



## Artículos de Investigación

- Litio: determinación y tratamiento del trastorno bipolar
- Técnica Molecular para el diagnóstico del factor V Leiden.

Pág. 1

Pág. 3

## El Laboratorio Práctico

- Proteína C Reactiva (PCR): utilidades clínicas

Pág. 4

## Artículo de Revisión

- Vacunación: la importancia de una adecuada inmunización

Pág. 7

## Novedades

- Alerta hantavirus
- Semana mundial de la inmunización

Pág. 8

## Artículo de Investigación

# Litio: determinación y tratamiento del trastorno bipolar



Artículo on-line

Mauricio Farias

mauricio.farias@wiener-lab.com

Centro de Investigación y Biotecnología – Wiener Laboratorios SAIC, Rosario – Argentina

El litio es un elemento metálico que se descubrió en 1818, como fue encontrado en un mineral, se lo llamó "litio" palabra que deriva del griego "*lithos*" = piedra. Se identifica con el símbolo Li en la tabla periódica en la posición número 3 con una masa atómica de 6.94. Es utilizado en la industria típicamente en forma de aleaciones y compuestos ya que es extremadamente reactivo.

### Uso médico del litio

Es muy utilizado en el mundo de la psiquiatría como agente terapéutico principalmente para tratar:

- Trastorno bipolar (depresión maníaca)
- Como agente estabilizador del humor
- Esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer

En 1970 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de episodios maníacos agudos y en 1974 para terapia de mantenimiento para pacientes con estos síntomas. Desde ese momento y hasta la actualidad el litio es la primera elección para el tratamiento del trastorno bipolar. Este tratamiento tiene un éxito de mejora de los síntomas maníacos y depresivos en hasta 70-80% de los pacientes tratados.

### Trastorno bipolar

El trastorno bipolar se denominaba anteriormente trastorno depresivo maníaco o

depresión maníaca. Es una enfermedad mental grave, que puede conducir a conductas de riesgo e incluso tendencias suicidas si no se trata. Se caracteriza por los extremos cambios en el estado de ánimo (polos) desde la manía hasta la depresión, entre estos cambios de humor se pueden experimentar estados de ánimo normales. Si bien la causa exacta de este trastorno no es totalmente conocida, probablemente factores genéticos, neuroquímicos y ambientales interactúan en muchos niveles para jugar un papel tanto en el inicio como en la progresión de este desorden.

### Bioquímica del trastorno bipolar

Desde el punto de vista bioquímico, los trastornos bipolares se deben a un desequilibrio adrenérgico-colinérgico con disfunción del hemisferio no dominante y elevación de los niveles de noradrenalina a nivel sináptico. Se encuentra relacionando a las altas y bajas concentraciones de neurotransmisores como las monoaminas (noradrenalina, serotonina y dopamina) y la acetilcolina. Además, se han encontrado concentraciones aumentadas de la subunidad estimuladora (Gas) de la proteína G en el cerebro de estos pacientes específicamente en la corteza frontal, temporal y occipital. También hay una presencia y actividad mayor de esta pro-

teína en sus leucocitos mononucleares.

### Mecanismo de acción del litio

Descubrir el misterio de cómo funciona el litio es uno de los mayores desafíos que enfrenta la psiquiatría actual. En el último par de décadas, ha habido avances significativos, principalmente en neuroimágenes, que han permitido integrar los hallazgos neuroanatómicos con el mecanismo de acción potencial del litio.

El mecanismo de acción de este elemento involucra múltiples niveles de acción: desde efectos neuroprotectores macroscópicos, hasta cambios en la señalización intracelular.

**Estructura cerebral:** Se ha demostrado que el litio tiene efectos neuroprotectores y neuroproliferativos en distintas regiones cerebrales, que se evidencia por la preservación de la sustancia gris. El mecanismo de dichos efectos es desconocido y las implicancias clínicas aún no están del todo claras.

**Modulación de neurotransmisores:** Inhibe neurotransmisores excitatorios tales como dopamina y glutamato y promueve la neurotransmisión mediada por GABA.

**Cambios intracelulares:** Modula los sis-

# Artículo de Investigación

## Litio: determinación y tratamiento del trastorno bipolar

temas de señalización celular. Estos sistemas incluyen adenilato ciclase y el AMP cíclico, IMPasa, IPPasa, la proteína quinasa C, GSK-3, BDNF y Bcl – 2.

### Farmacocinética

Es administrado por vía oral en comprimidos de carbonato de litio, que es su forma farmacéutica más utilizada. Se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal alcanzando los valores pico en suero a las 2-4 hs posteriores a su administración. Su vida media sérica es de 48 a 72 hs. Se excreta por orina (paralelamente al sodio). Su rango terapéutico es muy estrecho oscila entre 0.6 – 1.2 mmol/L.

### Efectos adversos e intoxicación

Durante el tratamiento pueden darse algunos efectos secundarios al tratamiento como ser: náuseas, diarreas, boca seca, sabor metálico, somnolencia, temblor leve, debilidad muscular. Estos síntomas generalmente se asientan a medida que el cuerpo del paciente se adapta a la medicación. Sin embargo, cuando existen cantidades excesivas de litio en sangre, puede ser peligrosamente tóxico. Este exceso puede retardar o detener la respiración, causar convulsiones, coma e incluso la muerte. También puede causar daños neurológicos que pueden llegar a ser irreversibles. Para evitar la toxicidad por litio, los pacientes deben tener sus niveles en sangre monitoreados regularmente para asegurar que permanecen dentro de un rango terapéutico aceptable. Los niveles de litio en sangre deben ser controlados con mayor frecuencia durante las primeras etapas del tratamiento. Como el tratamiento estabiliza al paciente, el monitoreo puede ocurrir cada dos o tres meses.

### Determinación de los niveles de litio en sangre

El monitoreo regular del estado clínico del paciente y de los niveles séricos de litio, se requieren para:

- 1) Identificar y / o prevenir toxicidad potencial asociado con altos niveles.
- 2) Asegurar la eficacia y efectividad continua.
- 3) Controlar la adherencia del paciente al régimen prescripto.

La determinación de litio se puede ordenar con frecuencia (cada pocos días) cuando un paciente comienza a tomar la medicación o si un paciente está volviendo a su uso después de una ausencia para ayudar a ajustar la dosis al nivel sanguíneo deseado. También cuando un

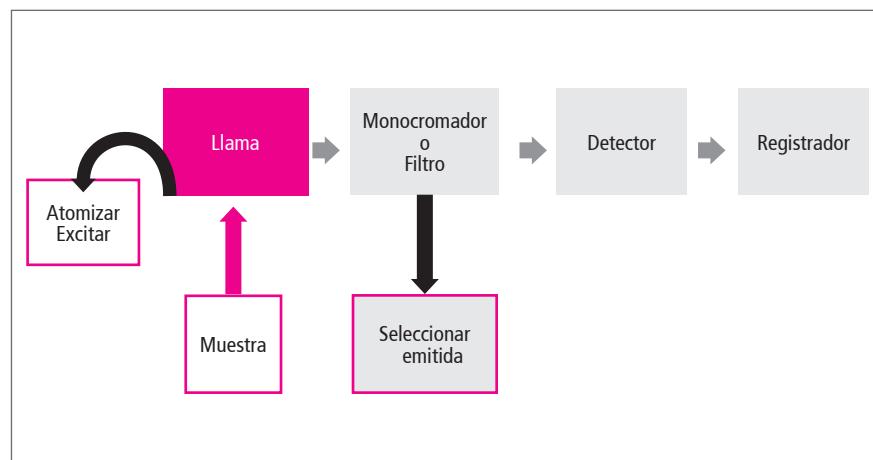


Figura 1: Método de espectrometría de emisión atómica de llama (FAES)

paciente experimenta un nivel molesto de efectos secundarios y / o muestra síntomas que el médico sospecha que pueden ser debido a la toxicidad. Los pacientes deben hablar con su médico sobre el momento de la recolección de la muestra. La medición de los niveles de litio en sangre se realiza generalmente 12-18 horas después de la última dosis.

### Métodos de medición

Los métodos utilizados para la prueba de litio en los laboratorios clínicos están en continua evolución. Antes de 1987, el litio se medía por espectrometría de emisión atómica de llama (FAES) en aproximadamente el 90% de los laboratorios y por espectrometría de absorción atómica de llama (FAAS) en el resto. En 1987, se introdujeron los analizadores de litio basados en la técnica Ión- selectivo (ISE) de 1° generación , y en 2 años, (en 1989), la prueba de Litio por ISE alcanzó aproximadamente el 20% del total de las pruebas clínicas debido a sus ventajas de costos y facilidad de uso en comparación con el método FAES. En 2001 se desarrolló un ensayo colorimétrico utilizando una reacción entre el litio y un compuesto porfirínico. Este ensayo se hizo popular de inmediato en laboratorios clínicos ya que puede ser utilizado en analizadores de química en general.

Luego se introdujo una nueva prueba, enzimática, colorimétricamente estable y líquida. Este test utiliza una enzima recombinante que es altamente sensible al efecto inhibitorio del litio.

### Método de espectrometría de emisión atómica de llama (FAES)

Utiliza la medición cuantitativa de emisión óptica de los átomos excitados para determinar la concentración de analito. Los átomos del analito en solución son aspirados en la región de excitación donde se vaporizan y atomizan por una llama como se muestra en la Figura 1. Este método no es automatizado, a menudo requiere muestras preparadas y es un método costoso.

### Método de electrodo ion selectivo (ISE) para litio

Si bien las primeras determinaciones por técnicas ISE fueron propensas a interferencias causadas por el sodio y otros analitos presentes en la muestra, los analizadores ISE de estos tiempos son capaces de realizar medidas de litio exactas y precisas. Son menos costosos y más fáciles de operar que el fotómetro de llama.

### Método colorimétrico con un compuesto de porfirina

El litio presente en la muestra reacciona con un compuesto de porfirina sustitui-

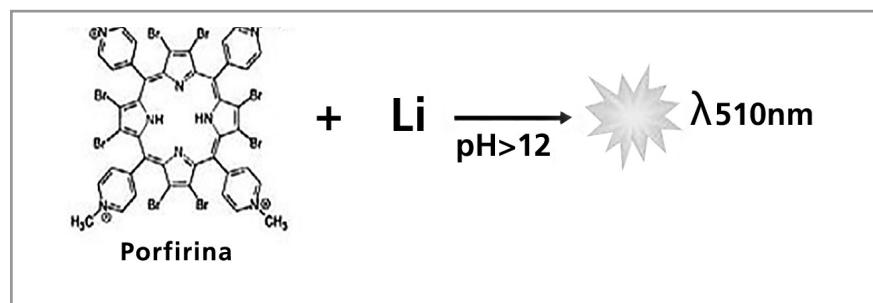


Figura 2: Método colorimétrico con un compuesto de porfirina

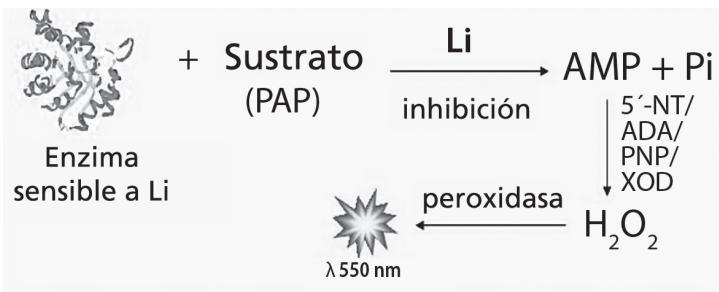


Figura 3: Método enzimático

da en un pH alcalino, produciendo un cambio en la absorbancia directamente proporcional a la concentración de litio en la muestra (Figura 2). Este método es totalmente automatizado y puede ser utilizado en la mayoría de los analizadores

de química clínica.

#### Método enzimático

Este ensayo está basado en una enzima sensible al litio cuya actividad es dependiente de la concentración de éste y tiene

actividad fosfatasa. Esta enzima convierte su sustrato Adenosin Bifosfato (PAP) a hipoxantina y a través de una reacción enzimática acoplada se genera peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el cual es cuantificado por una reacción de Trinder convencional. La concentración de litio en la muestra es inversamente proporcional a la actividad enzimática o a la cantidad de  $H_2O_2$  producido en la reacción.(Figura 3).

A pesar de las posibles dificultades con el tratamiento con litio, éste sigue siendo el estándar de oro para tratar el trastorno bipolar y para estabilizar el estado de ánimo en la mayoría de los pacientes mejorando en gran medida su calidad de vida.

## Artículo de Investigación

# Técnica Molecular para el diagnóstico del factor V Leiden

PhD Rosana C. Gariglio

rosana.gariglio@wiener-lab.com

Centro de Investigación y Biotecnología – Wiener Laboratorios SAIC, Rosario – Argentina



Artículo on-line

El trombo embolismo venoso puede presentarse por causa de factores hereditarios, adquiridos o mezcla de ambos. Dentro de los factores genéticos, se encuentran las mutaciones en genes que codifican para los anticoagulantes naturales: antitrombina, proteínas C y S y para los factores de la coagulación: fibrinógeno, protrombina y factor V.

Dentro de la cascada del proceso de coagulación sanguínea, el factor V es esencial para la eficiente generación de trombina, enzima basal de la coagulación (responsable de la transformación de fibrinógeno en fibrina). El factor V es un cofactor procoagulante. El factor V es activo como cofactor del complejo trombinasa. El factor X activado (FXa) requiere del Calcio y del factor V para convertir la protrombina en trombina en la superficie de la membrana celular. El factor V es degradado por la proteína C activada por proteólisis secuencial de tres sitios de su cadena pesada (arginina R506, R306 y R679).

Existe una mutación llamada factor V Leiden que provoca una ganancia de funcionalidad del factor V, ya que reduce el degradado por la proteína C. Esta mutación se presenta con una frecuencia del 3 al 5% en la población caucásica y se trata de una mutación simple del nucleótido

guanina (G) por adenina (A) en la posición 1691 (G1691A) del exón 10 del gen que codifica para dicha proteína, localizado en el primer cromosoma.

Además, se trata una mutación autosómica dominante produciendo casos heterocigotas y homocigotas (1 cada 5000 casos son homocigotas). Es importante poder diferenciar entre un paciente hetero de un homocigota para conocer el riesgo potencial de una trombosis venosa, considerablemente mayor en estos últimos. La literatura reporta que el riesgo de trombosis aumenta 5 veces en los individuos heterocigotas y de 30 a 140 veces en los homocigotas, respecto a los individuos que no presentan la mutación (*wild type*). El resultado es la sustitución del aminoácido arginina (R) por glutamina (Q) en la posición 506 de la proteína (R506Q), generando una resistencia a la proteína C activada, llevando así a un estado de hiper coagulabilidad o trombosis por excesiva formación de trombina. Dicho de otra forma, esta sustitución elimina uno de los tres sitios de clivaje de la proteína C activada en el factor V, lo que resulta en una inactivación más lenta del mismo, persistiendo más tiempo en circulación y conduciendo a la generación de mayor cantidad de trombina.

La prueba bioquímica para detectar la mutación de factor V de Leiden, se recomienda con fines diagnósticos a individuos que presuntamente, por su clínica y/o historia familiar, puedan padecer de Trombofilia. El screening prenatal no está indicado, debido a que las complicaciones durante el embarazo debidas a esta mutación, generalmente son maternas más que fetal.

Siendo la trombofilia más frecuente la causada por el factor V de Leiden. Su búsqueda siempre se incluye en el perfil diagnóstico de la trombofilia. Para lo mismo se realiza la prueba coagulométrica de APCR (Prueba de la resistencia a la Proteína C Activada) y en caso de dar alterada esta prueba, se solicita la evolución del FVL por ensayos genéticos.

A pesar de la gran disponibilidad de métodos comerciales para detectar mutaciones puntuales o polimorfismos simples (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*) como es el caso de esta patología, los laboratorios de referencia siguen confiando en técnicas laboriosas como son las basadas en PCR (*polymerase chain reaction*) seguida de RFLP (digestión por enzimas de restricción) y más aún en el método *Gold Standard* que es la secuenciación.

Los métodos moleculares son los de

# Artículo de Investigación

## Técnica Molecular para el diagnóstico del factor V Leiden

elección ya que no se ven afectados por embarazo, uso terapéutico de anticoagulantes, uso de anticonceptivos orales, etc. como si ocurre con las pruebas funcionales de coagulación para la detección de resistencia a la proteína C activada.

Hay varias metodologías moleculares publicadas y validadas para la detección de la mutación, entre las cuales se encuentran las que se mencionan a continuación, haciendo una breve reseña de las mismas:

- 1) PCR – RFLP: el amplicón resultante de la PCR se digiere con enzimas de restricción y los fragmentos generados se detectan por electroforesis.

- 2) PCR – ASO (*allele-specific oligonucleotide*): el amplicón resultante de la PCR es hibridado en fase sólida con sondas marcadas, tanto para la secuencia normal (*wild type*) como para la mutada.

- 3) PCR – ARMS (*amplification refractory mutation system*): uno de los cebadores de la PCR machea o no con la mutación. Si por ejemplo el cebador machea con la secuencia normal (*wild type*), la ausencia de amplificación indica que está presente la mutación y viceversa.

- 4) FRET (*fluorescence resonance energy transfer*): participan sondas específicas marcadas con un fluoróforo y enzimas de corte. Al hibridizar las sondas con las secuencias específicas, las enzimas cortan la sonda liberando la molécula quencher permitiendo así un aumento de fluorescencia.

- 5) PCR de punto final o *Real time PCR*: diferencian los alelos mutados del normal mediante la hibridización con secuencias específicas.

- 6) Análisis con curvas de melting usando sondas FRET: la precisión de este tipo de análisis permite alta resolución para diferenciar variantes en la secuencia "templa-

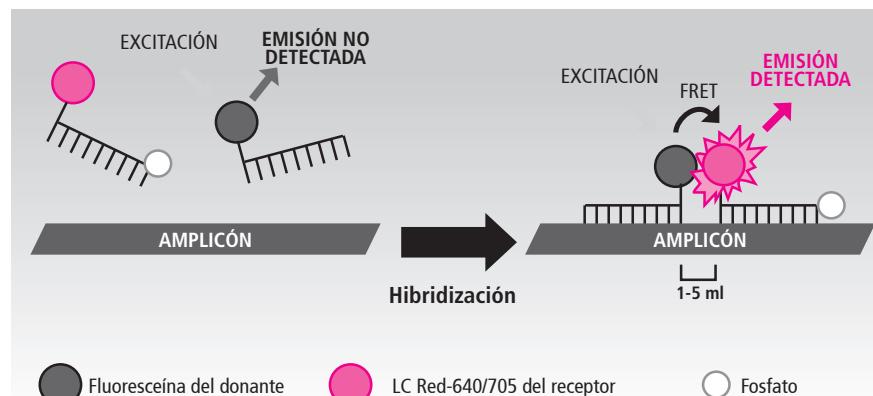


Figura 1: Fenómeno FRET

do", gracias a cambios en las temperaturas de *melting* (Tm).

Un formato utilizado muy comúnmente, incluye en la PCR los cebadores específicos y un par de sondas marcadas con fluoróforos (sondas FRET). La posición de las sondas se selecciona de modo tal que hibridizan adyacente una a otra en la secuencia templado, con una de las sondas posicionadas sobre el sitio de la mutación. Cuando ocurre la hibridización de ambas sondas y estas se encuentran en proximidad, la energía transmitida por excitación de uno de los fluoróforos (donante) es transferida al fluoróforo de la otra sonda (receptor), el cual entonces emite fluorescencia a una longitud de onda mayor (ver Figura 1).

La estabilidad de cada complejo sonda/templado tiene una Tm específica que depende de la secuencia, el largo de la misma y el contenido en G/C. Cuando está presente la mutación, la estabilidad térmica del dúplex sonda-templado se altera por la base despareada existente (*mismatch*) y esto se refleja en la curva de melting obteniéndose una Tm menor a la

de la secuencia *wild type*.

El análisis por curvas de melting tiene la habilidad de poder distinguir entre la mutación debida a factor V de Leiden y otras dos mutaciones puntuales silenciosas cercanas (G1689A y A1692C) que podrían generar resultados falsos positivos, pudiendo interpretarse como factor V de Leiden erróneamente. Estas variaciones puntuales en la secuencia, que no corresponden a factor V de Leiden, se pueden identificar por sus respectivas Tm, ligeramente diferentes a las Tm de la mutación de Leiden o de la secuencia *wild type*. Se recomienda de todas formas, que estas variantes sean confirmadas por secuenciación.

Es importante incluir controles genómicos o sintéticos en cualquiera de las metodologías mencionadas. Los mismos deben servir para validar el ensayo y a su vez permitir diferenciar la secuencia normal de la mutación hetero u homocigota.

Los laboratorios que hacen este tipo de estudios deben tener un riguroso control de calidad interno y una participación satisfactoria en programas externos acreditados de aseguramiento de la calidad.

## El laboratorio práctico



### Proteína C Reactiva (PCR): utilidades clínicas

Bioq. Ivan Ruiz - ivan.ruiz@wiener-lab.com  
Product Team – Wiener Laboratorios SAIC, Rosario – Argentina

Artículo on-line

#### Procesos inflamatorios o infecciosos

La atención puesta en este miembro de las pentraxinas se explica en parte por el hecho de que en la actualidad existen kits comerciales ampliamente difundidos,

fáciles de automatizar, los cuales permiten su determinación a un costo relativamente bajo y con excelente performance tanto a valores altos (útil en procesos inflamatorios, infecciosos) como a valores

bajos (enfermedades cardiovasculares). Debido a la velocidad y a la magnitud de su respuesta, la PCR es reconocida como uno de los marcadores más sensibles de fase aguda. Sus niveles no se ven afec-



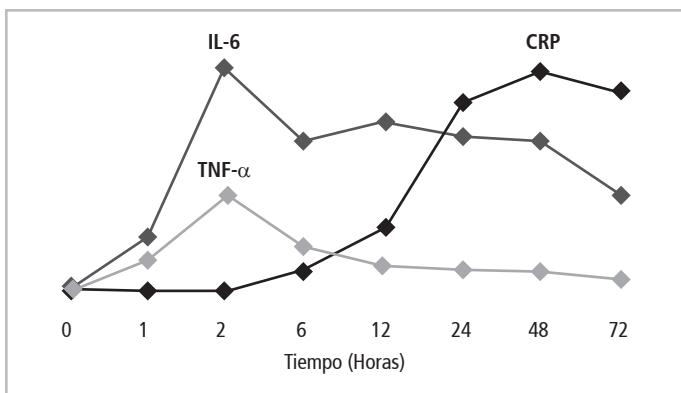


Gráfico 1: niveles plasmáticos de PCR

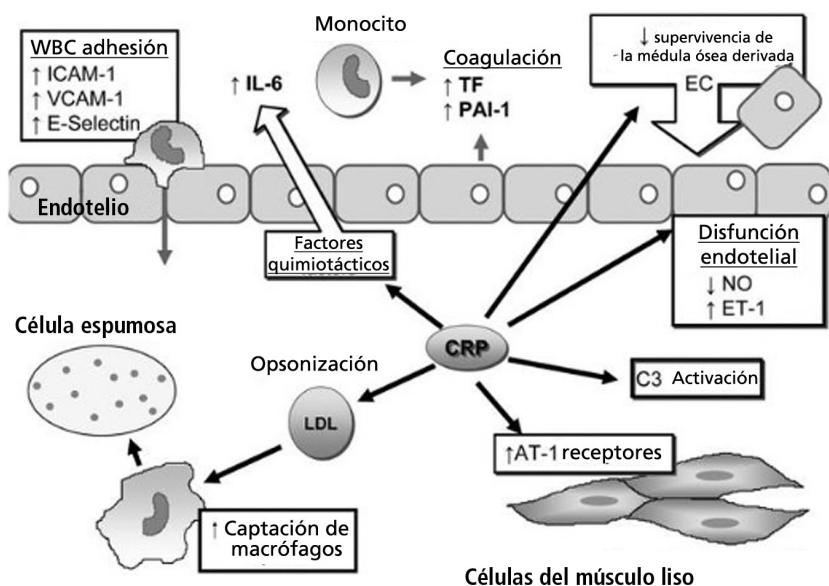


Imagen 1: Rol de CRP en la patogénesis de la aterosclerosis y la aterotrombosis

Abreviaturas: AT-1, Angiotensina-1; CRP, Proteína C Reactiva; EC, células endoteliales; ET-1, Endotelina-1; ICAM-1, Molécula de adhesión intercelular-1; IL, Interleucina; LDL, lipoproteína de baja densidad; NO, Oxido nítrico; PAI-1, Inhibidor del activador de plasminógeno-1; TF, Factor Tisular; VCAM-1, Molécula de adhesión a células vasculares-1; WBC: glóbulos blancos.

Métodos	Sensibilidad	Resultado	Utilidad
Aglutinación en placa	5 mg/L	Semi-cuantitativo	Procesos inflamatorios/Infecciosos
Inmunoabsorbente	1-2 mg/L	Cuantitativo	Procesos inflamatorios/Infecciosos
Inmunoabsorbente alta sensibilidad	0,15 mg/L	Cuantitativo	> 3 mg/L: Procesos inflamatorios/Infecciosos < 5 mg/L: ECV

Tabla 1: técnicas utilizadas para medir los niveles plasmáticos de PCR

tados por el ritmo circadiano, anemia, dieta, edad, sexo y raza. Sin embargo, en mujeres, los niveles de PCR tienden a ser más altos hacia el final del embarazo.

Después de un estímulo de fase aguda los niveles plasmáticos de PCR aumentan rápidamente como consecuencia de la síntesis hepática, regulada principalmente por IL-6, que a su vez es regulada por TNF- $\alpha$ . Dentro de las primeras 6 horas post estímulo, la concentración de PCR puede superar los 5 mg/L, y a las 48 horas alcanza niveles de hasta 350-400 mg/L, siendo el rango normal de 0-5 mg/L (Gráfico 1).

Las elevaciones discretas de PCR se observan en procesos inflamatorios leves o infecciones virales (10-40 mg/L). Las inflamaciones graves activas o infecciones bacterianas se asocian con niveles superiores de PCR (50-200 mg/L), mientras que los niveles muy elevados son propios de situaciones clínicas muy graves o quemaduras (200-250 mg/L).

Cuando la inflamación o el daño tisular se resuelve, cesa el estímulo y los niveles de PCR caen tan rápido como subieron, esto debido a que su vida media en plasma es de 19 horas, y el único factor que condiciona la concentración de PCR es su velocidad de producción. De esta manera, se transforma en un marcador útil para monitorear la actividad de dichos procesos.

### Enfermedades cardiovasculares (ECV)

#### Rol de la PCR en aterosclerosis

La posibilidad de que la PCR juegue un rol importante en la aterogénesis fue sugerido por primera vez en 1982 por el descubrimiento de su unión específica a LDL y VLDL y apoyado por su detección en placas ateroscleróticas.

Por otro lado, los mecanismos inflamatorios juegan un papel central en todas las fases de la aterosclerosis, desde reclutamiento de leucocitos circulantes hacia la pared arterial, hasta la ruptura de placas inestables, que en última instancia da lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El efecto pro-aterogénico de la PCR se puede explicar por lo siguiente (Imagen 1):

- Aumenta la captación de LDL por parte de los macrófagos, dando lugar a la formación de células espumosas. También se une a la fosfocolina de las LDL oxidadas.
- Inhibe la expresión endotelial de NO sintasa. El NO tiene efectos anti-aterogénicos importantes, incluyendo la dis-

# Laboratorio Práctico

## Proteína C Reactiva (PCR): utilidades clínicas

minución de la agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas, además de que es un potente vasodilatador.

- Activa la secreción de factor tisular por parte de los macrófagos, un poderoso procoagulante, que puede conducir a una coagulación intravascular diseminada y en última instancia a la trombosis.
- Regula positivamente la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales.
- Aumenta la expresión y la actividad de PAI-1, el cual regula la fibrinólisis por inhibición del activador de plasminógeno tisular. Aumento de PAI-1 implica menor actividad fibrinolítica.

### PCR como predictor de ECV

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes cardíacos y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen: cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, entre otras.

Las ECV representan la principal causa de mortalidad a nivel mundial, sumando 17.9 MM muertes por año, representando el 31 % de todas las muertes a nivel mundial. El 75% de dichas muertes se presentan en países con ingresos bajos y medios.

Las técnicas que históricamente se han utilizado para medir los niveles plasmáticos de PCR fueron desarrolladas para su uso en pacientes con alteraciones infecciosas e inflamatorias, y han tenido un límite de detección de 5 mg/L (Tabla 1).

Debido a que diversos estudios han reportado que variaciones en la concentración de la PCR incluso dentro del rango normal se pueden relacionar a eventos asociados con ECV, fue necesario desarrollar técnicas inmunoturbidimétricas de alta sensibilidad que permitan medir de forma precisa concentraciones de PCR en el intervalo de normalidad. Las técnicas de PCR de alta sensibilidad (CRP hs, por sus siglas en inglés) permiten mensurar concentraciones en niveles desde 0.15 mg/L. También existen kits de ELISA para PCR, pero estos en general son utilizados solo en investigación.

Se ha encontrado que individuos con un nivel de CRP hs basal en el cuartil más alto tienen 2 a 4 veces más riesgo de presentar en el futuro: infartos de miocardio, stroke isquémico, enfermedad vascular periférica o muerte cardíaca súbita, que aquellos individuos con un nivel de CRP

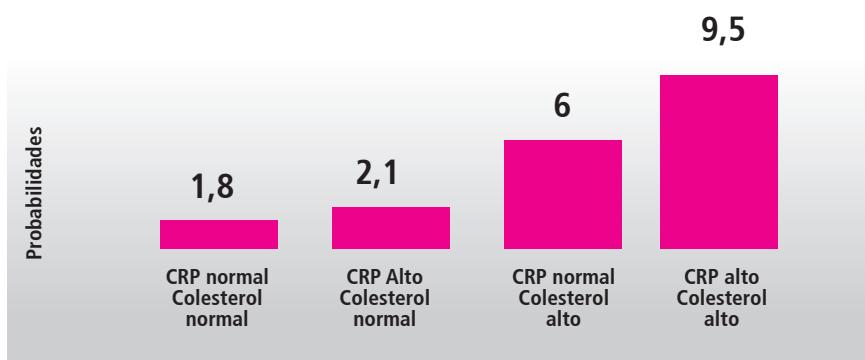


Gráfico 2: Uso combinado de CRP hs y de Colesterol como marcadores de riesgo de ECV en comparación con el uso de cada uno por separado.

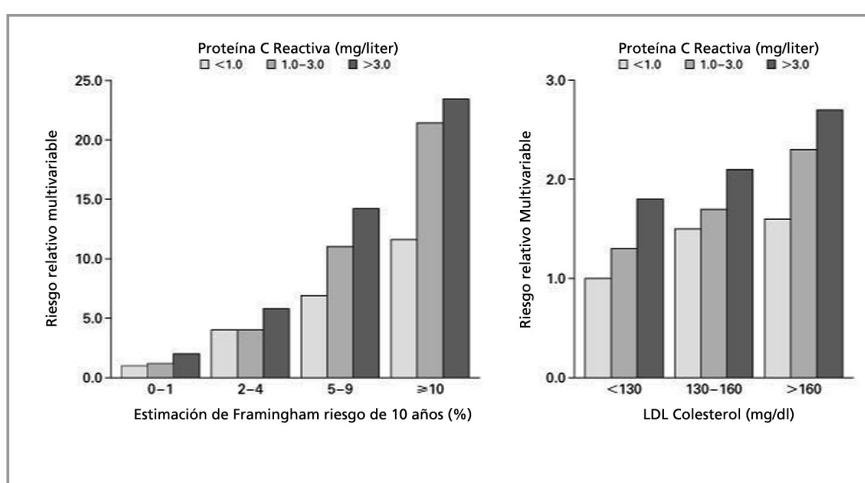


Gráfico 3: Riesgo relativo multivariante de futuros eventos cardiovasculares de acuerdo a los niveles de Proteína C Reactiva y al riesgo estimado a 10 años basado en la escala de Framingham. Por otro lado, el riesgo relativo multivariante de acuerdo a los niveles de Proteína C Reactiva y colesterol LDL.

CRP hs (mg/L)	Nivel de riesgo de enfermedad cardiovascular
< 1 mg/L	Riesgo bajo
1-3 mg/L	Riesgo promedio
> 3 mg/L	Riesgo alto

Tabla 2: Adaptado de American Heart Association

hs en el cuartil más bajo. Según la American Heart Association, se puede clasificar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares en bajo, medio y alto en base a los niveles de CRP hs (Tabla 2).

Comparando la CRP hs con marcadores nuevos y tradicionales de enfermedad coronaria, mostró ser uno de los predictores más fuertes de eventos coronarios futuros y cuando se combina con otras determinaciones su valor predictivo es aún mayor (Gráfico 2 y 3).

### Conclusión

Hoy en día se dispone de kits comerciales fácilmente adaptables a la mayoría de los analizadores de química clínica, lo cual permite llevar a cabo la determinación de PCR a un costo relativamente bajo y con buena performance para diferentes utilidades clínicas: monitoreo de procesos inflamatorios e infecciosos, y por otro lado como predictor de riesgo de eventos cardiovasculares.

# Vacunación: la importancia de una adecuada inmunización



Artículo on-line

Dr. Mauricio Rassetto

mauricio.rassetto@wiener-lab.com

Centro de Investigación y Biotecnología – Wiener Laboratorios SAIC – Rosario, Argentina

La vacunación es sin duda una de las prácticas médicas más exitosas. Tres millones de niños se salvan de la muerte cada año como resultado de la aplicación sólo de vacunas. Las vacunas más exitosas en términos de vidas salvadas, son aquellas en contra de la poliomielitis, sarampión, paperas, rubéola y fiebre amarilla.

Actualmente, las vacunas autorizadas para uso en humanos contra enfermedades infecciosas han adoptado distintos enfoques para lograr la estimulación de la respuesta inmune específica. Éstos pueden dividirse en cuatro categorías según el tipo de antígeno que contienen: inactivado, vivo atenuado, subunidad y partículas similares a virus (VLP).

Las vacunas inactivadas utilizan el microorganismo responsable de la enfermedad, pero en una forma muerta después del tratamiento con agentes químicos o físicos como el calor o la radiación. Algunas de las primeras vacunas se hicieron de esta manera; a diferencia de las vacunas inactivadas modernas que incluyen aquellas contra la hepatitis A y la Influenza. Estas vacunas son muy seguras, pero sólo inducen una protección inmunitaria relativamente débil, ya que carecen de muchas de las propiedades estimulantes de los organismos vivos. Algunos de los problemas de las vacunas inactivadas se pueden superar utilizando organismos vivos atenuados, como en las vacunas contra la fiebre amarilla, el sarampión, la rubéola y las paperas. Al cultivar en serie al patógeno, emergen cepas que han perdido sus genes relacionados con la patogenicidad, la virulencia y la evasión inmunológica, ya que no son necesarias. Estas cepas son seguras para inyectarlas en un huésped sano, dado que retienen su inmunogenicidad pero no pueden causar la enfermedad.

Una compensación continua en el diseño de la vacuna es la de seguridad versus eficacia; la mayoría de las vacunas basadas en proteínas y ADN son más seguras y más baratas de producir en comparación con los patógenos enteros atenuados o inactivados, pero luchan para obtener respuestas inmunitarias adaptativas fuertes y protección a largo plazo. Para aumentar

la actividad de estas vacunas, a menudo se administran junto con sustancias conocidas como adyuvantes.

## Inicios de la vacunación y primera campaña internacional

A finales del Siglo XVIII, el médico británico Edward Jenner notó que las recolectoras de leche expuestas al virus de la viruela de la vaca (*cowpox*) rara vez contraían la enfermedad mortal de la viruela, que estaba muy extendida en ese momento. Él planteó la hipótesis, y más tarde demostró experimentalmente, que la exposición al agente causante de la viruela podría usarse para generar inmunidad protectora contra la viruela. Jenner se percató de que una variante de la enfermedad, la viruela de las vacas, también ejercía el mismo efecto inmunitario con respecto a la viruela convencional en las personas que la habían contraído. En 1796 extrajo materia infectada de un individuo afectado por la viruela de las vacas y se la aplicó a un niño sano de ocho años, que rápidamente desarrolló una fiebre leve y pequeñas lesiones. Dos meses después infectó nuevamente al niño, pero esta vez con el virus de la viruela convencional, sin que la enfermedad llegara a desarrollarse.

Esta idea revolucionaria marcó el nacimiento del campo de la vacunología, y se considera que el trabajo de Jenner es el que más vidas salvó.

En 1803 se realizó la Expedición Filantrópica de la Vacuna, dirigida por Francisco Javier de Balmis, que condujo una caravana infantil con rumbo al Nuevo Mundo para transportar la vacuna y prevenir las epidemias de viruelas. En el siglo XVIII, la viruela mataba a 400.000 personas al año en Europa, mientras que sus efectos eran todavía más devastadores en el Nuevo Mundo. Por eso, cuando Balmis se enteró de los beneficios de la vacuna de Jenner, no dudó en poner en marcha un plan de vacunación. Aquella primera vacuna consistió en inocular pus de la viruela de las vacas, de efectos leves, en personas sanas que, a la postre, se volvían inmunes a variedades más virulentas de la enfermedad. En 1803 se tardaba semanas en navegar de España al Caribe, y no había

electricidad ni forma de mantener una vacuna refrigerada, por lo que decidieron utilizar 22 niños huérfanos, éstos resultaban propicios para transportar la vacuna. La viruela de las vacas se inoculó en uno de ellos, a los 10 días le salieron unos pocos granos que exhalaban el llamado fluido vacunal; éste se recogía y se inoculaba en otro niño, y así se mantenía la cadena.

## Vacunación actual

Uno de los desarrollos recientes más emocionantes en la ciencia de las vacunas ha sido el uso de VLP. Las VLP existen naturalmente como co-productos en la replicación viral, y son esencialmente partículas virales que carecen de material genético, al tiempo que conservan la estructura inmunógena del virus nativo. Al unir químicamente antígenos deseados a la superficie de la VLP, se les confiere las propiedades inmunogénicas de la VLP. De esta manera se puede inducir fuertes respuestas humorales sin los riesgos asociados con las vacunas virales vivas atenuadas o inactivadas. A diferencia de las vacunas de ADN, esta tecnología se ha traducido bien de modelos animales a humanos. Las vacunas basadas en VLP han sido utilizadas contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano. Las investigaciones actuales son prometedoras en el desarrollo de vacunas VLP para prevenir la infección por el virus de la Influenza y el chikungunya.

Los recientes avances en biología molecular, genómica transcriptómica y proteómica han abierto nuevas fronteras en la interfaz entre microbiología, inmunología y vacunología. La integración de las disciplinas tradicionales con estos nuevos enfoques ha comenzado a arrojar luz sobre los mecanismos que subyacen a la protección inmune a las infecciones, pero aún queda mucho por hacer para un diseño racional de vacunas nuevas y mejoradas. Los beneficios derivados de estos nuevos enfoques pueden ser enormes, considerando que pueden ampliarse a la vacunación contra enfermedades crónicas no infecciosas, como el cáncer y la autoinmunidad.

## Novedades

### Alerta hantavirus

El hantavirus es una enfermedad viral aguda grave, causada por el virus Hanta. Los ratones silvestres (principalmente los colilargos) lo transmiten a las personas, eliminando el virus en la saliva, las heces y la orina.

Las principales vías de transmisión del virus pueden ser:

- Por inhalación: es la causa más frecuente. Ocurre cuando se respira en lugares abiertos o cerrados (galpones, huertas, pastizales) donde las heces o la orina de los roedores infectados desprendieron el virus contaminando el ambiente.
- Por contacto directo: contacto con roedores vivos o muertos infectados, las heces o la orina de estos roedores.
- Por mordeduras: mordeduras de roedores infectados.
- Por vía interhumana: puede transmitirse entre personas a través del contacto estrecho con una persona infectada durante los primeros días de síntomas, a través de la vía aérea.

En Argentina se han identificado cuatro regiones endémicas: Norte (Salta, Jujuy), Centro (Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos), Noreste (Misiones) y Sur (Neuquén, Río Negro y Chubut). En los últimos años se registraron en promedio 100 casos anuales, siendo las provincias de Buenos Aires, Salta y Jujuy las que presentan el mayor número. En el último año se reportaron en Epuyén, Chubut un total de 16 casos sospechosos de hantavirosis: 9 confirmados, 4 en estudio y 3 descartados, con 4 casos fallecidos.

El síndrome cardiopulmonar por hantavirus puede presentarse como un cuadro leve con un síndrome febril inespecífico o llegar hasta la manifestación más grave con insuficiencia respiratoria grave y shock cardiogénico. Los primeros síntomas son similares a un estado gripe: fiebre 38°C, dolores musculares, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea sin compromiso de vías aéreas superiores.

Fuente: Ministerio de Salud y Desarrollo Social / Argentina.gob.ar



Artículo on-line

### Semana mundial de la inmunización

Cada año se celebra la semana de la inmunización, la misma tiene lugar la última semana del mes de abril y su objetivo es promover la vacunación en todas las edades. Cada año, la inmunización salva millones de vidas y en todo el mundo se la reconoce ampliamente como una de las intervenciones de salud más costoeficaces y que da mejores resultados. Aun así, sigue habiendo en el mundo cerca de 20 millones de niños no vacunados o vacunados de forma incompleta.

En 2017, el número de niños inmunizados —116,2 millones— fue el más alto notificado hasta la fecha. Desde 2010, 113 países han introducido nuevas vacunas, y se ha vacunado a más de 20 millones de niños adicionales. A pesar de estos logros, todas las metas relativas a la erradicación de enfermedades —entre ellas el sarampión, la rubéola y el tétanos materno y neonatal— acumulan retraso y, a lo largo de los dos últimos años, se han registrado en el mundo múltiples brotes de sarampión, difteria y otras enfermedades prevenibles mediante vacunación.

Al mismo tiempo, la inmunización es una estrategia fundamental para lograr otras prioridades sanitarias, como controlar las hepatitis víricas, frenar la resistencia a los antimicrobianos o proporcionar una plataforma para la salud del adolescente y mejorar la atención prenatal y neonatal.

Fuente: OMS



Artículo on-line

## Agenda

06/04/2019 al 08/04/2019

Egipto

### Mediconex

Sede: Cairo. Egypt International Exhibition Center

Más información:

[www.northafricahealthexpo.com](http://www.northafricahealthexpo.com)

Del 05/06/2019 al 07/06/2019

Argentina

### II Congreso Científico Profesional de Bioquímica 2019

Sede: Córdoba, Argentina. Pabellón Argentina - Ciudad Universitaria, Av. Haya de la Torre N°350

Más información:

[www.fcq.unc.edu.ar](http://www.fcq.unc.edu.ar)

04/08/2019 al 08/08/2019

EE.UU.

### AACC: 70th AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo

Sede: ANAHEIM, CA, USA, Anaheim Convention Center

Más información:

<http://aacc.2019meeting.org/>

Del 20/08/2019 al 23/08/2019

Argentina

### 73º Congreso Argentino de Bioquímica

Sede: Buenos Aires. Hotel Panamericano, Carlos Pellegrini 551 - CABA

Más información:

[www.abo-online.org.ar](http://aba-online.org.ar)

Del 25/09/2019 al 27/09/2019

Argentina

### Congreso Nacional Bioquímico CUBRA XV

Sede: Resistencia, Chaco. Gala Hotel y Convenciones, Ruta Nacional 11, Km 1003

Más información:

<http://congresocubra.com>



### Boletín del Servicio Bibliográfico de Wiener Laboratorios S.A.I.C.

Número 183 - Año LIII - Marzo de 2019

Directora: Luisina Passarelli ([luisina.passarelli@wiener-lab.com](mailto:luisina.passarelli@wiener-lab.com))

Redactor: Centro de Investigación y Biotecnología (CIBIO) - Marketing - Product Team

Editor Responsable: Wiener Laboratorios S.A.I.C.

[www.wiener-lab.com](http://www.wiener-lab.com)



### Wiener Laboratorios S.A.I.C

Riobamba 2944,

S2003GSD Rosario, Argentina

Tel.: +54 341 4329191/6

Moreno 1850, 2º piso,

C1094ABB Buenos Aires, Argentina

Tel.: +54 11 43754151/4

[notiwiener@wiener-lab.com.ar](mailto:notiwiener@wiener-lab.com.ar)