desde la introducción de la ciclosporina (CSA) en la terapia inmunodepresora hace unos 30 años, la medicina de trasplantes se ha desarrollado mucho. Hasta ahora, el fármaco es un pilar fundamental para prevenir el rechazo agudo y crónico después del trasplante de los órganos macizos y médula ósea. La ciclosporina tiene un margen terapéutico muy estrecho y necesita una dosis controlada por la concentración para la gestión óptima de la terapia.

Las concentraciones insuficientes en sangre están relacionadas con un mayor riesgo de rechazo, mientras que la sobreinmunodepresión causa un mayor riesgo de infección y daños tóxicos del órgano, ej. en los riñones y el sistema nervioso. En los últimos años, se ha reconocido que los inhibidores de la calcineurina como, por ejemplo, la ciclosporina y tacrolimus, provocan daños a largo plazo como nefropatía crónica del injerto.

Con la introducción de las nuevas terapias de combinación con fármacos potentes, como el ácido micofenólico, se ha hecho posible tratar pacientes con concentraciones reducidas de ciclosporinas. El margen objetivo para las concentraciones mínimas terapéuticas tomadas correctas antes de la siguiente dosis es considerablemente menor hoy en día que incluso hace unos años. Para estos nuevos regímenes terapéuticos, se deben medir con precisión y exactitud

las concentraciones bastante por debajo de 100 µg/l, lo que supone un reto para los métodos de ensayo que fueron desarrollados para márgenes terapéuticos más altos. Una imprecisión por debajo del 10%, incluso para concentraciones entre 30 y 50 µg/l, son requeridas para los laboratorios. La sensibilidad funcional, definida como la menor concentración que muestra menos del 20% de imprecisión e inexactitud para el método, debe caer por debajo de una concentración de 30 µg/l.

En ensayo CSA Dimension® con una tecnología de inmunoensayo mediada por la afinidad del cromo (ACMIA) es el único inmunoensayo disponible que no requiere ningún pretratamiento manual de la muestra (extracción o lisis). Esta característica hace que el ensayo sea muy fácil para el usuario y ha dado lugar a su uso extendido. No obstante, el método ha mostrado una imprecisión de más del 10% para concentraciones por debajo de 100 µg/l, con una sensibilidad funcional de aproximadamente 40 µg/l. En los esquemas de control de calidad externos, el método CSA Dimension® ha mostrado un sesgo bajo de hasta un -20% frente al método de referencia, LC-MS/MS, en el margen por debajo de 150 µg/l. Para cumplir los retos analíticos recientes, Siemens ha modificado el método en relación con la aplicación y calibración en la plataforma Dimension®. Estas modificaciones al método CSA Dimension® se han evaluado en nuestro centro con un sistema bioquímico clínico Dimension® RxL Max®.

Materiales y métodos

Los excedentes de las muestras EDTA de pacientes con tratamiento de ciclosporina fueron utilizados para crear grupos (N° 1 a 5) en los márgenes de concentración de aprox. 35, 50, 80, 130 y 320 µg/l, que fueron ensayados por duplicado dos veces al día en 20 días laborales usando tanto el método antiguo como el modificado.

Para este experimento, las mediciones fueron realizadas en paralelo desde las mismas copas para muestra. El control de calidad interno diario fue realizado usando los niveles 1 a 3 (margen de concentración 60–400 µg/l) de los controles de sangre completa Tac/CSA MORE.

La sensibilidad funcional del método modificado fue determinada mediante la medición de dos grupos adicionales (N° 6 y 7) con concentraciones de 0 µg/l

y aprox. 20 µg/l, que fueron probados una vez al día por duplicado en los mismos 20 días laborales. La comparación del método se realizó con 75 muestras de pacientes con trasplante de riñón (n=38), médula ósea (N=18), hígado (n=8) o corazón (n=4) y pacientes con tratamiento de ciclosporina para la enfermedad autoinmune (n=7).

Además las mismas cantidades de todas las muestras de pacientes fueron medidas mediante LC-MS/MS como método de comparación. Tenga en cuenta que el uso previsto de este ensayo es para muestras de receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón solamente.

Resultados

El experimento de sensibilidad funcional mostró que la imprecisión del método de ciclosporina Dimension® modificado fue del 38% en la muestra de grupo de paciente que no contenían ciclosporina (n=40). Un grupo que contenía ciclosporina 21 µg/l tenía un coeficiente de variación de 18,6%. Como se ilustra en la Figura 4, la imprecisión del ensayo del antiguo método superaba el 25% para el grupo con 35 µg/l de ciclosporina, mientras que el nuevo método rCSA cumplía los criterios objetivos de menos del 20% CV para concentraciones por debajo de 20 µg/l. Los

1

Concentraciones	Grupo 1 ~ 35 µg/l		Grupo 2 ~ 50 µg/l		Grupo 3 ~ 80 µg/l		Grupo 4 ~ 130 µg/l		Grupo 5 ~ 320 µg/l	
	CSA	rCSA	CSA	rCSA	CSA	rCSA	CSA	rCSA	CSA	rCSA
n = 80										
SD	9,21	3,73	9,96	4,49	9,29	5,2	10,4	5,06	12,3	11,5
CV (%)	24,7	10,3	17,2	8,95	11,5	6,5	7,5	3,8	3,9	3,6

1 Imprecisión de CSA (dentro del laboratorio) determinación en EDTA sangre completa usando los métodos Dimension® antiguo (CSA) y el modificado (rCSA)

2

Concentraciones	MORE 1		MORE 2		MORE 3	
	CSA	rCSA	CSA	rCSA	CSA	rCSA
n = 25						
Objetivo (µg/l)	55	64,5	134	146,2	409	394,8
Margen (µg/l)	39–77*	56–72.9**	98–170*	130.6–161.8**	315–503*	370.2–419.3**
Promedio (µg/l)	55,5	65,1	137,7	144,9	410,8	390,4
SD (µg/l)	7,76	5,39	13,1	6,15	16,8	12,7
CV (%)	14	8,3	9,5	4,2	4,2	3,3
Sesgo frente objetivo (%)	0,91	0,93	2,76	-0,89	0,44	-1,11

* Márgenes de Diagnóstico MORE, Inc Tac/CSA hoja de valores de control
** Nuevos márgenes establecidos durante el estudio

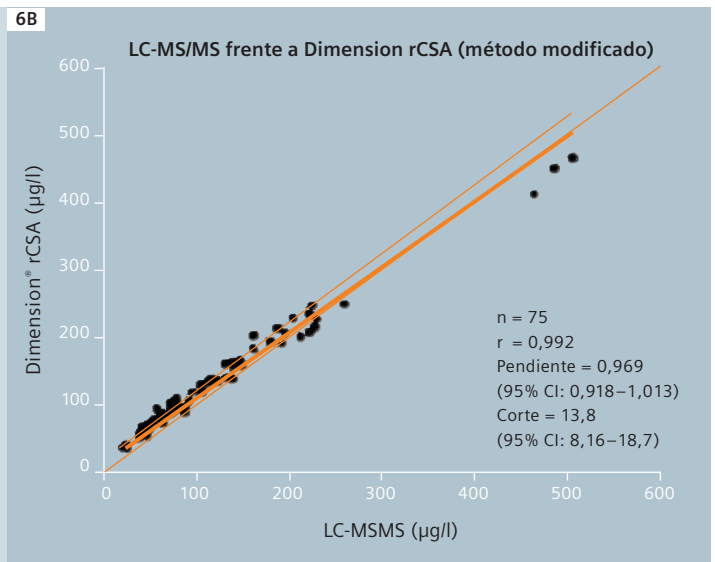
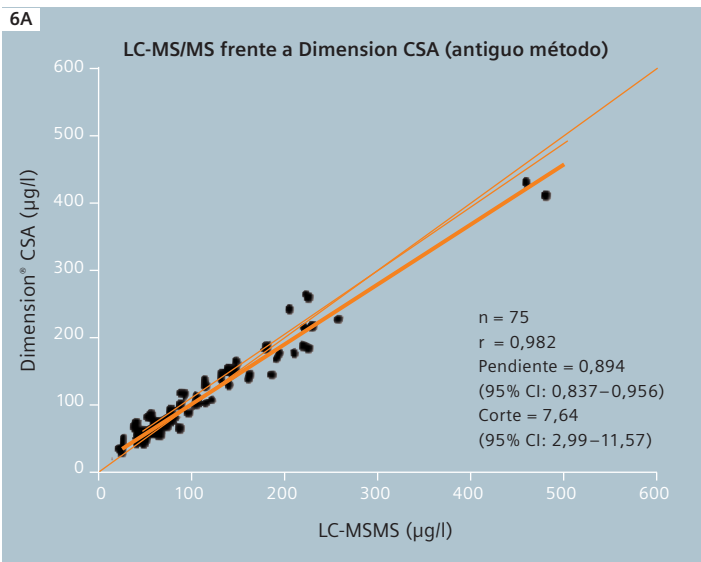
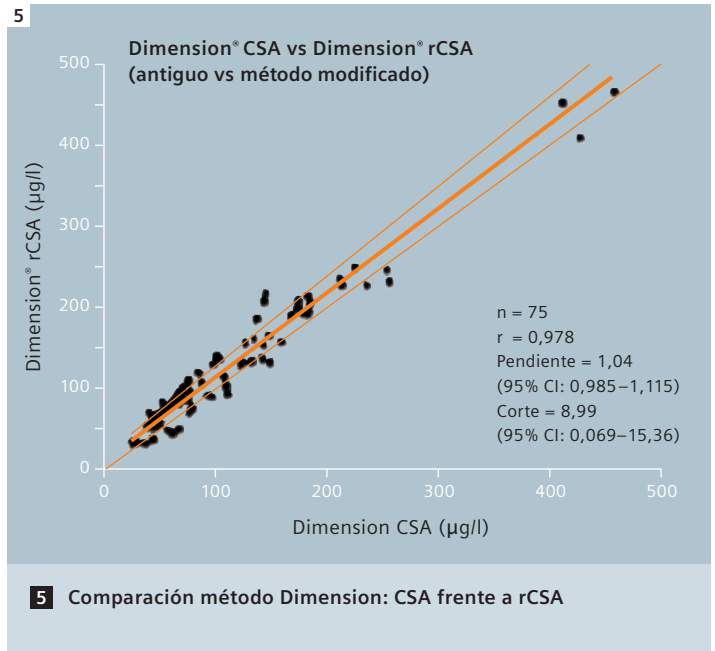
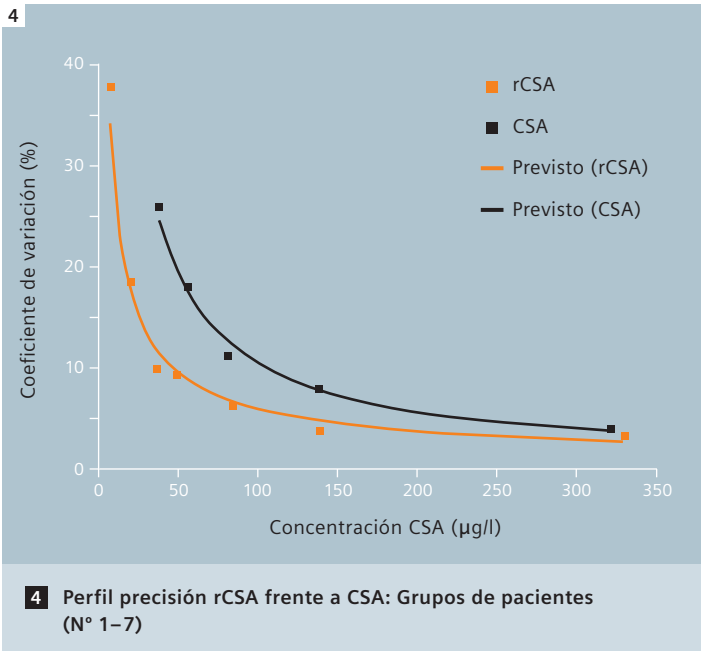
2 Imprecisión y exactitud de métodos Dimension® antiguo (CSA) y modificado (rCSA) usando los controles de sangre completa MORE (DE- desviación estándar, CV- coeficiente de variación)

3

Método	MORE 1	MORE 2	MORE 3
CSA Dimension®	55	134	409
CSA* Dimension®	47	121	362
Emit® (Cobas Mira)	71	146	388
LC-MS/MS	66	150	412
rCSA Dimension®	65	146	395

* CSA Flex objetivos revisados 09/2007, todos los demás valores de la hoja de valores de control MORE Tac/CSA

3 Comparación de márgenes de objetivos de control



6 Método de comparación entre el CSA Dimension, rCSA Dimension y LC-MS/MS como método comparativo.

resultados de comparación del método para CSA antiguo frente al rCSA nuevo se ilustran en la Figura 5. La Figura 6 muestra los resultados de los métodos CSA y rCSA Dimension® frente al método de comparación LC-MS/MS. La capacidad de comparación fue evaluada mediante el análisis de regresión Passing-Bablok.

- 1) Precisión mejorada perfectamente (~doble) en el margen de concentración bajo de <150 µg/l de ciclosporina
- 2) Sensibilidad funcional mejorada esencial (~doble)
- 3) Mejor capacidad de comparación de los resultados frente al método de referencia LC-MSMS.

- 2 Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments. *Ther Drug Monit* 2006; 28(6):720-5.
- 3 Armstrong VW, Oellerich M. Critical Evaluation of Methods for Therapeutic Drug Monitoring, in *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2006; 30-9.
- 4 Johnston A, Holt DW. Cyclosporine, in *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2006; 512-28.

Conclusiones

Estos primeros datos de evaluación del método de ciclosporina Dimension® modificado comparado con el antiguo método muestra claramente:

Referencias

- 1 Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A, Morris RG, Napoli KL, Shaw LM; International Federation of Clinical Chemistry; International Association of Therapeutic Drug Monitoring; Clinical Toxicology working group on immunosuppressive drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2002; 24(1):59-67.

Prueba del HER-2/neu sérico: La siguiente fase en la personalización HER-2

El HER-2/neu sérico es un oncógeno identificado en pacientes con cáncer de mama

Por Walter P. Carney

El HER-2/neu sérico es la siguiente fase en la personalización del HER-2, un tipo de cáncer de mama que representa un cuarto del 1,3 millones de nuevos casos anuales de cáncer de mama a escala mundial.¹ Estos cánceres de mama expresan positivamente un oncógeno denominado Her-2/neu (c-erbB-2).

En el cáncer de mama positivo HER-2/neu, las células cancerosas tienen un nivel anómalo de genes HER-2/neu por célula lo que da lugar a niveles anormalmente altos del cáncer de HER-2/neu que provoca proteínas denominadas oncoproteínas. Esto ocasiona que las células cancerosas crezcan y se dividan más rápidamente en más células cancerosas. Se ha mostrado que la sobreexpresión del HER-2/neu es un indicador de mal pronóstico con pacientes que muestran una enfermedad agresiva, una supervivencia global reducida y una mayor probabilidad de recurrencia.^{2,3}

Diagnóstico y monitorización de HER-2

El diagnóstico de HER-2 con el uso de IHC o FISH para determinar el nivel de sobreexpresión o amplificación de HER-2 del paciente ha revolucionado la idea de la medicina personalizada. La terapia dirigida incrementa las tasas de respuesta al cualificar un grupo específico de pacientes basándose en una prueba diagnóstica. En la actualidad, las pacientes HER-2 positivas tienen dos elecciones de terapias dirigidas HER-2 aprobadas por la FDA: Herceptin (Genentech) y Tykerb (GlaxoSmithKline). La prueba tradicional de HER-2/neu se ha limitado generalmente a tejido del cáncer de mama primario y no proporciona infor-

mación relativa al estado del HER-2/neu en el momento del cáncer de mama metastásico recidivante. Se utiliza como factor pronóstico de respuesta a la terapia pero no puede monitorizar las respuestas en tiempo real por las que pasarán las pacientes durante la evolución clínica de la enfermedad.

HER-2/neu sérico es la siguiente etapa en la historia de personalización de HER-2: la monitorización del tratamiento y respuesta de la terapia. Complementa la prueba de tejido proporcionando evaluación actual o en tiempo real del estado HER-2/neu del paciente con un procedimiento no invasivo que puede formar parte del análisis de sangre rutinario del paciente. Los médicos pueden usarlo para monitorizar los valores iniciales séricos de HER-2/neu y los cambios de nivel sérico de HER-2/neu a lo largo de la evolución de la enfermedad metastásica.

La monitorización de los niveles séricos de HER-2/neu produce información importante sobre la respuesta a la terapia, tal como la quimioterapia y terapias dirigidas al HER-2 y ayuda a los médicos a tomar decisiones más informadas cuando desarrollan y modifican las pautas de tratamiento del paciente.⁴⁻⁶ El HER-2/neu sérico se utiliza junto con otras herramientas clínicas para orientar las decisiones terapéuticas.

Referencias

- 1 Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society, Atlanta, Georgia; Pg 2.
- 2 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177-82.
- 3 Sahin AA. Biologic and clinical significance of HER-2/neu (c-erbB-2) in breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2000; 7(3):158-66.



“Mis primeras experiencias con la medición de HER-2/neu séricas para el cáncer de mama metastásico mostraron que después de administrar quimioterapia a las pacientes, si el tratamiento funcionaba, los niveles séricos se reducirían rápidamente en las primeras tres a cuatro semanas después del mismo. Confirmamos nuestras lecturas séricas con una exploración TC.”

Dr. Jean-Pierre Lotz, Oncólogo jefe,
Universidad Pierre et Marie Curies Hôpital
Tenon, París, Francia.

- 4 Schwartz MK, Smith C, Schwartz DC, Dnistrian A, Neiman I. Monitoring therapy by serum HER-2/neu. *Int J Biol Markers* 2000; 15(4):324-9.
- 5 Esteve FJ, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1800-8.
- 6 Lipton A, et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(6):1467-72.

Sistema de coagulación BCS[®] XP es sinónimo de resultados estandarizados, a la vez que satisface las necesidades individuales



Los hospitales de la Universidad de Virginia Occidental evaluaron la necesidad de incorporar nuevos sistemas de coagulación con el objetivo de estandarizar los resultados de las pruebas en toda el área sanitaria, y a la vez que se mantuviera el alto nivel de conocimiento y experiencia en hemostasia.

Por Patricia A. Miller-Canfield

Los Hospitales de la Universidad de Virginia Occidental (WVUH) constituyen un área sanitaria que comprende 5 instituciones en diversas regiones. La mayor institución del área sanitaria esta comprendida por dos grandes hospitales, el hospital Hospital Ruby Memorial y Chestnut Ridge, un centro sanitario y un hospital psiquiátrico adyacente. Los dos hospitales tienen aproximadamente 522 camas, junto con un hospital pediátrico.

Juntos realizan aproximadamente dos millones de análisis al año. Las restantes instituciones incluyen un gran hospital regional/comarcal, un hospital urbano, un hospital de cuidados intensivos, una instalación de asistencia ampliada, y numerosas clínicas rurales y consultas médicas. Basándose en los diversos tamaños de estas instituciones, el volumen de análisis del laboratorio asciende a 1,5 millones de análisis anuales y como mínimo 200.000 pruebas al año.

WVUH sirven como laboratorios de referencia para la mayor parte de Virginia Occidental, excluyendo las áreas de Charleston y Huntington. Los pacientes de todas las partes de Virginia Occidental son remitidos a WVUH para traumatología, trasplantes, oncología, neurocirugía, obstetricia de alto riesgo y otras numerosas especialidades. Un departamento de hematología progresista con varios médicos residentes que atienden tanto la clínica de hemofilia como de trombofilia, demandando pruebas especiales para estos trastornos. Como resultado de ello, nuestro laboratorio WVUH se enfrenta al reto de mantener el alto grado de experiencia en hemostasia y la más avanzada tecnología para proporcionar un alto nivel de asistencia.

Recientemente evaluamos la necesidad de instalar nuevos instrumentos de coagulación en los hospitales, con el objetivo de estandarizar los resultados de los análisis en todo el área sanitaria, y a la vez que satisfacer las necesidades individuales de cada centro. Antes de elegir un proveedor, el departamento de compras, los directores administrativos y el director médico celebraron varias reuniones para estar seguros de que se trataban las necesidades y deseos de todos los hospitales. Esto incluía un amplio porfolio de equipos de última generación con varias capacidades. El equipo debía ser fiable y el servicio técnico, en caso de necesidad, debería ser rápido y eficiente. En nuestras instalaciones, teníamos un sistema BCS® de gran



volumen, y los hospitales pequeños disponían de otros sistemas distintos de otros proveedores. En ese momento, Dade Behring (ahora una compañía de Siemens) había programado lanzar un nuevo analizador de gran volumen que hasta ese momento no se había utilizado nunca en los Estados Unidos. Este sistema mejora la actual tecnología BCS® y se conoce como el Analizador de coagulación BCS® XP.

La elección correcta: Siemens Healthcare Diagnostics

Después de sólo unos meses de investigación, elegimos Siemens, basándonos en la fiabilidad del equipo, la rapidez de servicio prestada para atender nuestras necesidades y la continua dedicación para implementar las mejoras. La empresa ofrece un amplio porfolio de equipos de coagulación, desde instrumentos de gran volumen a analizadores de volumen medio a bajo. Decidimos que el Hospital Ruby Memorial, nuestro mayor centro, adquiriría dos de los nuevos analizadores

BCS® XP para utilizarlos en los análisis de coagulación clínica. Durante la transición al nuevo equipo, mantuvimos un sistema BCS® como copia de seguridad, ya que los nuevos analizadores a veces requieren ajustes mínimos y la interrupción de los análisis no era una opción. En octubre de 2006, el Hospital Ruby Memorial recibió dos nuevos analizadores BCS® XP.

Era muy emocionante para nosotros. Estos dos nuevos analizadores serían los primeros colocados en un entorno clínico norteamericano. Después de más de 10 años de servicio de excelente calidad y experiencia con la tecnología BCS®, aún era difícil aprobar un cambio en nuestra institución, aunque nuestro sistema necesitaba una actualización y homogeneidad. Tanto el hospital Jefferson Memorial como el City Hospital adquirieron los instrumentos de bajo y medio volumen Sysmex® CA-1500 y el CA-560 mientras que el United Hospital Center recibió la tecnología BCS®. Al instalar los distintos instrumentos en nuestros hospitales, pudimos estandarizar los resultados de

los pacientes en nuestro sistema, utilizando un rango normal y terapéutico en todo nuestro sistema WVUH. También consolidamos nuestras pruebas de rutina y coagulación especial en un único instrumento y mejorando el tiempo de respuesta de nuestros resultados.

Implementamos y validamos los sistemas Sysmex® y BCS® en nuestros tres pequeños hospitales sin incidentes en las semanas siguientes. La implementación de los analizadores BCS® XP requerían estudios comparativos y las validaciones habituales a la vez que se presentaba la nueva tecnología. Los analizadores BCS® XP son capaces de realizar ensayos coagulativos, cromogénicos e inmunológicos en un solo sistema, a la vez que se mantiene la eficiencia y una excelente velocidad.

Las nuevas características del analizador incluyen mayor capacidad de reactivos refrigerados, mayor flexibilidad de los rack de reactivos incluyendo una posición con capacidad de agitación del reactivo, estas características creemos que marcarán una diferencia importante en la realización de pruebas especiales de coagulación. Las nuevas opciones de software del

BCS® XP ofrecen ventajas en cuanto a la gestión de usuarios del sistema, trazabilidad de datos y mejora la seguridad en relación con las copias de seguridad del sistema. El sistema BCS XP trabaja en entorno Windows a diferencia del sistema BCS® que trabaja en un entorno Macintosh, lo que si se ha conservado es la misma estructura e interface que en el BCS, lo cual ha sido un motivo de satisfacción para nuestros técnicos. Esta particular característica era apoyada por nuestros técnicos ya que casi todos estaban familiarizados con el entorno Windows.

Sistemas de coagulación BCS® XP: Un éxito desde el principio

Como resultado de las nuevas características en el BCS® XP y gracias al fantástico especialista de aplicaciones, nuestro proyecto de implementación fue muy suave. Actualmente tenemos dos analizadores BCS® XP, totalmente operativos, que realizan análisis paciente/cliente 24 horas al día, 7 días a la semana. Nuestros analizadores BCS® XP son caballos de batalla

capaces de procesar todos los análisis de rutina, factores y otras pruebas especiales de coagulación. Utilizamos exclusivamente reactivos de Siemens con los que estamos totalmente satisfechos.

La capacidad de Siemens para producir lotes de reactivos de gran tamaño, y la posibilidad de reserva del lote de reactivo, nos proporciona un valor añadido a nuestro laboratorio, minimizando el número de calibraciones y comparaciones. Especialmente, para el reactivo Dade® Innovin® PT y el reactivo Dade® Actin® FSL APTT, manteniendo el mismo lote durante un periodo aproximado de 12 meses. También tenemos la flexibilidad de reservar reactivos para las técnicas especiales.

Todos los analizadores están conectados con el LISs; en nuestro caso en el Hospital Ruby Memorial es Mysis (Sunquest).

Siempre que descubrimos un "problema técnico" en el sistema, creo que en total sólo tres, el servicio técnico diagnostica rápidamente y con eficiencia los problemas, ya sean relacionados con LIS o con el instrumento y colaboran con nosotros para solucionarlos. Nuestros estudios de comparación y validación han sido impresionantes con excelentes correlaciones.

¡No hemos tenido ninguna sorpresa desagradable, sólo agradable!

La elección de los equipos de coagulación de Siemens ha sido muy acertada para nuestro sistema. Hemos formado una relación y una asociación que incluye instrumentos y reactivos de alta calidad, un servicio rápido y fiable y un soporte técnico especializado para el cliente.

Para nosotros es importante que nuestro personal se mantenga al corriente de los cambios en el campo de coagulación y estamos complacidos con la continua educación ofrecida a nuestros técnicos.

Como patólogo, todos estos componentes son esenciales para mí, de este modo podemos continuar proporcionando una asistencia de máxima calidad al paciente, y Siemens Healthcare Diagnostics nos ha ayudado a conseguirlo.

Prueba / Reactivo	Número de muestra (n)	Coefficiente de correlación (r)	Pendiente	Corte
Dade® Innovin® PT	85	0,9991	1,029	-0,63
INR	85	0,9987	1,020	-0,04
Actin® FSL APTT®	81	0,9969	0,941	1,50
Fibrinógeno	86	0,9914	1,063	14,60
Innovance D Dímero	85	0,9956	0,851	-0,08
Tiempo trombina	95	0,9967	0,998	-1,15
Antitrombina III	58	0,9468	0,931	6,20
Actividad FvW	28	0,9850	1,000	-1,60
LA 1 Scening	32	0,9412	1,146	-4,89
LA 2 Confirmatorio	33	0,9918	1,065	-2,13
Razón LA1/LA2	26	0,9454	1,150	-0,16
Factor VIII	45	0,9544	1,100	-8,09
Factor IX	9	0,9760	0,951	4,94
Factor XI	9	0,9968	0,998	1,36
Factor XII	10	0,9860	0,987	-0,15
Factor V	26	0,9732	0,902	5,44
Factor VII	14	0,9931	0,892	1,97
Factor X	14	0,9970	0,989	0,78

1 Resumen de los estudios de comparación de métodos en el sistema BCS XP y BCS

Primer informe de la UE de ECDC sobre la epidemiología de las enfermedades infecciosas

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) ha publicado el primer informe sobre el estado de las enfermedades infecciosas en la UE.

El estudio analiza los datos de 10 años sobre las enfermedades infecciosas informadas a distintas redes de vigilancia en la UE, a la Oficina de Estadística de la Comunidad Europea (Eurostat) y directamente al ECDC. Cubre las 49 enfermedades infecciosas más importantes y estudia los 25 países que eran miembros de la UE y los tres países de la EEA-EFTA (Islandia, Lichtenstein y Noruega) en 2005.

Según el informe, la incidencia de la mayoría de las enfermedades estudiadas parecía haber caído o permanecido estable en la última década. Los sistemas de Salud Pública en la UE son en general buenos para luchar contra las enfermedades infecciosas. Las áreas claves de interés resaltadas en el informe ECDC son:

- Tasas crecientes de infecciones asociadas con la asistencia sanitaria, especialmente aquellas producidas por bacterias resistentes a los antibióticos
- La amenaza continuada de la tuberculosis en Europa
- La amenaza que supone la gripe y las infecciones neumocócicas
- Tasas crecientes de la infección VIH

Microorganismos resistentes a los fármacos en los hospitales y clínicas

Se destacan las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, especialmente aquellas causadas por microorganismos resistentes a los fármacos, como el mayor reto al que se enfrenta la UE. Cada año, alrededor de tres millones de personas en la Unión Europea se ven afectadas por una infección asociada con la práctica sanitaria, de las cuales aproximadamente 50.000

mueren. La Comisión Europea está trabajando en un documento normativo sobre las infecciones nosocomiales, basándose en los resultados de la consulta pública EDMA realizada en el 2006. Los datos y análisis del ECDC se han entregado a la Comisión para ayudarles a desarrollar una estrategia adecuada.

VIH/SIDA y tuberculosis

Se cree que unas 700.000 personas de la UE están infectadas con el VIH. El ECDC calcula que alrededor del 30% de estas personas no son conscientes de que están infectadas. Mientras la incidencia de TB es baja en la UE por los estándares internacionales, las tasas de infección se han incrementado entre determinados grupos vulnerables. Estos incluyen personas infectadas con VIH/SIDA y personas de origen extranjero. Además, algunos países de la UE están informando de una alta tasa de casos de TB resistente a los fármacos. En el estado Báltico el 18% de los casos de TB son por cepas resistentes a los fármacos (en comparación con el 0 a 6% en otros estados miembros). En marzo de este año, Markos Kyprianou, Comisario Europeo de Salud, pidió al ECDC que trazara un plan de acción contra la TB en la UE. Los representantes de ECDC están ahora trabajando en ello y el Centro sacará su plan de acción más adelante.

Nivel de vigilancia de las enfermedades en la UE

La recogida de datos sobre las enfermedades infecciosas se ha ido realizando durante décadas, incluso siglos, en la mayoría



de los países europeos. Sin embargo, la implicación de la UE en este área es reciente. ECDC está trabajando ahora con la Comisión Europea y los Estados miembros para desarrollar aún más la recogida de datos y mejorar la posibilidad de comparación de los datos. La posibilidad de comparación de los datos es uno de los puntos claves que se necesita mejorar. En la actualidad, las diferencias entre los Estados miembros, en el número de casos de los que se está informando probablemente sean mayormente debidas a las diferencias en sus sistemas de informe que a la prevalencia real de la enfermedad.

Experiencia del ECDC

El Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC) es una agencia de la UE encargada de identificar, evaluar y comunicar las amenazas para la salud representadas por las enfermedades infecciosas. Apoya el trabajo de las autoridades de salud pública en la UE y estados miembros EEA/EFTA.

Perspectivas – Impresión

© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics. Todos los derechos reservados

Editorial

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
1717 Deerfield Road
Deerfield, IL 60015-3900
USA

Director de proyecto

Amos Czarny
amos.czarny@siemens.com

Equipo editorial

Gary Allen
Amos Czarny
Lauren Foohey
Marie Hebron
Eric Hubbard
Christine Larriva
Alessandro Ortisi
Sue Read
Jay Snyder
Carola Wagner

Contacto

Se agradecen las cartas
y se deben dirigir a:
Angel Ramirez Chumillas
Siemens Healthcare Diagnostics
C/ Quatre Camins, 17-23
08022 Barcelona
Tel. +34 93 253 6936
Fax +34 93 253 6923
angel.ramirezchumillas@siemens.com

Esta publicación está prevista para
su uso fuera de los EE.UU.

Autores de este número

Página 6:
Dr. Robert H. Christenson, DABCC, FACB, profesor
de patología, profesor de tecnología médica e
investigación, y Director de los laboratorios de
rápida respuesta en la Universidad de la facultad
de Maryland, Baltimore, Maryland, EE.UU.

Página 14:
Dr. William Rosenberg, profesor de hepatología,
El Grupo Hígado, Universidad de Southampton,
Southampton, UK, y Dra. Julie Parkes, Ciencias
de Salud Pública y Estadísticas Médicas,
Universidad de Southampton, Southampton, UK.

Página 20:
Dra. Carola Wagner, Dagmar Ruth, Mary Coakley.
Dade Behring Marburg GmbH, Una empresa de
Siemens, Marburg, Alemania

Página 28:
Dr. Carola Wagner, Dagmar Ruth, Mary Coakley.
Dade Behring Marburg GmbH,
A Siemens Company, Marburg, Alemania

Página 28:
Katherine Sei, Harjot, Bains, Marc Bacsafra,
Linda van Pelt y Barbara Zimmer.
Siemens Healthcare Diagnostics,
West Sacramento, California, EE.UU.

Página 32:
Katherine Sei, Marc Bacsafra, Harjot Bains,
Linda Mann, Rob Williams y Barbara Zimmer.
Siemens Healthcare Diagnostics,
West Sacramento, California, EE.UU.

Página 34:
Maria Shipkova, Instituto central para bioquímica
clínica y diagnóstico de laboratorio,
Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Alemania

Página 37:
Dr. Walter P. Carney, Jefe, Oncología
Siemens Healthcare Diagnostics, Cambridge
Massachusetts, EE.UU.

Página 38:
Patricia A. Miller-Canfield, MD. Directora
Laboratorio Médico, Hospitales Universidad
Virginia Occidental, Morgantown,
Virginia Occidental, EE.UU.

Servicio de diseño gráfico y editorial
Envision Design & Communication Systems
61440 Oberursel (Taunus), Alemania

Impresores
Druckerei Kempkes,
35075 Gladenbach, Alemania
Impreso en Alemania

Perspectivas también está disponible en
Internet: www.siemens.com/diagnostics

Perspectivas se envía gratuitamente a los clientes de Siemens Healthcare Diagnostics, médicos especializados y laboratorios de toda Europa. Incluye informes en castellano sobre diagnóstico de laboratorio, métodos terapéuticos y su aplicación, así como resultados y experiencia obtenida con las soluciones de sistemas y ensayos correspondientes. Presenta de caso a caso los principios y procedimientos y discute su potencial clínico. Las declaraciones y opiniones de los autores en las contribuciones individuales no reflejan necesariamente la opinión de la editorial. La información presentada en estos artículos y los informes de casos son ilustrativos solamente y no se pretende que el lector confíe en ellos como instrucción para la práctica de la medicina. A cualquier profesional sanitario que lea esta información se le recuerda que debe usar su propio aprendizaje, formación y experiencia al tratar con sus pacientes individuales. Este material no es sustitutivo de dicho deber y Siemens Healthcare Diagnostics no pretende que se utilice para cualquier fin a ese respecto. Los fármacos y dosis mencionados en su interior son coherentes con el etiquetado aprobado para usos y/o indicaciones del fármaco. El médico clínico asume la exclusiva responsabilidad para el diagnóstico y tratamiento de pacientes, incluidos fármacos y

dosis prescritas en relación con dicho uso. Las instrucciones operativas deben ser cumplidas estrictamente cuando se opere cualquier sistema Siemens. Las fuentes de los datos técnicos son las hojas de datos correspondientes. Los resultados pueden variar. Se permite la reproducción parcial en forma impresa de contribuciones individuales siempre que se mencionen los datos bibliográficos habituales, tal como nombre del autor y título de la contribución, así como año, número de edición y páginas de Perspectivas, pero los editores y autores solicitan que se les envíen dos copias. Se requiere el consentimiento por escrito de los autores y editores para la reimpresión completa de un artículo. Agradecemos sus preguntas y comentarios sobre el contenido de la editorial de Perspectivas. Los manuscritos, así como las sugerencias, propuestas e información son siempre aceptados; estudiados exhaustivamente y enviados al consejo editorial para su atención. Perspective no se responsabiliza de pérdidas, daños o cualquier otra lesión a manuscritos u otros materiales. Nos reservamos el derecho de editar por motivos de aclaración, precisión y espacio. Incluya su nombre, dirección y número de teléfono y envíelo a la dirección de contacto antes mencionada.

Ferias comerciales y Congresos

Octubre

ERS, European Respiratory Society Annual Congress

4–8 de octubre 2008
Berlín, Alemania

HIDA, Health Industry Distributors Association

2008 MedSurg Conference & Expo
16–18 de octubre 2008
Chicago, Illinois, EE.UU.

50 Reunión Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

23–25 de octubre 2008
Murcia, España

IFAS

30th Medical and Hospital Equipment Exhibition

28–31 de octubre 2008
Zurich, Suiza

AMP, Association for Molecular Pathology

2008 Annual Meeting & Exhibits
30 de octubre – 2 de noviembre 2008
Grapevine, Texas, EE.UU.

CMTC, Colegio de Tecnólogos Médicos Trigésima Sexta Asamblea y Convención Anual

30 de octubre – 2 de noviembre 2008
Fajardo, Puerto Rico

Noviembre

SEAIC

XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

5–8 de noviembre 2008
Bilbao, España

JIB

53ème edition des Journées Internationales de Biologie Salon et Conférences scientifiques

5–7 de noviembre 2008
París, Francia

3rd Slovenian Congress of Clinical Chemistry

13–15 de noviembre 2008
Lubiana, Slovenia

MEDICA

40th World Forum for Medicine International Trade Fair & Congress

19–22 de noviembre 2008
Düsseldorf, Alemania

XXème Colloque de Virologie de Versailles

25 de noviembre 2008
Versalles, Francia

Diciembre

13th Scientific Meeting of the European Society of Chemotherapy/ Infectious Diseases

3–7 de diciembre 2008
Viena, Austria

RICAI

28ème Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse

4–5 de diciembre 2008
París, Francia

AARC, American Association of Respiratory Care

54th International Respiratory Congress

13–16 de diciembre 2008
Anaheim, California, EE.UU.

Información adicional

Para más información sobre asistencia a eventos Siemens Healthcare Diagnostics, visite nuestra web, www.siemens.com/diagnostics o contacte a nuestros representante local.

www.siemens.com/diagnostics

© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics
N° bibliográfico 131809 SPA10/08
N° pedido A91DX-0701061-M1-7800
Impreso en Alemania

Siemens Healthcare Diagnostics, la compañía líder en el diagnóstico clínico está comprometida a brindar al personal clínico la información vital necesaria para el diagnóstico, tratamiento y monitorización precisa de sus pacientes. Nuestra amplia cartera de sistemas orientados al rendimiento, menús extensos y las soluciones de tecnología informática, junto con un servicio altamente especializado está diseñada para racionalizar el flujo de trabajo, aumentar la eficiencia operacional y apoyar las mejoras en el cuidado de los pacientes.

Debido a determinadas limitaciones regionales de los derechos de ventas y disponibilidad del servicio, no podemos garantizar que todos los productos incluidos en este folleto estén disponibles a través de la organización de ventas de Siemens en todo el mundo. La disponibilidad y presentación pueden variar según el país y está sujeto a cambios sin previo aviso. Es posible que algunas o todas las características y productos de este documento no estén disponibles en Estados Unidos.

La información de este documento contiene descripciones técnicas generales de especificaciones y opciones, así como características estándar y opcionales que pueden no estar presentes en todos los casos. Siemens se reserva el derecho a modificar el diseño, presentación, especificaciones y opciones descritas en este documento sin previo aviso.

Póngase en contacto con su representante de ventas local de Siemens para obtener la información más actualizada. Nota: cualquier dato técnico incluido en este documento puede variar dentro de las tolerancias definidas. Las imágenes originales siempre pierden una cierta cantidad de detalle cuando se reproducen.

Todas las marcas asociadas son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics. Todas las demás marcas comerciales son propiedad de sus propietarios respectivos.

Siemens Healthcare Diagnostics, S.L.
C/ Quatre Camins, 17-23
08022 Barcelona
España

Oficinas centrales
Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
1717 Deerfield Road
Deerfield, IL 60015-3900
EE.UU.