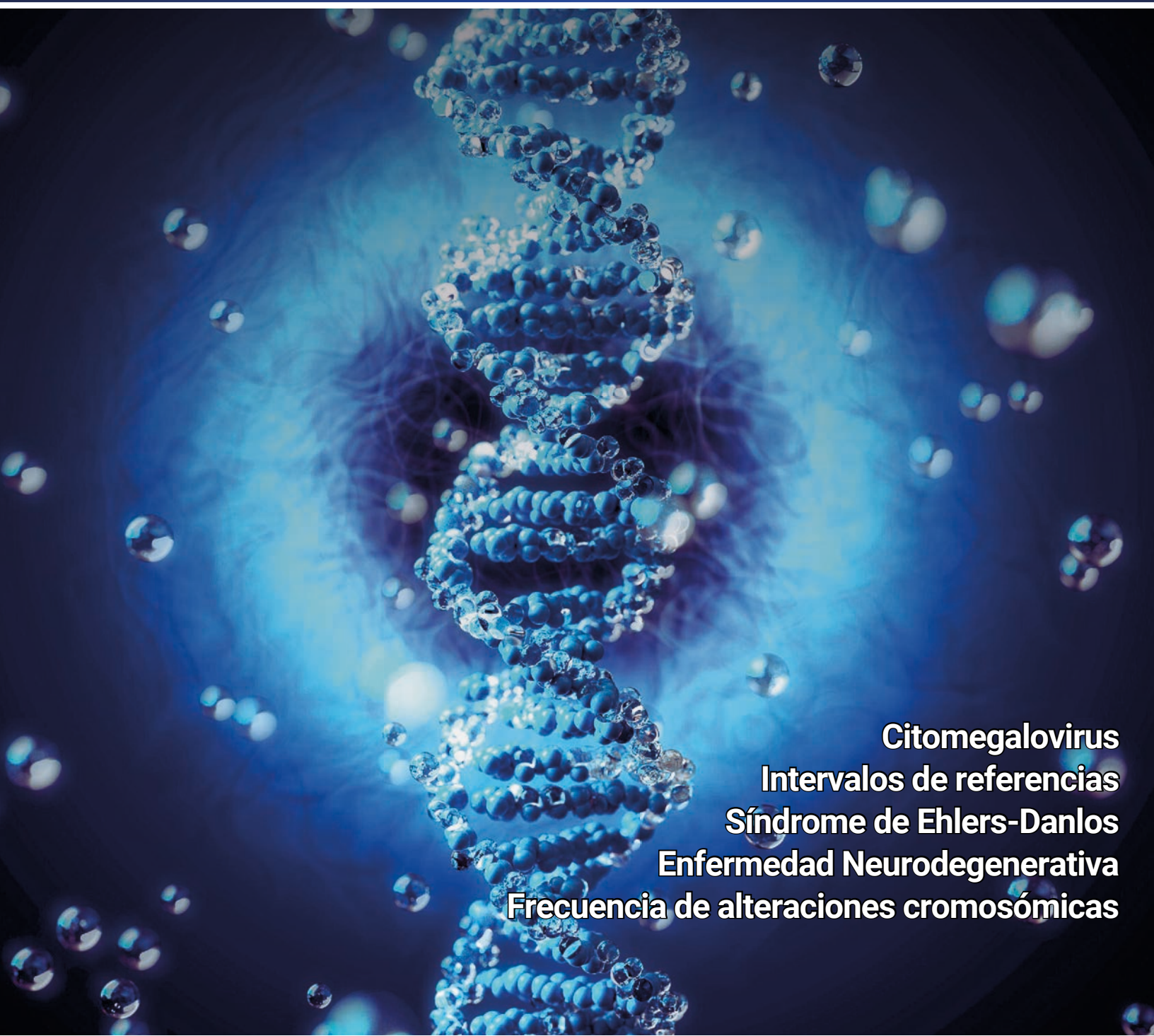




# REVISTA PANAMEÑA DE LABORATORIO CLÍNICO E INVESTIGACIÓN



**Citomegalovirus**  
**Intervalos de referencias**  
**Síndrome de Ehlers-Danlos**  
**Enfermedad Neurodegenerativa**  
**Frecuencia de alteraciones cromosómicas**



ISSN 2309-2955  
ISSN 2412-2920 (en línea)  
Semestral  
Indexada con Latindex

Volumen 9 | Número 1  
Febrero, 2026

 conalacpanama  conalac.com

# CARTA EDITORIAL

---

Estimados colegas, investigadores y profesionales de la salud:

Es para mí un honor dirigirme a ustedes en esta ocasión tan especial, con motivo del relanzamiento de la Revista Panameña de Laboratorio Clínico e Investigación (CONALAC). Después de varios años, desde nuestra última publicación en el año 2017, retomamos con entusiasmo este espacio académico y científico que nos pertenece a todos.

El crecimiento de nuestra revista representa una oportunidad invaluable para consolidar y difundir el conocimiento científico generado por los profesionales del laboratorio clínico en Panamá y la región. En un contexto en el que la ciencia y la salud pública requieren cada vez más de evidencia sólida, resulta imperativo visibilizar los avances, innovaciones y resultados de investigaciones que puedan impactar directamente en la práctica clínica, integrar la humanización y en la toma de decisiones de nuestro sistema de salud.

Extendemos una cordial invitación a colegas, docentes, estudiantes, investigadores y profesionales de la salud a participar como autores, revisores y lectores activos, aportando no solo resultados y reflexiones, sino también su compromiso con el fortalecimiento del desarrollo científico en nuestro país. Con su participación, esta revista podrá consolidarse como un referente académico de prestigio, contribuyendo a incrementar el impacto de la producción científica de Panamá en el ámbito internacional, a partir de la valiosa información generada en nuestros laboratorios.

Estoy convencida de que, con el esfuerzo conjunto, lograremos hacer de esta publicación un canal sólido de difusión, actualización y construcción colectiva del conocimiento científico. Les exhortamos a confiar en este espacio como plataforma de sus ideas y a convertir cada contribución en un aporte significativo para la salud pública y para el fortalecimiento de nuestra profesión.

Reciban un cordial saludo, con el firme compromiso de seguir trabajando juntos por el avance de la ciencia y la salud en Panamá.

Yaribeth Olmedo Pimentel.

Directora.

Revista Panameña de Laboratorio Clínico e Investigación.

# COMITÉ DE REVISTA



**MSc. Yaribeth Olmedo.**  
**Directora de Revista.**  
Laboratorio de Criopreservación y Hemato-oncología Molecular. Instituto Oncológico Nacional



**Mgter. Angélica Rodríguez.**  
**Sub-Directora.**  
Laboratorio de Criopreservación y Hemato-oncología Molecular, Instituto Oncológico Nacional.



**Mgter. Juan C. Domínguez G.**  
**Secretaría General.**  
Sección de Micobacteriología, Dir. LCRSP/ICGES



**Mgter. Itzel Arauz.**  
**Redacción.**  
Laboratorio Clínico. Hospital del Niño.



**Licda. Athneris Chavarria.**  
**Redacción.**  
Laboratorio Clínico. Complejo Hospitalario Manuel Amador Guerrero



**Mgter. Mabel Martínez.**  
**Redacción - Miembro Enlace con la Junta**  
Inmunovirología. LCRSP/ICGES



**MSc. Wendy Franco.**  
**Redacción.**  
Laboratorio de Criopreservación y Hemato-oncología Molecular. Instituto Oncológico Nacional



**Mgter. Carlos Franceschi.**  
**Investigación.**  
Laboratorio Clínico. Hospital Santo Tomás.



**Mgter. Genarino Herrera.**  
**Mercadeo y Publicidad.**  
Laboratorio Clínico. Hospital Luis Fábrega.



**Dr. Alcibiades Villarreal.**  
**Investigación.**  
INDICASAT



**Dr. Omar Espinosa.**  
**Investigación.**  
Instituto de Genética Médica y Genómica. CIDELAS



**Mgter. Lizbeth Campillo.**  
**Mercadeo y Publicidad**  
Patología. Hospital del Niño.



**Mgter. Rigoberto Sánchez.**  
**Ética.**  
Laboratorio Clínico. Hospital del Niño



**Licda. Melissa Delgado.**  
**Ética.**  
Genética. Hospital del Niño.

## **Juramento Del Tecnólogo Médico de Panamá.**

**“Haciendo honor al grado académico que se me otorga, juro:**

**Cumplir con los principios éticos inculcados**

**por la universidad y mis maestros, a fin de llevar con honor el título de licenciado en Tecnología Médica;**

**Ejerceré la profesión con honradez, dignidad y responsabilidad social;**

**Realizaré en forma eficiente y expedita cada análisis que me sea encomendado ofreciendo resultados de calidad y cumpliendo**

**el derecho a la confidencialidad;**

**Prometo elevar mis conocimientos y competencias**

**a través de la educación continua e investigación.”**



## **Oración Del Laboratorista Clínico.**

**Padre, Nosotros los Laboratoristas Clínicos te damos gracias por el privilegio que nos das al contribuir con nuestros conocimientos en la salud de nuestros semejantes.**

**Te pedimos:**

**Por aquel que yace en una cama o tiene alguna dolencia.**

**Disposición por dar más de nosotros, por quien sólo confía en ti y ciegamente se pone en nuestras manos.**

**Integridad por la vida y el derecho ajeno.**

**Pasión por nuestro trabajo y ánimo de superación.**

**Respeto a nuestros colegas, compañeros de milicia y a todo el equipo de salud.**

**Humildad para reconocer nuestros errores, aprender de ellos y mucho más de ti, llegando a ser mejores profesionales.**

**Fe para creer que por encima de cualquier diagnóstico o padecimiento, que tus milagros aún existen.**

**Espacio para nuestras familias y compartir con ellos los tesoros de la vida.**

**Padre, en tus manos no somos más que seres humanos dando lo mejor de nosotros en beneficio de otros, como un día lo hiciste Tú.**

**Danos la fortaleza para seguir adelante y nunca desmayar.**

**Amén.**

***Licdo. Juan Carlos Pinto.***

# AGRADECIMIENTOS A AUTORES Y PARES REVISORES | MISIÓN Y VISIÓN.

## Agradecimientos a Autores y Pares Revisores.

### Agradecimiento a los pares revisores.

La Revista Panameña de Laboratorio Clínico e Investigación expresa su más sincero reconocimiento a todos los pares revisores que, de manera anónima y voluntaria, dedicaron su tiempo, conocimiento y experiencia para garantizar la calidad científica, metodológica y ética de los artículos publicados en esta edición. Su labor de revisión por pares constituye un pilar esencial en el proceso editorial, contribuyendo al fortalecimiento de la investigación científica y al desarrollo del laboratorio clínico en Panamá y la región.

### Agradecimiento a los autores.

La Comisión de la Revista de CONALAC agradece a todos los autores e investigadores que han confiado en nuestra publicación para compartir los resultados de sus estudios y experiencias profesionales. Sus aportes representan su esfuerzo por promover la generación y difusión del conocimiento científico en el ámbito del laboratorio clínico, fortaleciendo el compromiso del Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos con la excelencia, la educación continua y la investigación aplicada al servicio de la salud pública.

## Misión y Visión

### Misión:

Difundir artículos de alta calidad científica y tecnológica elaborados por nuestros profesionales, contribuyendo al conocimiento y desarrollo del país; mediante investigaciones, artículos de revisión, desarrollos tecnológicos, actualizaciones científicas u otros trabajos.

### Visión:

Hacer que esta publicación trascienda las fronteras de nuestro Colegio; mediante un reconocimiento a nivel Nacional e Internacional; estimulando a todos los profesionales de nuestro país a mostrar sus propias realidades, avances científicos y proyectos de investigación para así brindar artículos de calidad y carácter original.

# DIRECTIVA CONALAC | PERIODO 2023-2026

---

**Dr. Julio Nieto** - Presidente.

**Mgter. Jackeline Morán** - Vicepresidente.

**Mgter. Cirilo Lyons** - Secretaria de Actas y Correspondencias.

**Mgter. Nadia Ruíz** - Secretaria de Asuntos Culturales y Sociales.

**MSc. Mabel Martínez** - Secretaría de Asuntos Técnicos y Científicos.

**Licdo. John Córdoba** - Secretaría de Asuntos Laborales.

**Lcda. - Michelle Facey** - Secretaría de Comunicación.

**Licdo. - David Troetsch** - Secretaría de Fiscalización

Vocales.

**Licdo. Yovany Pérez.**

**Licdo. Amable Herrera.**

**Licdo. Edson Saavedra.**

**Mgter. Oriel Coronel.**

# ÍNDICE DE ARTÍCULOS

---

- 08 Diagnóstico molecular de CMV congénito mediante la técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) en muestra de hisopado oral de neonatos en Panamá.**

Lydier Nicole De Gracia Muñoz, Lourdes Cigarriista, Angel Pascual, Luis Sotillo Bent, Omar A. Espinosa D., José A. Cedeño.

---

- 15 Intervalos de referencia nacionales para pruebas bioquímicas y hematológicas en adultos panameños: hallazgos de la ENSPA 2019.**

Hedley K. Quintana, Flavio Figueroa C., Abdiel E Bonilla, Fanny Franco, Roger Montenegro, David Cortés, Cecilio Niño H, Beatriz Gómez, Ilais Moreno V, Reina Roa, Jorge Motta.

---

- 30 Prevalencia de los principales síntomas y complicaciones ginecológicas en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ehlers-Danlos: Una revisión sistemática y Metaanálisis.**

Milagros J. Rodriguez C., José A. Cedeño, Luis Sotillo Bent, Omar A. Espinosa D.

---

- 38 Determinación de variaciones genéticas relacionadas a enfermedades neurodegenerativas mediante secuenciación masiva por exoma clínico de personas mayores de Panamá.**

Kensy Alvelo, Carolina E. Rodríguez R., Estefani C. Sanchez Castillo, Daniela N. Creus, Paulett L. Gonzalez, Juan Mewa, Yaxelis Mendoza, Giselle A. Rangel, Alcibiades E Villarreal, Gabrielle Britton.

---

- 51 Frecuencia de alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019.**

Sadith O. Aldrette C.

---



# Diagnóstico molecular de CMV congénito mediante la técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) en muestra de hisopado oral de neonatos en Panamá.

## Autores:

Lydie Nicole De Gracia Muñoz, Lourdes Cigarruista, Angel Pascual, Luis Sotillo Bent, Omar A. Espinosa D., José A. Cedeño.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Instituto de Genética Médica y Genómica de la Caja de Seguro Social.

Correo electrónico: lynic4@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.66253/conalac.v9.n1.a01>

## Abstract

**Background:** Congenital cytomegalovirus (CMVc) infection constitutes one of the leading causes of hearing loss and neurodevelopmental delay during infancy. Identification of newborns with CMVc infection facilitates the provision of beneficial interventions. However, most neonates affected by CMVc infection present with a subclinical form of the disease and go undiagnosed. Therefore, it is increasingly recommended to perform expanded neonatal CMV testing. Saliva is presented as an attractive specimen type for newborn CMV testing, since it is easier to collect than urine and presents higher sensitivity for CMV detection than dried blood samples. **Methods:** We evaluated the Alethia CMV assay, an isothermal loop-mediated isothermal amplification method that is rapid and easy to use for the qualitative detection of CMV DNA in samples from neonatal saliva. Neonates less than one month old were tested using the Alethia assay according to the manufacturer's guidelines. Blood samples from the patients who tested positive in the qPCR test were also studied retrospectively. **Result:** a total of 200 prospectively collected saliva swabs, 40 (20%) patients tested positive in the Alethia assay, and only 14 could be tested confirmatory real-time PCR, where 9 of the 40 patients tested positive in both the Alethia assay and qPCR. Overall, the Alethia assay showed 99% positive and negative concordance, respectively, for the saliva sample. **Conclusion:** The Alethia CMV assay is an accurate method to identify neonates with CMVc infection and, given its simplicity, seems suitable for CMV testing.

**Key words:** Congenital cytomegalovirus infection (CMVc), CMV, neonates, saliva and qPCR.

## Resumen

**Antecedentes:** La infección congénita por citomegalovirus (CMVc) constituye una de las principales causas de pérdida auditiva y de retraso en el desarrollo neurológico durante la infancia. La identificación de recién nacidos con infección por CMVc facilita la provisión de intervenciones beneficiosas. No obstante, la mayoría de los neonatos afectados por la infección por CMVc presentan una forma subclínica de la enfermedad y no son diagnosticados. Por consiguiente, se recomienda cada vez más llevar a cabo pruebas de detección ampliada de CMV en neonatos. La saliva se presenta como un tipo de muestra atractivo para las pruebas de CMV en recién nacidos, dado que es más fácil de recolectar que la orina y presenta mayor sensibilidad para la detección de CMV que las muestras de sangre seca. **Métodos:** Evaluamos el ensayo Alethia CMV, un método de amplificación isotérmica mediada por asa, que es rápido y fácil de usar para la detección cualitativa del ADN de CMV en muestras de saliva neonatal. Se analizaron neonatos menores de un mes utilizando el ensayo Alethia de acuerdo con las directrices del fabricante. Se estudiaron retrospectivamente las muestras de sangre de los pacientes que resultaron positivos en la prueba de qPCR. **Resultado:** un total de 200 hisopos de saliva recolectados de manera prospectiva, 40 (20%) pacientes resultaron positivos en el ensayo Alethia, y solo a 14 se les pudo realizar una prueba confirmatoria de PCR en tiempo real, donde 9 de los 40 pacientes resultaron positivos tanto en el ensayo Alethia como en la qPCR. En términos generales, el ensayo Alethia mostró un 99% de concordancia positiva y negativa, para la muestra de saliva. **Conclusión:** El ensayo Alethia CMV es un método preciso para identificar a neonatos con infección por CMVc y, dada su simplicidad, parece adecuado para la prueba de CMV.

**Palabras claves:** Infección congénita por citomegalovirus (CMVc), CMV, neonatos, saliva y qPCR.

## Introducción

El citomegalovirus (CMV) es un virus perteneciente a la familia del herpes (Herpesviridae). Una vez que infecta a una persona, permanece en su cuerpo de por vida y puede reactivarse. Es muy común, que la mayoría de las personas infectadas sean asintomáticas o presenten una forma leve de la enfermedad. Esto puede provocar graves problemas en algunos grupos especialmente vulnerables: los recién nacidos infectados durante el embarazo (infección congénita que puede provocar sordera y consecuencias neurológicas) y pacientes con sistemas inmunitarios debilitados (inmunosuprimidos) <sup>(1)</sup>. El CMV congénito (CMVc) es el resultado de la transmisión materno-fetal durante el embarazo, que puede producirse a través de diversas vías como la placenta, el líquido amniótico o el canal del parto; también puede ocurrir por reactivación de una infección previa latente o por una reinfección (cepa viral distinta) en mujeres previamente inmunes <sup>(2)</sup>.

Aproximadamente entre un 10-15 % de los recién nacidos con infección por CMV congénito presentan síntomas al nacer <sup>(3)</sup>. Además, hasta un 15 % de los neonatos que inicialmente no presentan síntomas pueden mostrar efectos a largo plazo, como pérdida de audición neurosensorial o retrasos en el desarrollo neurológico durante la primera etapa de la infancia, como resultado del CMV congénito <sup>(4)</sup>.

En relación a los datos epidemiológicos se sabe que la prevalencia poblacional es del 0.5-11.5 % y 0.5-13.8 % en América Latina y Asia respectivamente <sup>(5)</sup>. En Estados Unidos, la incidencia de la infección congénita por CMV es de aproximadamente 20,000 a 30,000 neonatos infectados con CMVc cada año <sup>(6)</sup>.

Específicamente en Panamá, la evidencia disponible refleja una seroprevalencia materna de 84% y una prevalencia de infección congénita sintomática de 0.8% según un estudio de 2007 <sup>(7)</sup>. Posteriormente, una investigación del 2016 reportó una prevalencia de 5% en una cohorte de 256 neonatos, aunque se trataba de casos mayormente asintomáticos <sup>(8)</sup>.

Debido a que la mayoría de los recién nacidos con infección por CMV son asintomáticos o tienen hallazgos leves e inespecíficos y que la infección por CMV puede causar daños importantes en el hígado o el cerebro, pérdida de audición y discapacidad intelectual este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de CMV congénito en muestras de hisopado bucal de neonatos seleccionados bajo criterio médico en el Hospital de la ciudad de Panamá.

## Materiales y Métodos

### *Diseño del estudio*

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en neonatos seleccionados por criterio clínico en el complejo hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, que cumplieron con los criterios de inclusión.

El estudio fue evaluado, aprobado y registrado por el Comité de Bioética en Investigación de The Panamá Clinic. El número de exención de la revisión ética fue el CA-CBI-TPC-037 y el código de estudio de aprobación de DENADOI fue DENADOI-SIBI-001-2023.

### *Pacientes*

Se incluyeron neonatos nacidos en el Hospital Irma De Lourdes Tzanetatos con sospecha de CMV congénito y pacientes con consentimiento informado para realizar la prueba de CMV.

Se excluyeron pacientes mayores de un mes de edad al momento en que se le tomaba la muestra y aquellos con expedientes incompletos que impedían el análisis de las variables requeridas, y de neonatos asintomáticos sin evidencia de sospecha de infección por CMV.

*Técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP).*

La detección de ADN de CMV en saliva se realizó mediante la prueba Alethia CMV (Meridian Bioscience), basada en amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), siguiendo las instrucciones del fabricante (Alethia CMV Product Insert, Meridian Bioscience, Cincinnati, OH, USA) <sup>(9)</sup>. Cada conjunto de muestras fue procesado utilizando controles externos conforme a las directrices del fabricante. <sup>(9)</sup>.

*Aislamiento de ADN y detección del CMV en PCR en tiempo real (qPCR).*

El ADN fue extraído de sangre total anticoagulada con EDTA utilizando el kit QIAamp DNA Blood Mini Kit automatizado en el sistema QIAcube (Qiagen, Hilden, Alemania), según el protocolo del fabricante. Posteriormente, se realizó la detección del CMV mediante PCR en tiempo real utilizando el kit artus CMV RG PCR Kit (Qiagen) en el sistema Rotor-Gene Q (Qiagen), siguiendo las instrucciones del fabricante <sup>(10)</sup>. Este ensayo amplifica una región de 105 pb del gen MIE del CMV e incluye un control interno. Presenta una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 84,8 %, con un límite de detección de 57,1 copias/ml. <sup>(10)</sup>.

### **Análisis Estadístico**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Se calcularon la media o mediana con su medida de dispersión para las variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cuantitativas.

Para determinar la relación entre la procedencia y el diagnóstico positivo en la prueba ALETHIA, se utilizó la prueba exacta de Fisher. El tamaño del efecto se evaluó con la V de Cramer, que es una medida del tamaño del efecto para pruebas de independencia. La correlación se analizó en el programa R.

### **Resultados**

El estudio examinó 200 muestras de neonatos mediante el ensayo ALETHIA CMV, de las cuales 85 eran del sexo femenino (42.5 %) ( $p=0.7206$ ). Todos fueron seleccionados según criterios clínicos médicos establecidos para la detección de CMVc. De las 200 muestras estudiadas 40 (20 %) resultaron positivas para CMV por el método ALETHIA CMV; solo 14 casos, 9 (56.3 %), fueron positivos tanto en Alethia como en la qPCR.

*Características según semanas de edad gestacional.*

Se categorizaron las semanas de gestación según su pretérmino: pretérmino extremo de 23-27 semanas, prematuros de 29-32 semanas, pretérmino tardío de 33-37 semanas y neonatos a término de 38-41 semanas. Observándose la proporción de casos positivos para CMVc en el grupo de nacidos a término, con 28/40 pacientes ( $p=0.0473$ ).

*Características según distribución demográfica.*

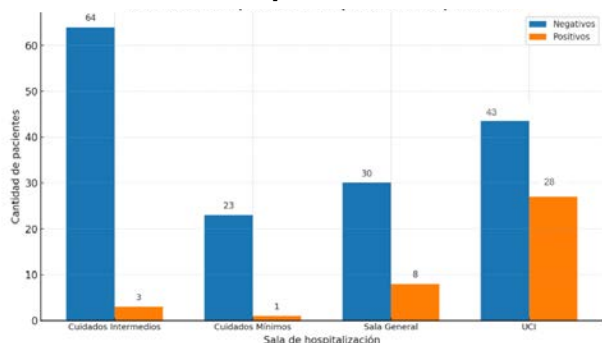
La mayoría de los casos positivos se registraron en pacientes provenientes de la provincia de Panamá ( $n = 32$ ; 80 %), seguida por los distritos de San Miguelito y Arraiján, con 3 casos cada uno (7.5 %), y finalmente La Chorrera y la provincia de Coclé, con un caso cada una (2.5 %). Esta distribución geográfica está en concordancia con la ubicación del Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos, entro donde se llevó a cabo el estudio, situado en la ciudad de Panamá.

### Clasificación según sala de procedencia

El análisis según sala de procedencia neonatal evidenció que una alta proporción de los pacientes estudiados fueron de UCI, correspondiendo al 71/200 neonatos (35.5 %) de los cuales 28 resultaron positivo a través de la prueba ALETHIA CMV ( $p < 0.0001$ ) (V de Cramer = 0.377,  $p = 0.001$ ), los pacientes en UCI tienen una probabilidad del 67,5 % de dar positivo en la prueba ALETHIA. **Ver figura N°1.**

**Figura N°1.** Salas de procedencia de los neonatos según resultados positivos y negativos para la prueba de ALETHIA CMV.

#### Resultados de la prueba Alethia para la sala de Hospitalización.



Valores expresados como n (%) y  $*p < 0.01$ .

### Discusión

En este estudio, se encontró una prevalencia de infección por CMV congénito del 20 % (40/200) en un cohorte de neonatos seleccionados bajo criterios clínicos médicos definidos, evaluados mediante la prueba Alethia CMV a partir de muestras de saliva. Esta cifra supera ampliamente la prevalencia previa reportada en Colombia, donde se registró un 5% (13/256 neonatos).

Otros estudios en Colombia muestran que la prevalencia de CMV congénito (CMVc) varió entre 1.6% en las ciudades de Valle y Barranquilla, basada en análisis de orina realizados en 657 neonatos durante sus primeras tres semanas de vida <sup>(8,11)</sup>. En un estudio realizado en México, la prevalencia reportada fue del 0.68% <sup>(12)</sup>.

Por otra parte, en Ecuador, la incidencia de infección por CMVc alcanza el 37.2%, y se estima una seroprevalencia en mujeres gestantes que oscila entre 5 y 20 casos por cada 1000 nacimientos <sup>(13)</sup>.

Del total de 40 casos positivos en saliva por Alethia, solo 14 pudieron ser analizados mediante la técnica confirmatoria de qPCR en muestras de sangre. Es importante señalar que, aunque la sangre es frecuentemente utilizada para la detección de CMV, su sensibilidad es menor que la de saliva y orina en casos asintomáticos o leves debido a la baja carga viral, como ha sido documentado por <sup>(14)</sup>, quienes encontraron que solo el 15 % de los casos positivos en saliva tenían carga detectable en sangre. Cabe aclarar que no se realizó confirmación en orina mediante qPCR, a pesar de que orina es considerada muestra (gold standard) para el diagnóstico de CMVc en neonatos. Esto se debió a las dificultades prácticas para la recolección de orina en recién nacidos, que requieren estrictas condiciones de higiene y manipulación para evitar contaminación. En ese sentido, un estudio reciente que evaluó el desempeño del ensayo Alethia CMV en 1480 recién nacidos menores de 21 días mostró una concordancia del 100 % con un método de referencia compuesto (CRM, dos ensayos de PCR validados y secuenciación de amplicones) para muestras positivas, y una concordancia del 99.8 % para muestras negativas. Además, los 34 hisopos archivados de casos conocidos con CMVc fueron todos positivos por Alethia y por CRM <sup>(18)</sup>.

En nuestro estudio, la proporción más significativa de casos positivos para CMVc se encontró en neonatos a término (28/40), sugiriendo que la transmisión podría haber ocurrido predominantemente en etapas tardías de la gestación es coherente con literatura previa que señala una mayor transmisión del CMV en el tercer trimestre del embarazo <sup>(15,16)</sup>.

Sin embargo, se reconoce que la transmisión puede ocurrir en cualquier etapa de la gestación, y que la infección primaria durante el embarazo conlleva un riesgo de transmisión vertical de hasta el 30–35 %<sup>(16)</sup>. La alta proporción de pacientes positivos provenientes de la UCI (67.5 %) de los positivos refuerza la necesidad de fortalecer estrategias de detección en poblaciones neonatales vulnerables. Estos pacientes tienen mayor riesgo de complicaciones graves asociadas a CMVc, como hipoacusia, retraso del desarrollo o alteraciones neurológicas<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible realizar un análisis más amplio para detectar posibles falsos negativos ni calcular sensibilidad o especificidad, ya que no se aplicó la prueba confirmatoria en toda la cohorte. Las limitaciones logísticas para localizar a los neonatos y el procesamiento molecular impidieron obtener confirmación para la mayoría de los casos positivos por Alethia, así como también para los casos negativos clínicamente sospechosos. Esta ausencia de confirmación general limita la capacidad de comparación directa entre las dos metodologías. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos sugieren que la prueba Alethia logró identificar casos positivos entre neonatos con sospecha clínica en los neonatos nacidos en la ciudad de Panamá. Se recomienda en estudios futuros garantizar la recolección de muestras de orina o saliva para qPCR, lo cual permitiría una validación más robusta frente al estándar de oro y una mejor comparación entre métodos.

### **Conclusión**

La prevalencia de CMVc en la ciudad de Panamá es de un 20%. Según la tecnología LAMP de Alethia y la aplicación de criterios médicos se ha revelado una prevalencia mucho mayor de CMVc en comparación a otras regiones reportadas.

### **Agradecimientos**

Agradecimiento a Servilab S.A., por el aporte de los kits de la técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) Alethia. También se agradece al laboratorio al Instituto de Genética y Genómica y la Caja de Seguro Social por su apoyo técnico en las mediciones de las pruebas realizadas.

### **Contribuciones de los autores**

Lydier De Gracia, Estandarización de la prueba, Conceptualización, análisis de datos, redacción del manuscrito, corrección y escritura de manuscrito. Lourdes Cigarruista, Conceptualización y construcción del protocolo de investigación, análisis de datos, redacción de manuscrito. Ángel Pascual, Conceptualización y construcción del protocolo de investigación, análisis de datos, redacción del manuscrito. Luis Sotillo, Revisión y corrección del protocolo. Omar Espinosa, revisión, corrección y escritura de manuscrito. José Cedeño, revisión, corrección y escritura de manuscrito.

### **Conflicto de intereses/ Reconocimiento**

Los autores declaran haber participado en el diseño, ejecución y análisis del artículo y han aprobado la versión final del manuscrito. No existen conflictos de intereses en relación con este artículo, y el material descrito no está bajo publicación ni consideración para publicación en ningún otro lugar.

El trabajo de investigación se presentó como parte de los requisitos para optar por la Licenciatura de Tecnología Médica de la Universidad de Panamá 2024.

### **Disponibilidad de datos**

Todos los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles en el artículo. Información adicional puede ser solicitada al autor correspondiente mediante una solicitud razonable.

## Referencias

- Kaye, K. M. (2021). Infección por citomegalovirus (CMV). MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/infeciones-por-el-virusdel-herpes/infeccionC3%B3n-porcitomegalovirus-cmv>
- Revello, M. G., & Gerna, G. (2002). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(4), 680–715. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.680-715.2002>
- Thigpen, J. (2020). Congenital cytomegalovirus—History, current practice, and future opportunities. *Neonatal Network*, 39(5), 293–297. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.39.5.293>
- Alba de Juan Gallach, M. A. (2020). Secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus. *Anales de Pediatría*, 93(2), 111–117.
- Barton, M. A., & Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. (2020). Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. *Paediatrics & Child Health*, 25(6), 395–402. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa083>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). Bebés nacidos con citomegalovirus (CMV) congénito. Sin embargo, se reconoce que la transmisión puede ocurrir en cualquier etapa de la gestación, y que la infección primaria durante el embarazo conlleva un riesgo de transmisión vertical de hasta el 30–35 %<sup>(16)</sup>.
- Estripeaut, D., Moyo-Lorenzo, Y., Rodríguez, D., & De la Guardia, D. (2007). Seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en púerperas y su impacto neonatal. *Anales de Pediatría*, 66(2), 135–139. <https://doi.org/10.1157/13098930>
- Vergara, Y. (2016). Prevalencia de la infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos del Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo A. Madrid [Tesis de licenciatura, Universidad de Panamá].
- Meridian Bioscience. (2019). Alethia CMV: Soporte y documentos. Sin embargo, se reconoce que la transmisión puede ocurrir en cualquier etapa de la gestación, y que la infección primaria durante el embarazo conlleva un riesgo de transmisión vertical de hasta el 30–35 %<sup>(16)</sup>.
- Harishankar, A., Chandy, M., & Bhattacharya, S. (2015). How to develop an in-house real-time quantitative cytomegalovirus polymerase chain reaction: Insights from a cancer centre in eastern India. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 33(4), 482–490.
- Tong, V. T.-D., Romero, R., Vega, C. C., López, C. M., & Zarante, I. (2019). Prevalence of congenital CMV infection in Colombia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(6), 685–686.
- Noyola, D. E., Sánchez-Vargas, P. G., & González-Serrano, M. E. (2011). Infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos del estado de San Luis Potosí, México. *Salud Pública de México*, 53(2), 125–130
- Merchán, A., & Paredes Guaranda, J. A. (2023). Infección por citomegalovirus en el embarazo: Factores de riesgo, diagnóstico y prevención. Universidad Estatal del Sur de Manabí. <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/4872/1/Alejandro%20Merch.pdf>
- Fuentes, T., & Martínez, E. S. (2016). Tamizaje de citomegalovirus mediante la técnica de PCR en tiempo real en muestras de saliva de neonatos nacidos en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Sección de Genética, Área de Laboratorio Clínico, Caja de Seguro Social. *Boletín Científico*, 4(6).
- Bustamante-Amador, J. M., Sánchez-García, L., Fernández-Cruz, C., Pérez-García, G., & Gutiérrez-Rodríguez, J. (2022). La infección congénita por citomegalovirus, ¿es más prevalente en nuestro medio en neonatos expuestos al VIH? *Revista Española de Quimioterapia*, 35(5), 482–488.
- Figueras Aloy, J., & Botet Mussons, F. (2012). Infecciones por citomegalovirus en el periodo neonatal. *Anales de Pediatría Continuada*, 10(6), 305–312.
- Vos, B. N., Flynn, R., De Clercq, C., Dhooge, I., & Govaerts, P. J. (2021). Cytomegalovirus—A risk factor for childhood hearing loss: A systematic review. *Ear and Hearing*, 42(6), 1447–1461. <https://doi.org/10.1097/aud.0000000000001055>
- Gantt, S., González, D., & Sánchez, P. J. (2020). Performance of the Alethia CMV assay for detection of cytomegalovirus by use of neonatal saliva swabs. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(7), e00329-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00329-20>

# MANTENTE AL DÍA

con todas nuestras noticias y actividades siguiéndonos en nuestras redes sociales.




**Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos  
de Panamá**

**Ubicación Temporal:**

**Bella Vista Calle 43, PH Colores de Bella Vista,  
Piso 17, Oficina. A-B, Panamá República de Panamá.**

 **+(507) 225-3508**

 **+(507) 6264-4893**

 **info@conalac.com.pa**

# Intervalos de referencia nacionales para pruebas bioquímicas y hematológicas en adultos panameños: Hallazgos de la ENSPA 2019.

## Autores:

<sup>1,2</sup> Hedley K. Quintana, <sup>1</sup> Flavio Figueroa C, <sup>3</sup> Abdiel E Bonilla, <sup>3</sup> Fanny Franco, <sup>1</sup> Roger Montenegro, <sup>4</sup> David Cortés, <sup>1</sup> Cecilio Niño H, <sup>1</sup> Beatriz Gómez, <sup>1,5</sup> Ilaís Moreno V, <sup>1,6</sup> Reina Roa, <sup>1</sup> Jorge Motta.

- Departamento de Investigación y Evaluación de Tecnología Sanitaria, Instituto Conmemorativo Gorgas, Panamá.
- Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá.
- Departamento de Bioquímica Clínica y Nutrición, Instituto Conmemorativo Gorgas, Panamá.
- Departamento de Regulación de Laboratorio Clínico, Ministerio de Salud, Panamá.
- Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC): Berlín, Alemania.
- Ministerio de Salud de Panamá.

Autor de correspondencia: Hedley Knewjen Quintana. Correo electrónico: [hquintana@gorgas.gob.pa](mailto:hquintana@gorgas.gob.pa)

DOI: <https://doi.org/10.66253/conalac.v9.n1.a02>

## Abstract

**Introduction:** Reference intervals (RIs) are indispensable tools for clinicians when interpreting laboratory reports. They are essential for diagnosing, clinical decision-making, and initiating treatments. Creating RIs is an expensive and time-consuming task, almost impossible to make for small laboratories. There are no published data related to RIs used in the screening and monitoring of non-communicable diseases (NCDs) in Panama, and therefore, laboratories in the region implement the RIs given by the manufacturer's package insert of the reagent kit. **Materials and Methods:** We collected data from samples taken from participants aged 18 years or older who participated in the National Health Survey of Panama (ENSPA, Spanish acronym), 2019. Exclusion criteria were applied to determine individuals free of prevalent diseases. National and sex-specific RIs were calculated following the EP28-A3C guidelines using non-parametric methods. **Results:** The first twelve RIs for analytes used in the screening and monitoring of NCDs in the adult Panamanian population are reported. **Conclusion:** The first Panamanian RIs used in the screening and monitoring of NCDs were established with the aim of improving public health policies. Further studies should be conducted to generate national RIs for other commonly used analytes in the monitoring of NCDs.

## Resumen

**Introducción:** Los intervalos de referencia (IR) son herramientas indispensables para los médicos clínicos a la hora de interpretar los informes de laboratorio. Son esenciales para el diagnóstico, la toma de decisiones clínicas y el inicio de tratamientos. La creación de los IR es una tarea costosa y que requiere mucho tiempo, casi imposible de realizar para los laboratorios pequeños. No existen datos publicados relacionados con los IR utilizados en el tamizaje y el seguimiento de las enfermedades no transmisibles (ENT) en Panamá, por lo que los laboratorios de la región implementan los IR dados por el inserto provisto por fabricante del Kit de reactivos. **Materiales y Métodos:** Recopilamos los datos de muestras tomadas de participantes de 18 años o más que participaron en la Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA), 2019. Se aplicaron criterios de exclusión para determinar individuos libres de enfermedades prevalentes. Los IR nacionales y específicos por sexo se calcularon siguiendo las pautas EP28-A3C utilizando métodos no paramétricos. **Resultados:** Se reportan los primeros doce IR para mensurandos utilizados en el tamizaje y monitoreo de ENT en la población adulta panameña. **Conclusión:** Los primeros IR panameños utilizados en el tamizaje y monitoreo de las ENT se establecieron con el objetivo de mejorar las políticas de salud pública. Se deben realizar más estudios para generar IR nacionales para otros analitos comúnmente utilizados en el monitoreo de las ENT.

## Introducción

Los intervalos de referencia (IR) describen la distribución típica de los resultados observados en una población de referencia biológica (Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Qiu, et al., 2017; International Organization for Standardization, 2022; Ozarda et al., 2018). Los IR son herramientas valiosas que los médicos y los laboratorios utilizan para identificar valores anormales que podrían requerir estudios adicionales (Koseoglu, 2010). Estos se definen comúnmente como el intervalo entre los percentiles 2.5 y 97.5 de la distribución de valores obtenidos de una muestra de población de referencia (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2010; Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Qiu, et al., 2017; Ozarda et al., 2018).

Las directrices EP28-A3C para definir, establecer y verificar los IR en el laboratorio clínico publicadas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (siglas en inglés, CLSI) recomiendan que el mejor método para establecer un intervalo de referencia es recolectar al menos 120 muestras de individuos de referencia calificados para cada partición, para su análisis. Dada su complejidad y los elevados costos, los autores de estas guías también reconocen que pocos laboratorios pueden realizar tales estudios (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2010; Koerbin et al., 2015).

El uso de IR generados con datos de poblaciones con características diferentes a las de la región geográfica podría ser engañoso y afectar directamente tanto el diagnóstico como el tratamiento brindado a los pacientes (Ayemoba et al., 2021). Por lo tanto, los IR producidos localmente están más en línea con el contexto de una región determinada, lo que puede ser útil para diagnósticos más precisos y monitoreo de enfermedades.

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son resultado de una combinación de factores fisiológicos, genéticos, conductuales y ambientales que tienden a ser de larga duración (World Health Organization, 2021).

Los cuatro grupos principales de enfermedades catalogadas como ENT son las enfermedades cardiovasculares, los cánceres, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes. A nivel mundial, las ENT son responsables del 74% de todas las muertes y el 77% de éstas se producen en países de ingresos bajos y medios (World Health Organization, 2021). Además de reducir los factores de riesgo modificables, los países deben invertir en una mejor gestión y control de las ENT, incluida la detección y el tratamiento (World Health Organization, 2021). Para el tamizaje y la prevención secundaria de las ENT es necesario contar con controles periódicos de los analitos bioquímicos y hematológicos esenciales, por lo que el desarrollo de IR específicos para cada región es relevante para brindar una mejor atención.

En los últimos años, se han publicado IR específicos para diferentes países y regiones en Asia (Dorji et al., 2022; Kim et al., 2022; Xia et al., 2016; Yang et al., 2012), Europa (Bakan et al., 2016; Koseoglu, 2010; Ozarda et al., 2014), África (Addai-Mensah et al., 2019; Ayemoba et al., 2021; Karita et al., 2009; Salawu et al., 2016), Oceanía (Koerbin et al., 2015), y en el continente americano (Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Shimizu, et al., 2017), incluyendo un estudio multicéntrico internacional con participación de 12 países (Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Qiu et al., 2017; Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Shimizu, et al., 2017; Ozarda et al., 2013). Sin embargo, existen muy pocos estudios publicados que establezcan IR en países centroamericanos, tales como Panamá. En los laboratorios panameños es una práctica generalizada implementar los IR dados por el prospecto del fabricante del kit de reactivos, ya que carecen de estudios para su población.

Nuestro objetivo es determinar los primeros IR nacionales para la detección y el seguimiento de las ENT utilizando datos

recopilados en la Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA), un estudio poblacional a nivel nacional realizado en 2019 (Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud et al., 2021).

## **Materiales y métodos**

### *Consideraciones éticas*

Todos los procedimientos realizados en ENSPA fueron aprobados por el Comité de Investigación Bioética del Instituto Conmemorativo Gorgas (**Nota de Aprobación: 749/CBI/ICGES/17**). Todos los participantes en este estudio firmaron el formulario de consentimiento informado.

### *Área de estudio*

La República de Panamá tiene una superficie de 75,517 km<sup>2</sup>. En 2019, tenía una población estimada de 4.2 millones de habitantes (Instituto Nacional de Estadística y Censo, 2006, 2013, 2015).

### *Muestreo*

La ENSPA es un estudio transversal de base poblacional de alcance nacional realizado en 2019 para evaluar en profundidad las condiciones de salud y enfermedad de la población. Sigue un diseño muestral complejo, trietápico, estratificado y por conglomerados, con representatividad nacional de acuerdo con el marco de muestreo realizado por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), basado en las áreas urbanas, rurales e indígenas según la proyección de la población del Censo de Población y Vivienda del año 2010, con un total de n=17,997 personas que representan N=3,127,481 de 15 años o más.

Publicaciones anteriores y el sitio web de la ENSPA describen detalladamente el esquema de muestreo (Del Río et al., 2022; Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud et al., 2021; Montenegro Mendoza et al., 2022, 2023, 2024; H. K. Quintana, Montenegro, et al., 2023; H. K. Quintana, Moreno Velásquez, et al., 2023; Sosa Pedreschi et al., 2024; Zhou et al., 2023).

Se seleccionaron unidades primarias de muestreo (UPM) para lograr representatividad nacional en cuanto a los valores de laboratorio. Todos los participantes que vivían en estas UPM fueron invitados a someterse a pruebas de laboratorio según la edad y el sexo. Se midieron el hemograma completo (BHC), glicemia sérica en ayunas (GSA), hemoglobina glicosilada (HbA1C), colesterol total, lipoproteínas de baja (LDL) y alta densidad (HDL), triglicéridos, proteína C reactiva, creatinina sérica (Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud et al., 2021) y urinaria aleatoria, al igual que albúmina urinaria en los participantes invitados mayores de 15 años. Otras pruebas se describen en el sitio web de la ENSPA .

En este estudio, solo incluimos participantes de 18 años o más a quienes se les extrajeron muestras de laboratorio. La exclusión y partición de los participantes después de tomar las muestras de laboratorio siguen la técnica de muestreo directo a posteriori descrita en las directrices del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2010). Nuestros criterios de exclusión se detallan en la Tabla Complementaria 1. El diagrama de flujo que resume la selección de los participantes se describe en la Figura Complementaria 1. Después de los criterios de exclusión, se incluyeron en el estudio 401 participantes (N = 65,666).

### *Recolección y manejo de muestras*

Los participantes del estudio recibieron instrucciones de ayunar durante al menos 8 a 12 horas y abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante al menos 24 horas antes de la recolección de la muestra. Después de responder al cuestionario del Mayor, fueron citados y transportados al centro de salud del laboratorio designado para la recolección de muestras. Al llegar al laboratorio, se administró otro cuestionario pequeño en el que indicaban su estado de ayuno y la ingesta de medicamentos. Las muestras fueron tomadas en un procedimiento estandarizado por técnicos de laboratorio capacitados. El proceso comenzó al aplicarle un código de barras con los nombres y números de identificación de los sujetos. Siguiendo los estándares de asepsia y antisepsia, se realizó una venopunción en el área antecubital para extraer una muestra de sangre de 10 ml, distribuida en tubos con EDTA y para suero. Para la muestra de orina, se proporcionó a los participantes un recipiente para la recolección de orina y se les explicó el procedimiento para la recolección.

Luego de la recolección, el acondicionamiento de las muestras se realizó en los laboratorios de las provincias donde fueron tomadas, cumpliendo con las especificaciones de estabilidad de la cadena de frío y tiempo. Luego, los tubos de las muestras y los recipientes de orina fueron recolectados, transportados y analizados por el Hospital Nacional (contratista con certificación ISO 15189:2012, emitida por la Oficina Guatemalteca de Acreditación) en contenedores entre 4 y 8 grados centígrados (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2010; Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud et al., 2021).

Se realizaron análisis bioquímicos y hematológicos dentro de las 48 horas después de la recolección de dichas muestras.

### *Instrumentación y ensayos*

Los analitos seleccionados evaluados en este estudio fueron hemoglobina (g/dLdl), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), índice de distribución eritrocitaria (IDE, %), leucocitos (K/ $\mu$ L), plaquetas (K/ $\mu$ L), GSA (mg/dLdl), HbA1C (%), colesterol total (mg/dLdl), LDL (mg/dLdl), HDL (mg/dLdl), triglicéridos (mg/dLdl), creatinina sérica (mg/dLdl), creatinina urinaria aleatoria (g/dLdl) y albúmina urinaria (mg/g).

Antes de realizar los análisis bioquímicos, los tubos con las muestras de suero se sacaron del recipiente y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se centrifugaron a 3,500 revoluciones por minuto (RPM) durante 10 minutos, mientras que las muestras de orina se centrifugaron a 2,400 RPM durante 5 minutos.

Para los mesurandos químicos seleccionados se utilizó el analizador Beckman Coulter DXC800/600 mediante métodos enzimáticos para GSA (hexoquinasa), triglicéridos (lipasa/glicerol quinasa), colesterol total (colesterol oxidasa, esterasa, peroxidasa), para LDL, aplicando el método de medición directa fotométrica; y para creatinina sérica y urinaria aleatoria mediante el método de Jaffe. Para el análisis del hemograma completo se utilizó un analizador Ruby Abbot, aplicando el método de óptica e impedancia. Para la HbA1c se utilizó el analizador D10, aplicando el método de cromatografía líquida de alta resolución.

Siguiendo los requisitos de la certificación ISO 15189:2012, el Hospital Nacional tiene equipos de análisis calibrados mediante estándares internacionales.

Para minimizar los errores y obtener uniformidad en la ENSPA, se estandarizaron los equipos utilizados, los insumos y el personal capacitado para analizar las muestras.

Dado que el Hospital Nacional cuenta con un único laboratorio encargado de analizar las muestras, no es necesario realizar verificación interlaboratorios. Todos los procedimientos preanalíticos, analíticos y postanalíticos se realizaron siguiendo la guía del manual de laboratorio elaborado por los coordinadores nacionales de laboratorio de la ENSPA (Autores #3, #4 y #6) (Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud et al., 2021). Todas las mediciones se realizaron de julio a diciembre de 2019.

#### *Características y variables sociodemográficas*

La edad se midió en años. Los participantes del estudio se clasificaron según su área geográfica de residencia en urbana, rural o indígena. Los participantes informaron su origen étnico como: afropanameños, multiétnicos, indígenas, caucásicos y asiáticos u otros.

#### *Análisis estadístico*

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. La prevalencia y las características basales se presentan ponderadas por la población estimada en 2019.

Utilizando el método no paramétrico recomendado por la directriz CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2010), se seleccionaron los percentiles 2.5 y 97.5 como límites inferior y superior de los RI con sus respectivos intervalos de confianza (2.5% y 97.5%) para cada uno de estos límites.

Se realizó una división de la muestra según el sexo en todos los mesurandos a estudiar, lo que dio como resultado RI nacionales y específicos para cada sexo. No se realizó ninguna comparación estadística, por lo que no se requirió ninguna prueba de significación estadística.

También se generaron IR para mesurandos pertenecientes al perfil lipídico de acuerdo con la ingesta de bebidas azucaradas y alimentos fritos como análisis complementarios.

El análisis se realizó utilizando la versión R 4.3.2 y el paquete surveyde encuesta versión 4.2-1 para el manejo de un bases de datos con un diseño de muestreo complejo.

### **Resultados**

Las características basales de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. La edad promedio de los participantes que cumplieron con nuestros criterios de exclusión fue de 44.4 años. El 68.6% de ellos vive en el área urbana, el 28.8% en el área rural y el 2.6% en el área indígena. Con respecto a la etnicidad, el 48.5% de los participantes informaron que eran mestizos, el 17.3% caucásicos, el 6.4% eran indígenas y el 5.5% eran asiáticos u otros.

Los IR nacionales para todos los mesurandos evaluados se muestran en la Tabla 2, mientras que la Tabla 3 los muestra específicos por sexo. El IR de hemoglobina de los hombres (11.4-16.4 mg/dl) fue más amplio que el de las mujeres (10.0-14.4 mg/dl). El hematocrito siguió una línea similar, resultando en límites inferiores más bajos para las mujeres (31.,6-44.,8%) que para los hombres (36.,2-50.,6%). El volumen corpuscular medio de las mujeres (71.1-99.0fl) no tuvo diferencia significativa en comparación con los hombres.

El RDW tuvo IR similares entre hombres y mujeres. Los IR de leucocitos de las mujeres (1.7-8.4 K/ $\mu$ L) tuvieron un límite inferior más bajo que los de los hombres (2.3-8.8 K/ $\mu$ L). Los IR de plaquetas de las mujeres (172.0-418.0 K/ $\mu$ L) tuvieron un límite superior significativamente más alto que el de los hombres (136.0-330.0 K/ $\mu$ L). El IR de glucosa plasmática en ayunas de los hombres (77.2-113.2 mg/dl) fue más alto que el de las mujeres (71.5-104.8 mg/dl). IR nacional de HbA1c (4.3-6.0%). El IR nacional de creatinina sérica fue de 0.5-1.1 mg/dl. El IR nacional de colesterol total fue de 122.2-263.7 mg/dl; para triglicéridos, el IR fue de 39.9-263.1 mg/dl; para HDL, el IR fue de 30.9-77.7 mg/dl; y para LDL, el IR fue de 65.1-205.0 mg/dl. Si bien los límites inferiores de estos mesurandos estaban por debajo del nivel sérico óptimo o deseado, sus límites superiores estaban por encima de los puntos de corte para los límites de decisión clínica utilizados actualmente. En nuestro estudio, no se observó ningún cambio significativo en los IR estratificados por consumo de bebidas azucaradas y alimentos fritos.

## Discusión

Definir la salud para obtener individuos aparentemente sanos a través de criterios de exclusión es un tema controvertido y desafiante, dado que la salud es una condición relativa que carece de una definición universal (Yang et al., 2012). La producción de IR específicos para una población es una tarea extensa, laboriosa y costosa. Por ello, es frecuente que los laboratorios clínicos no realicen este tipo de estudios para producir IR propios, por lo que recurren a los proporcionados por los fabricantes de sus respectivos kits de reactivos, que muchas veces no incluyen una descripción de la población utilizada para establecerlos ni el número de participantes.

También es relevante señalar que los IR pueden variar debido a diversos factores, como la etnia, el clima y la altitud, además de características individuales, como la edad, el sexo y el estilo de vida (Saathoff et al., 2008). Utilizando las preguntas del estudio ENSPA, intentamos implementar todos los criterios de exclusión publicados en el protocolo para estudios multicéntricos globales para IR (Ozarda et al., 2013). Además, excluimos a los participantes del estudio según su índice de masa corporal, circunferencia abdominal y su consumo actual de bebidas alcohólicas y productos de tabaco.

Los IR de hemoglobina de hombres y mujeres fueron inferiores a los IR publicados por la Junta Americana de Medicina Interna (ABIM) (American Board of Internal Medicine, 2025). Nuestras IR para la hemoglobina también fueron inferiores a las publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se basan en poblaciones americanas y europeas (Addo et al., 2021).

La implementación de los IR de la OMS a nivel mundial puede presentar un problema en su aplicabilidad debido a la variabilidad de valores entre regiones. Por ejemplo, la aplicación de los valores de IR de hemoglobina de la OMS en nuestra población podría dar lugar a un diagnóstico erróneo de anemia leve tanto en hombres como en mujeres sanos. Los hallazgos relacionados con los valores de IR de hemoglobina en este estudio fueron similares a los informados en una población de Bután.(Dorji et al., 2022).

La diferencia entre los IR de hemoglobina de hombres y mujeres se ha descrito previamente en la literatura publicada y podría explicarse por el efecto de las hormonas sexuales sobre la eritropoyesis (Addo et al., 2021; Dorji et al., 2022). Las cifras de hematocrito estuvieron en línea con las de hemoglobina en cuanto al sexo, y cuando se compararon con las publicadas por la ABIM.

El volumen corpuscular medio de las mujeres (71.1-99.0 fl) tuvo un límite inferior más bajo que el de los hombres y los IR publicados por la ABIM. Los IR nacionales para la línea roja en el hemograma que informamos fueron similares a los informados en Bután, África y Ghana; curiosamente, sus valores fueron inferiores a los informados por las poblaciones americanas y europeas (Addai-Mensah et al., 2019; Dorji et al., 2022; Karita et al., 2009). Estos valores variables podrían explicarse debido a diferencias en la genética, la nutrición y/o la exposición a condiciones infecciosas que no pudimos evaluar. El límite superior más alto del IR de las plaquetas de las mujeres puede explicarse por los mecanismos compensatorios posteriores a la pérdida de sangre menstrual (Butkiewicz et al., 2006). Hallazgos similares fueron descritos en un informe butanés (Dorji et al., 2022). Los valores de IR leucocitarios nacionales (1.9-8.5 K/ $\mu$ L) fueron inferiores a los de los ABIM (4.0-11.0 K/ $\mu$ L). En nuestro estudio, el IR leucocitario de los hombres presentó límites superiores a los de las mujeres; este hallazgo difiere de publicaciones previas donde las mujeres presentaron un recuento leucocitario total superior (Bain, 1996; Dorji et al., 2022). Una publicación anterior informó que los recuentos de glóbulos blancos eran más bajos en los africanos y afrocaribeños en comparación con los caucásicos (Bain, 1996). Podría ser probable una explicación genética para esta diferencia. El IR de GSA de los hombres (77.2-113.2 mg/dl) fue mayor que el de las mujeres (71.5-104.8 mg/dl). El IR de HbA1c nacional (4.3-6.0 %) tuvo un límite superior más alto que el IR de ABIM (4.0-5.6 %). Ambos límites superiores de referencia de IR (GSA y HbA1c) estuvieron por encima de los límites de decisión clínica establecidos para la enfermedad latente (Pippitt et al., 2016).

Un estudio sobre los IR de los adultos tailandeses informó un IR de HbA1c de 2.9-4.9 %, que está por debajo del nuestro, así como del ABIM. También informaron una correlación entre la elevación de HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas (GPA); por cada 1 % de HbA1c, la GPA podría aumentar hasta 25 mg/dl (Paisooksantivatana et al., 2009). Publicaciones anteriores de Turquía informaron un límite de referencia superior para GPA similar a nuestros resultados en GSA. Posibles explicaciones para los valores límite superiores más altos tanto para SGA como para los RI de HbA1C que reportamos en nuestro informe pueden estar relacionadas con la falta de la adhesión a las recomendaciones de la OMS sobre nutrición y actividad física (Anand et al., 2015; H. Quintana et al., 2021). Por otra parte, los criterios de exclusión en nuestro estudio se basan en enfermedades autorreportadas (por ejemplo, diabetes mellitus) y, por lo tanto, es posible que en nuestra población de estudio existan enfermedades subdiagnosticadas o subclínicas.

Además, con respecto a la FPG, los pacientes informaron haber ayunado durante al menos 8 horas.

En nuestro estudio, los límites de referencia superiores de los analitos pertenecientes a los IR del perfil lipídico fueron más altos que los puntos de corte aceptados. El IR nacional del colesterol total fue de 122.2-263.7 mg/dl. El IR nacional del colesterol LDL fue de 65.1-205.0 mg/dl. El IR nacional del colesterol HDL fue de 30.9-77.7 mg/dl. El IR nacional de los triglicéridos fue de 39.9-263.1 mg/dl. Observamos hallazgos similares a los de un informe de una población turca (Ozarda et al., 2014). No encontramos diferencias importantes en los IR de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL al considerar la ingesta de bebidas azucaradas y alimentos fritos.

A pesar de que el IR de triglicéridos de los participantes con baja ingesta de bebidas azucaradas y alimentos fritos (40.7-239.1 mg/dl) tuvo un límite superior de referencia inferior al IR nacional para triglicéridos (39.9-263.1 mg/dl), el valor sigue siendo superior al límite de decisión clínica aceptado publicado por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (High Blood Cholesterol ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference, n.d.). Estos límites superiores de referencia podrían explicarse por la dieta de la población y la inactividad física (Montenegro Mendoza et al., 2023). y/o factores genéticos.

El consumo de bebidas azucaradas se asocia a diversos efectos cardiometabólicos (Braverman-Bronstein et al., 2020; Ebbeling et al., 2020; Pacheco et al., 2020). El consumo de alimentos fritos (grasas saturadas y trans) podría incrementar los valores de analitos pertenecientes al perfil lipídico, incrementando así el riesgo de enfermedad coronaria (Anand et al., 2015). La falta de diferencia observada entre los límites de referencia superiores al considerar la ingesta de bebidas endulzadas y alimentos fritos fue sorprendente y podría explicarse por sesgo de memoria, sesgo de informe o posible confusión.

En las últimas décadas se han publicado IR de diferentes regiones, incluido un estudio multicéntrico global para mesurandos comunes (Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Qiu, et al., 2017; Ichihara, Ozarda, Barth, Klee, Shimizu, et al., 2017). En este estudio, dos de los doce países eran de las Américas (Estados Unidos y Argentina).

No conocemos datos publicados sobre IR en países centroamericanos. Hasta donde sabemos, no hay datos publicados sobre IR nacionales en Panamá para el tamizaje y el seguimiento de las ENT.

La falta de publicaciones sobre IR para América Central no nos permite validar y comparar nuestros resultados con poblaciones similares a las nuestras en cuanto a ubicación, clima, etnia y nutrición.

Las ENT constituyen un importante problema de salud pública que amenaza el desarrollo social y económico en todo el mundo (World Health Organization, 2013). La mayoría de las muertes prematuras por ENT se pueden prevenir si se permite que los sistemas de salud respondan de manera más efectiva a las necesidades de las personas con ENT e influyan en las políticas públicas en sectores ajenos al de la salud que aborden los factores de riesgo compartidos (World Health Organization, 2013). Entre los factores de riesgo modificables que contribuyen a las ENT, las dietas poco saludables y la inactividad física desempeñan un papel importante (Olson et al., 2012).

Las autoridades panameñas necesitan implementar mejores políticas públicas que aborden la producción de IR locales más acordes al contexto de la región, la prevención primaria de las ENT, la promoción de una alimentación saludable, un estilo de vida más activo y el abordaje de factores de riesgo prevenibles. Además, es fundamental realizar el tamizaje y seguimiento de las ENT, con evaluaciones clínicas de rutina con sus correspondientes exámenes paraclínicos y los IR adecuados para la población.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe los IR en una gran población de individuos aparentemente libres de la enfermedad en Panamá. Dado el diseño de muestreo del estudio ENSPA, los IR son representativos de la población adulta.

Sin embargo, cabe mencionar que el presente análisis tiene varias limitaciones. No se puede excluir la posibilidad de enfermedades subclínicas en nuestra población aparentemente sana.

Además, no se evaluaron los antecedentes de hospitalizaciones, enfermedades graves o donaciones de sangre anteriores al cuestionario. Asimismo, la exclusión basada en variables informadas por los participantes podría introducir sesgo de memoria (recall bias), dado que la exactitud de los datos depende de su percepción (sesgo sistemático), lo que debe considerarse al interpretar los hallazgos de este estudio.

### Conclusiones

Nuestros hallazgos tienen importantes implicaciones para la salud pública en Panamá, ya que evidencian la necesidad de establecer intervalos de referencia propios y contextualizados. Contar con IR nacionales permitiría diseñar políticas públicas mejor adaptadas a nuestra realidad epidemiológica, reduciendo el riesgo de diagnósticos erróneos y fortaleciendo las estrategias de prevención y control de ENTs. En el futuro, se deben realizar investigaciones que incluyan IR para otros analitos de uso común en la detección y el seguimiento de las ENT, como pruebas de daño hepático, electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y análisis de orina. Además, se deben realizar nuevos estudios que evalúen los IR específicos para la población centroamericana. Los laboratorios clínicos deben validar la transferencia de estos IR según lo recomendado por las pautas del CLSI.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los participantes de la ENSPA, así como al personal que participó en el estudio. Agradecemos la revisión estadística del manuscrito realizada por el MSc. Bernardo González y la Dra. Alicia Sosa, (Dirección de Análisis Epidemiológico y Bioestadística, DANEB en idioma español; Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud).

*Intervalos de referencia poblacionales en Panama, ENSPA 2019.*

### Financiamiento

Este trabajo fue financiado por fondos institucionales del Ministerio de Economía y Finanzas (019910.008). La ENSPA fue financiada por un préstamo del Banco Interamericano de Desarrollo (BID). HKQ es un Investigador Nacional 2 del Sistema Nacional de Investigación (SNI-AIP). Ninguna de las fuentes de financiamiento estuvo involucradas en el diseño del estudio, recolección de datos, análisis, interpretación de éstos, la redacción de los informes o la decisión de someter este artículo a revisión para su publicación.

*Innovamed es una empresa panameña especializada en la comercialización de insumos médicos y de laboratorio, comprometida con brindar soluciones confiables, innovadoras y de calidad a instituciones de salud, laboratorios clínicos y centros de investigación.*

#### Marcas Representadas

Thermo SCIENTIFIC Distribuidor Autorizado    gibco by Thermo Fisher Scientific    applied biosystems  
 USA SCIENTIFIC    Heathrow Scientific design + selection + innovation    abm abm  
 PRIDE    Thomas Scientific    PYREX    CORNING    FALCON  
 HIMEDIA FOR LIFE IS PRECIOUS    VALUMAX    Intec

#### CONTÁCTANOS

☎ 6561-5451    📷 innovamedpa  
 ✉ info@innovamedpa.com    📍 Llano bonito, plaza del este center, local #1B

**TABLA 1**

**Características basales seleccionadas de los participantes del estudio de 18 años o más, según sexo. Encuesta Nacional de Salud de Panamá, 2019.**

Características sociodemográficas	Nacional		Hombres		Mujer	
	N	Proporción (IC 95%)	N	Proporción (IC 95%)	N	Proporción (IC 95%)
Edad en años $\mu$ (DE)	65,666	100	37,995	57.9 (57.5-58.2)	27,671	42.1 (41.8-42.5)
Área	65,667	44.4 (18.3)	37,995	50.6 (18.8)	27,671	50.6 (13.7)
Urbano	45,065	68.6 (68.3-69.0)	26,665	70.2 (69.7-70.6)	18,400	66.5 (65.9-67.1)
Rural	18,906	28.8 (28.4-29.1)	10,719	28.2 (27.8-28.7)	81,88	29.6 (29.1-30.1)
Indígena	1,696	2.6 (2.5-2.7)	612	1.6 (1.5-1.7)	1,083	3.9 (3.7-4.1)
Etnicidad						
Afropanameño	14,651	22.3 (22.0-22.6)	12,694	33.4 (32.9-33.9)	1,957	7.1 (6.8-7.4)
Mestizo	31,827	48.5 (48.1-48.8)	17,119	45.1 (44.6-45.6)	14,708	53.2 (52.6-53.7)
Indígena	4,182	6.4 (6.2-6.6)	1,373	3.6 (3.4-3.8)	2,809	10.2 (9.8-10.5)
caucásico	11,390	17.3 (17.1-17.6)	4,635	12.2 (11.9-12.5)	6,755	24.4 (23.9-24.9)
Asiáticos y otros	3,617	5.5 (5.3-5.7)	2,175	5.7 (5.5-6.0)	1,442	5.2 (4.9-5.5)

**Notas.** N=Población ponderada; IC=Intervalo de confianza;  $\mu$ =promedio; DE=Desviación estándar.

**TABLA 2**

**Intervalos de referencia nacionales para pruebas de hematología y bioquímica en individuos de 18 años y más. Encuesta Nacional de Salud de Panamá, 2019.**

Analito	Límite inferior (95% IC)	Límite superior (95% IC)	N
Hemoglobina (g/dl)	10.3 (7.9-10.7)	16.2 (16.1-16.3)**	65,666
Hematocrito (%)	33.2 (30.2-34.5)	49.9 (49.2-50.6)**	65,666
MCV (fL)	66.2 (52.2-80.2)*	101.2***	65,666
RDW (%)	11.1 (11.0-11.3)	15 (14.3-16.6)	65,666
Leucocitos (K/ $\mu$ L)	2 (1.7-2.4)	9 (8.6-11.2)	65,666
Plaquetas (K/ $\mu$ L)	136 (98-174)*	384 (363-488)	65,666
Glucosa (mg/dl)	76.0 (72.3-77.0)	113.2 (112.0-114.5)**	65,104
HbA1c (%)	4.3 (4.1-4.5)	6.0 (5.9-6.1)**	64,988
Colesterol (mg/dl)	122.2 (108.3-128.4)	263.7 (249.0-323.3)	65,126
Colesterol LDL (mg/dl)	65.1 (42.5-69.6)	205.0 (205.0-235.9)	65,126
Colesterol HDL (mg/dl)	30.9 (25.9-34.0)	77.7 (71.2-88.9)	65,126
Triglicéridos (mg/dl)	39.9 (32.0-47.8)*	263.0 (263.0-363.1)	65,126
Creatinina (mg/dl)	0.45 (0.36-0.47)	1.14 (1.07-1.54)	65,126
Creatinina urinaria al alzar (g/dl)	3.32 (2.79-3.80)	35.87 (28.56-65.74)	61,854

**Nota.** 95% CI= intervalo de confianza 95%; \*El límite inferior no pudo ser estimado, por lo que se calculó restando la diferencia del doble del valor estimado menos el límite superior; \*\*El límite superior no pudo ser estimado, por lo que se calculó restando la diferencia del doble del valor estimado menos el límite inferior; \*\*\*El valor estimado, el límite superior y el inferior son iguales.

**TABLA 3****Intervalos de referencia nacionales para pruebas de hematología y bioquímica en participantes de 18 años y más por sexo. Encuesta Nacional de Salud de Panamá, 2019**

Analito	Hombres			Mujeres		
	Límite inferior (95% IC)	Límite superior (95% IC)	N	Límite inferior (95% IC)	Límite superior (95% IC)	N
Hemoglobina (g/dl)	11.8 (10.2-12.4)	16.4 (16.2-16.6)**	37,995	10.0 (9.5-10.5)*	14.2 (14.0-15.1)	27,671
Hematocrito (%)	36.7 (32.9-38.6)	50.6 (49.6-51.6)**	37,995	31.6 (29.8-33.4)*	44.7 (42.9-46.5)**	27,671
MCV (fL)	66.2 (52.2-80.2)*	101.2***	37,995	71.1 (62.4-79.8)*	99.6***	27,671
RDW (%)	11.1 (11-11.3)	14.0 (13.7-14.3)**	37,995	11.2 (10.8-11.3)	16.2 (15.0-17.4)**	27,671
Leucocitos (K/ $\mu$ L)	2.3 (1.9-2.7)*	9 (8.6-10.6)**	37,995	1.7 (0.8-2.6)*	9.7 (9.0-10.4)**	27,671
Plaquetas (K/ $\mu$ L)	136 (97-175)*	353 (330-382)**	37,995	173 (145-194)	410 (369-451)**	27,671
Glucosa (mg/dl)	77.2 (59.6-79.0)	113.2(112.0-114.0)**	37,455	71.5(67.3-76.0)	104.8 (104.2-105.4)**	27,649
HbA1c (%)	4.5 (4.3-4.6)	6.0 (5.9-6.1)**	37,317	4.2 (4.0-4.4)*	5.8***	27,671
Colesterol (mg/dl)	122.2 (116.0-128.4)*	280.4 (263.3-297.5)**	37,455	120.6 (107.8-133.4)*	254.0 (240.9-292.0)	27,671
Colesterol LDL (mg/dl)	65.1 (56.7-73.5)*	205.0***	37,455	69.6 (52.2-81.2)	177.9 (171.3-233.6)	27,671
Colesterol HDL (mg/dl)	30.2 (26.4-34.0)*	64.6 (62.6-66.6)**	37,455	35.6 (32.9-38.3)*	81.2 (75.8-106.6)**	27,671
Triglicéridos (mg/dl)	39.9 (29.3-50.5)*	280.8 (263.0-298.6)**	37,455	31.0 (17.7-44.3)*	224.0 (216.1-231.9)**	27,671
Creatinina (mg/dl)	0.63 (0.55-0.71)*	1.20 (1.12-1.28)**	37,455	0.41 (0.37-0.45)*	0.88 (0.85-0.91)**	27,671
Creatinina urinaria al alzar (g/dl)	3.77 (2.27-5.27)*	37.47 (28.56-46.38)**	34,950	2.99 (1.34-3.64)	27.20***	26,904

**Nota.** 95% CI= intervalo de confianza 95%; \*El límite inferior no pudo ser estimado, por lo que se calculó restando la diferencia del doble del valor estimado menos el límite superior; \*\* El límite superior no pudo ser estimado, por lo que se calculó restando la diferencia del doble del valor estimado menos el límite inferior; \*\*\*El valor estimado, el límite superior y el inferior son igual.



**COLEGIO NACIONAL DE LABORATORISTAS CLÍNICOS DE PANAMÁ**

+ (507) 225-3508 + (507) 6264-4893 info@conalac.com.pa

**UBICACIÓN TEMPORAL:**  
**BELLA VISTA CALLE 43, PH COLORES DE BELLA VISTA,**  
**PISO 17, OFICINA. A-B, PANAMÁ REPÚBLICA DE PANAMÁ.**

## Referencias

1. Addai-Mensah, O., Gyamfi, D., Duneeh, R. V., Danquah, K. O., Annani-Akollor, M. E., Boateng, L., Owiredo, E. W., Amponsah, F. A., Afriyie, E. Y., Asare, R., & Ofosu, D. N. (2019). Determination of haematological reference ranges in healthy adults in three regions in Ghana. *BioMed Research International*, 2019, Article 7467512. <https://doi.org/10.1155/2019/7467512>
2. Addo, O. Y., Yu, E. X., Williams, A. M., Young, M. F., Sharma, A. J., Mei, Z., Kassebaum, N. J., Jefferds, M. E. D., & Suchdev, P. S. (2021). Evaluation of hemoglobin cutoff levels to define anemia among healthy individuals. *JAMA Network Open*, 4(8), e2119123. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19123>
3. American Board of Internal Medicine. (2025). ABIM laboratory test reference ranges: January 2025. <https://www.abim.org/Media/bfijryql/laboratory-reference-ranges.pdf>
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2010). EP28-A3c: Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline (3rd ed.) (ISBN 1-56238-682-4).
5. Anand, S. S., Hawkes, C., De Souza, R. J., Mente, A., Dehghan, M., Nugent, R., Zulyniak, M. A., Weis, T., Bernstein, A. M., Krauss, R. M., Kromhout, D., Jenkins, D. J. A., Malik, V., Martinez-Gonzalez, M. A., Mozaffarian, D., Yusuf, S., Willett, W. C., & Popkin, B. M. (2015). Food consumption and its impact on cardiovascular disease: Importance of solutions focused on the globalized food system—a report from the workshop convened by the World Heart Federation. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(14), 1590–1614. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.050>
6. Ayemoba, O., Okeji, N., Hussain, N., Umar, T., Ajemba-Life, A., Kene, T., Edom, U., Ogueri, I., Nwagbara, G., Ochai, I., Adekanye, U., & Onoh, I. (2021). Reference intervals of common clinical biochemistry analytes in young Nigerian adults. *PLoS ONE*, 16(3), e0247672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247672>
7. Bain, B. J. (1996). Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *Journal of Clinical Pathology*, 49(8), 664–666. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.8.664>
8. Bakan, E., Polat, H., Ozarda, Y., Ozturk, N., Baygutalp, N. K., Umudum, F. Z., & Bakan, N. (2016). A reference interval study for common biochemical analytes in eastern Turkey: A comparison of a reference population with laboratory data mining. *Biochemia Medica*, 26(2), 210–223. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.023>
9. Braverman-Bronstein, A., Camacho-García-Formentí, D., Zepeda-Tello, R., Cudhea, F., Singh, G. M., Mozaffarian, D., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2020). Mortality attributable to sugar-sweetened beverages consumption in Mexico: An update. *International Journal of Obesity*, 44(6), 1341–1349. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0506-x>
10. Butkiewicz, A. M., Kemon, H., Dymicka-Piekarska, V., Matowicka-Karna, J., Radziwon, P., & Lipska, A. (2006). Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopenic indices in healthy women and men. *Thrombosis Research*, 118(2), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.021>
11. Del Rio, A. I., Moreno Velásquez, I. M., Roa, R., Montenegro Mendoza, R., Motta, J., & Quintana, H. K. (2022). Prevalence of hypertension and possible risk factors of hypertension unawareness among individuals aged 30–75 years from two Panamanian provinces: Results from population-based cross-sectional studies, 2010 and 2019. *PLoS ONE*, 17(11), e0276222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276222>
12. Dorji, K., Chhoden, S., Wangchuk, K., Zangpo, S., Tenzin, S., Dawa, C., Samal, P. D., Nima, T., Tshering, J., Wangmo, C., Zangpo, S., Dorji, K., & Tshewang, S. (2022). Routine clinical chemistry and haematological test reference intervals for healthy adults in the Bhutanese population. *PLoS ONE*, 17(9), e0273778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273778>
13. Ebbeling, C. B., Feldman, H. A., Steltz, S. K., Quinn, N. L., Robinson, L. M., & Ludwig, D. S. (2020). Effects of sugar-sweetened, artificially sweetened, and unsweetened beverages on cardiometabolic risk factors, body composition, and sweet taste preference: A randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*, 9(15), e015668. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015668>
14. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2001). *High Blood Cholesterol ATP III guidelines at-a-glance quick desk reference* (NIH Publication No. 01-3305). U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>
15. Ichihara, K., Ozarda, Y., Barth, J. H., Klee, G., Qiu, L., Erasmus, R., Borai, A., Evgina, S., Ashavaid, T., Khan, D., Schreier, L., Rolle, R., Shimizu, Y., Kimura, S., Kawano, R., Armbruster, D., Mori, K., & Yadav, B. K. (2017). A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clinica Chimica Acta*, 467, 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016>

16. Ichihara, K., Ozarda, Y., Barth, J. H., Klee, G., Shimizu, Y., Xia, L., Hoffmann, M., Shah, S., Matsha, T., Wassung, J., Smit, F., Ruzhanskaya, A., Straseski, J., Bustos, D. N., Kimura, S., & Takahashi, A. (2017). A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. *Clinica Chimica Acta*, 467, 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.015>
17. Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Ministerio de Salud de Panamá, & Contraloría General de la República de Panamá. (2021). Sistema de Información Geográfico Interactivo de la Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA), 2019. <https://www.gorgas.gob.pa/wp-content/uploads/external/SIGENSPA/Inicio.htm>
18. Instituto Nacional de Estadística y Censo. (2006). Datos generales e históricos de la República de Panamá. Instituto Nacional de Estadística y Censo. <https://www.inec.gob.pa>
19. Instituto Nacional de Estadística y Censo. (2013). Boletín 15: Estimaciones de la población de la república, provincia, comarca indígena por distrito, según sexo y edad; 2010–20. [https://www.inec.gob.pa/publicaciones/Default3.aspx?ID\\_PUBLICACION=499&ID\\_CATEGORIA=3&ID\\_SUBCATEGORIA=10](https://www.inec.gob.pa/publicaciones/Default3.aspx?ID_PUBLICACION=499&ID_CATEGORIA=3&ID_SUBCATEGORIA=10)
20. Instituto Nacional de Estadística y Censo. (2015). División política de la República de Panamá por provincias y comarcas, año 2010. [https://www.inec.gob.pa/archivos/0.5547556Div\\_Politica.pdf](https://www.inec.gob.pa/archivos/0.5547556Div_Politica.pdf)
21. International Organization for Standardization. (2022). Medical laboratories – Requirements for quality and competence: Reference Intervals (ISO 15189-1:2022). <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:18113:-1:ed-2:v1:en>
22. Karita, E., Ketter, N., Price, M. A., Kayitenkore, K., Kaleebu, P., Nanvubya, A., Anzala, O., Jaoko, W., Mutua, G., Ruzagira, E., Mulenga, J., Sanders, E. J., Mwangome, M., Allen, S., Bwanika, A., Bahemuka, U., Awuondo, K., Omosa, G., Farah, B., ... Kamali, A. (2009). CLSI-derived hematology and biochemistry reference intervals for healthy adults in eastern and southern Africa. *PLoS ONE*, 4(2), e4401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004401>
23. Kim, T., Choi, H., & Lee, S. M. (2022). Parametric and non-parametric estimation of reference intervals for routine laboratory tests: An analysis of health check-up data for 260 889 young men in the South Korean military. *BMJ Open*, 12(7), e062617. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062617>
24. Koerbin, G., Cavanaugh, J. A., Potter, J. M., Abhayaratna, W. P., West, N. P., Glasgow, N., Hawkins, C., Armbruster, D., Oakman, C., & Hickman, P. E. (2015). "Aussie normals": An a priori study to develop clinical chemistry reference intervals in a healthy Australian population. *Pathology*, 47(2), 138–144. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000227>
25. Koseoglu, M. (2010). Determination of reference intervals of healthy adults aged between 20–50 years in Izmir [İzmir İlinde 20–50 Yaş Arası Sağlıklı Bireylerde Referans Aralıklarının Saptanması]. *Turk Journal of Biochemistry*, 35(3), 215–224. <http://www.turkjbiochem.com>
26. Montenegro Mendoza, R., González, E., Quintana, H., Niño, C., & Roa, R. (2024). Compendio de resultados sobre el estado nutricional, prácticas alimentarias, actividad física, tiempo de pantalla y horas de sueño de la población panameña (Informe ENSPA). [https://www.gorgas.gob.pa/wp-content/uploads/external/SIGENSPA/documentos/Informe\\_nutricion\\_ENSPA.pdf](https://www.gorgas.gob.pa/wp-content/uploads/external/SIGENSPA/documentos/Informe_nutricion_ENSPA.pdf)
27. Montenegro Mendoza, R., Moreno Velásquez, I., Fontes, F., & Quintana, H. (2022). Prevalence of central obesity according to different definitions in normal weight adults of two cross-sectional studies in Panama. *The Lancet Regional Health – Americas*, 10, Article 100215. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100215>
28. Montenegro Mendoza, R., Roa, R., Fontes, F., Moreno Velásquez, I., & Quintana, H. (2023). Physical inactivity and sedentary behaviour among Panamanian adults: Results from the National Health Survey of Panama (ENSPA) 2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(8), 5554. <https://doi.org/10.3390/ijerph20085554/S1>
29. Olson, R. A., Nichol, A., Caron, N. R., Olivotto, I. A., Speers, C., Chia, S., Davidson, A., Coldman, A., Bajdik, C., & Tyldesley, S. (2012). Effect of community population size on breast cancer screening, stage distribution, treatment use and outcomes. *Canadian Journal of Public Health*, 103(1), 46–52. <https://doi.org/10.1007/BF03404068>
30. Ozarda, Y., Ichihara, K., Aslan, D., Aybek, H., Ari, Z., Taneli, F., Coker, C., Akan, P., Sisman, A. R., Bahceci, O., Sezgin, N., Demir, M., Yucel, G., Akbas, H., Ozdem, S., Polat, G., Erbagci, A. B., Orkmez, M., Mete, N., ... Degirmen, E. (2014). A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(12), 1823–1833. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0228>

31. Ozarda, Y., Ichihara, K., Barth, J. H., & Klee, G. (2013). Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(5), 1027–1040. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0249>
32. Ozarda, Y., Sikaris, K., Streichert, T., & Macri, J. (2018). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits—A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(6), 420–431. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1482256>
33. Pacheco, L. S., Lacey, J. V., Martinez, M. E., Lemus, H., Araneta, M. R. G., Sears, D. D., Talavera, G. A., & Anderson, C. A. M. (2020). Sugar-sweetened beverage intake and cardiovascular disease risk in the California Teachers Study. *Journal of the American Heart Association*, 9(10), e014883. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014883>
34. Paisooksantivatana, K., Kongsomgan, A., Leohirun, L., Atamasirikul, K., & Kunakorn, M. (2009). Hemoglobin A1c level in healthy Thai adults: Reference interval and fasting plasma glucose. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(2), 236–240. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.028>
35. Pippitt, K., Li, M., & Gurgle, H. E. (2016). Diabetes mellitus: Screening and diagnosis. *American Family Physician*, 93(2), 103–109. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0115/p103.html>
36. Quintana, H., Bajura, F., Gómez, B., Castro, F., Roa, R., & Moreno, I. (2021). Salud de la mujer, género y enfermedades no transmisibles en Panamá. De asociación al riesgo. “Prototipo de una cohorte nacional de panameñas”. Informe de prevalencia de ENTs y factores de riesgo. [http://www.gorgas.gob.pa/SIGENSPA/documentos/INFO\\_RME%20TECNICO%20ENSPA%202019/INFORME\\_GENERO\\_ENTS.pdf](http://www.gorgas.gob.pa/SIGENSPA/documentos/INFO_RME%20TECNICO%20ENSPA%202019/INFORME_GENERO_ENTS.pdf)
37. Quintana, H. K., Montenegro, R., Hall, C. N., Lozano, J. T., Motta, J., & Roa, R. (2023). Cumplimiento de las normas de atención panameñas para la prevención secundaria de enfermedades no transmisibles: Hallazgos de la Encuesta Nacional de Salud de Panamá 2019. *Revista Médica de Panamá*, (54), 54–62. <https://doi.org/10.37980/im.journal.rmdp.20232174>
38. Quintana, H. K., Moreno Velásquez, I., Montenegro Mendoza, R., Niño Hall, C., Motta, J., & Roa, R. (2023). Diabetes mellitus, its prevalence, awareness, and control in Panama: Data from ENSPA 2019, a national cross-sectional study. *Medicine (United States)*, 102(32), e34600. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034600>
39. Saathoff, E., Schneider, P., Kleinfeldt, V., Geis, S., Haule, D., Maboko, L., Samky, E., De Souza, M., Robb, M., & Hoelscher, M. (2008). Laboratory reference values for healthy adults from southern Tanzania. *Tropical Medicine and International Health*, 13(5), 612–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02047.x>
40. Salawu, A., Karee, L., Akande, J. O., Akinboro, A., & Ogunro, P. (2016). Establishing population reference intervals of some electrolytes, urea and creatinine for adults in Ogbomoso, southwestern Nigeria. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(1), 44–49. <http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol15-issue1/Version-1/I015114449.pdf>
41. Sosa Pedreschi, A., Fontes, F., Roa, R., Quintana, H., & Mendoza, R. M. (2024). Malnutrition among children under age five in Panama: Results of the ENSPA 2019. *Annals of Global Health*, 90(1), 51. <https://doi.org/10.5334/aogh.4409>
42. World Health Organization. (2013). 2013–2020 global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
43. World Health Organization. (2021). Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
44. Xia, L., Chen, M., Liu, M., Tao, Z., Li, S., Wang, L., Cheng, X., Qin, X., Han, J., Li, P., Hou, L., Yu, S., Ichihara, K., & Qiu, L. (2016). Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical analytes in China. *Medicine (United States)*, 95(9), e2915. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002915>
45. Yang, S., Qiao, R., Li, Z., Wu, Y., Yao, B., Wang, H., Cui, L., Yang, Y., & Zhang, J. (2012). Establishment of reference intervals of 24 chemistries in apparently healthy adult Han population of northern China. *Clinical Biochemistry*, 45(15), 1213–1218. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.06.022>
46. Zhou, B., Sheffer, K. E., Bennett, J. E., Gregg, E. W., Danaei, G., Singleton, R. K., Shaw, J. E., Mishra, A., Lhoste, V. P. F., Carrillo-Larco, R. M., Kengne, A. P., Phelps, N. H., Heap, R. A., Rayner, A. W., Stevens, G. A., Paciorek, C. J., Riley, L. M., Cowan, M. J., Savin, S., ... Ezzati, M. (2023). Global variation in diabetes diagnosis and prevalence based on fasting glucose and hemoglobin A1c. *Nature Medicine*, 29(11), 2885–2901. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02610-2>

# ¿QUIERES PUBLICAR UN ARTÍCULO CIENTÍFICO?

## en nuestra revista

"Al final de esta revista encontrará el instructivo oficial para el sometimiento de artículos científicos CONALAC, con todas las normas y lineamientos actualizados."



Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos de Panamá  
Dirección: Bella Vista. Calle 43, PH Colores de Bella Vista, Piso 17, Oficina: A-B,  
Panamá



+ (507) 225-3508



+ (507) 6264-4893



info@conalac.com.pa

# Prevalencia de los principales síntomas y complicaciones ginecológicas en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ehlers-Danlos: Una revisión sistemática y Metaanálisis.

**Autores:**

Milagros J. Rodríguez C.<sup>1</sup>, José A. Cedeño<sup>2, 3</sup>, Luis Sotillo Bent<sup>2, 3</sup>, Omar A. Espinosa D.<sup>2, 3, 4</sup>.

1. Estudiante de Medicina de la Universidad Americana. Panamá, República de Panamá.

2. Centro Nacional Especializado de Genética Médica y Genómica, Caja de Seguro Social de Panamá. República de Panamá

3. Profesor departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá. Panamá, República de Panamá.

4. Profesor Facultad de Medicina Universidad Americana. Panamá, República de Panamá.

**Autor de correspondencia:** Dr. Omar A. Espinosa D. **Correo electrónico:** [oaetmpan@gmail.com](mailto:oaetmpan@gmail.com)

**DOI:** <https://doi.org/10.66253/conalac.v9.n1.a03>

## Abstract

Ehlers-Danlos syndrome is a genetic disorder that affects connective tissue and causes abnormal collagen synthesis, which affects the skin, ligaments, joints, and blood vessels. Several studies corroborate that female patient with this syndrome shows various gynecological symptoms and conditions such as dyspareunia, vulvodynia, dysmenorrhea, and endometriosis. Therefore, the objective of this systematic review and meta-analysis was to determine the prevalence of dyspareunia, dysmenorrhea, and endometriosis in patients diagnosed with Ehlers-Danlos syndrome. This systematic review included seven studies that analyzed patients with gynecological complications and diagnosed with Ehlers-Danlos syndrome. Of these, six were used to measure the combined prevalence of endometriosis and dyspareunia, and only four were used to determine the proportion of dysmenorrhea among patients. In this way, we found a combined prevalence of 78% (95% CI: 65 - 91) with dysmenorrhea, 53% (95% CI: 38 - 68) of patients with dyspareunia and 14% (95% CI: 6 - 23) with endometriosis. We can conclude that dysmenorrhea is the most prevalent gynecological symptom in patients with Ehlers-Danlos syndrome, followed by dyspareunia. Endometriosis is a condition that occurs in 14% of these patients, so its evaluation should be considered in patients diagnosed with Ehlers-Danlos.

**Keywords:** Ehlers-Danlos syndrome, Prevalence, Systematic review, Meta-analysis.

## Resumen

El síndrome de Ehlers-Danlos es un trastorno genético que afecta el tejido conectivo y causa una síntesis anormal de colágeno, lo cual afecta la piel, ligamentos, articulaciones y vasos sanguíneos. Estudios indican que pacientes femeninas con este síndrome presentan diferentes síntomas y condiciones ginecológicas como la dispareunia, vulvodinia, dismenorrea y endometriosis. Por este motivo el objetivo de esta revisión sistemática fue conocer cuál es la prevalencia de dispareunia, dismenorrea y endometriosis, en pacientes con diagnosticadas con Síndrome de Ehlers-Danlos. Esta revisión sistemática incluyó 7 estudios que analizaron pacientes con complicaciones ginecológicas y con diagnósticos de Ehlers-Danlos, de los cuales 6 fueron usados para calcular la prevalencia combinada de endometriosis y dispareunia y apenas 4 fueron usados para conocer la proporción de dismenorrea entre las pacientes. En este sentido encontramos una prevalencia combinada de 53% (IC del 95%: 38 - 68) de pacientes con dispareunia, 14% (IC del 95%: 6 - 23) con endometriosis y 78% (IC del 95%: 65 - 91) con dismenorrea. Podemos concluir que la dismenorrea es el síntoma ginecológico más prevalente en pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos, seguido de la dispareunia. La endometriosis es una condición que presenta 14% en estas pacientes por lo que se debe considerar su evaluación en pacientes con diagnóstico de Ehlers-Danlos.

**Palabras claves:** Síndrome de Ehlers-Danlos, Prevalencia, Revisión Sistemática, Metaanálisis.

## Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un trastorno genético que afecta el tejido conectivo y causa una síntesis anormal de colágeno, lo cual afecta la piel, ligamentos, articulaciones y vasos sanguíneos (Ross & Grahame, 2011). La prevalencia del síndrome de Ehlers-Danlos varía de entre 1 en 2.500 a 1 en 5.000 habitantes, con una prevalencia estimada entre 0.75% a 2%. A pesar de que este síndrome afecta a ambos sexos de todas las razas y grupos étnicos, se observan diferencias según el sexo, ya que entre el 10 % y el 30 % de los pacientes diagnosticados son masculinos, mientras que entre el 20 % y el 40 % son del sexo femenino (Hurst et al., 2014). Dependiendo de las manifestaciones clínicas, este trastorno puede clasificarse en trece subtipos reconocidos; el clásico (tipos I y II), el hiperlaxo (tipo III) y el vascular (tipo IV) son los más comunes y se heredan de forma autosómica dominante. A pesar que cada uno de estos subtipos presentan características específicas, la fragilidad cutánea, laxitud articular y anomalías vasculares son fenotipos comunes entre todos los subtipos. Sin embargo, estudios recientes destacan un espectro mucho más amplio de trastornos funcionales que afectan virtualmente a todos los sistemas incluyendo síntomas en común como disautonomía, trastornos gastrointestinales, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, entre otros (Castori et al., 2011).

En relación con el sexo femenino, algunos estudios reportan diferentes complicaciones ginecológicas en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos (Hurst et al., 2014). Entre algunas de estas complicaciones reportadas podemos destacar la dispareunia, vulvodinia y endometriosis. Estas pacientes pueden presentar una prevalencia de 77% de dispareunia en comparación con el 20% de la

población general. (Castori et al., 2012; Hugon-Rodin et al., 2016; Hurst et al., 2014). Por otro lado, en Estados Unidos la vulvodinia, afecta hasta al 8% de las mujeres que no presentan una patología subyacente identificable. (Reed et al., 2012; Bornstein et al., 2016; Glayzer et al., 2021).

Estudios en mujeres adultas con todos los tipos de SED muestran que entre el 33 % y el 76 % presentan sangrado menstrual abundante (SMA) y entre el 72 % y el 93 % presentan dismenorrea. Se ha planteado la hipótesis de que las anomalías del tejido conectivo y la fragilidad vascular contribuyen al sangrado excesivo, la contractilidad uterina alterada y la dismenorrea (Hernandez & Dietrich, 2020).

El Síndrome de Ehlers-Danlos, al afectar la integridad del tejido conectivo, puede predisponer a disfunción pélvica. Estos factores estructurales y neuromusculares pueden favorecer la aparición de dolor pélvico crónico, incluidos síntomas como la dispareunia profunda y superficial. Cuando se presenta conjuntamente con endometriosis, condición que ya de por sí conlleva una alta carga de dolor pélvico, la dispareunia puede intensificarse, volviéndose más resistente al tratamiento convencional y afectando gravemente la calidad de vida. Por todo lo antes expuesto, el objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar la prevalencia de las principales complicaciones ginecológicas en pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos y los aspectos epidemiológicos asociadas a las mismas.

## Métodos

### Pregunta de revisión

¿Cuál es la prevalencia de endometriosis y dispareunia en pacientes con complicaciones ginecológicas diagnosticadas con síndrome de Ehlers-Danlos?

## Criterios de inclusión

Esta revisión consideró estudios que realizaron descripciones clínicas en pacientes de consultas ginecológicas y que además poseían diagnóstico confirmado para síndrome de Ehlers-Danlos, con el fin de determinar la prevalencia y factores epidemiológicos asociados.

## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda inicial en MEDLINE utilizando términos de índice MeSH y palabras clave relacionadas. Esta búsqueda fue seguida por un análisis de las palabras clave en el texto del título, el resumen y los términos de índice utilizados para describir los artículos. Una segunda búsqueda, utilizando todas las palabras clave y términos de índice identificados, se realizó el 15 de febrero de 2025 en las siguientes bases de datos: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), la base de datos bibliográfica del Instituto Nacional de Medicina de EE. UU. (Medline), la base de datos de Elsevier (EMBASE), Web of Science y SCOPUS. La búsqueda de índices médicos MeSH incluyó los términos Ehlers-Danlos, ginecología, Departamento de obstetricia y ginecología y prevalencia.

## Evaluación de la calidad metodológica

Los artículos seleccionados para la recuperación de datos fueron analizados por dos revisores independientes que evaluaron la validez metodológica de cada texto antes de su inclusión en esta revisión.

## Análisis de Calidad

La calidad de las publicaciones incluidas se evaluó según los criterios derivados del método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Se otorgaron puntos a los estudios que no presentaron limitaciones en el diseño o la ejecución (riesgo de sesgo), inconsistencia en los resultados, evidencia basada en datos indirectos, imprecisión ni sesgo de publicación. Una puntuación de cuatro a cinco puntos se consideró de alta calidad, tres puntos de calidad moderada y de cero a dos puntos de baja calidad.

## Extracción de datos

Los datos se incorporaron al programa Review Manager (RevMan 5.3) para su análisis. Se creó una tabla de extracción de datos para evaluar la calidad de los datos demográficos, la ubicación del estudio, el tamaño de la muestra, el número de casos, el número de positivos y la prueba diagnóstica.

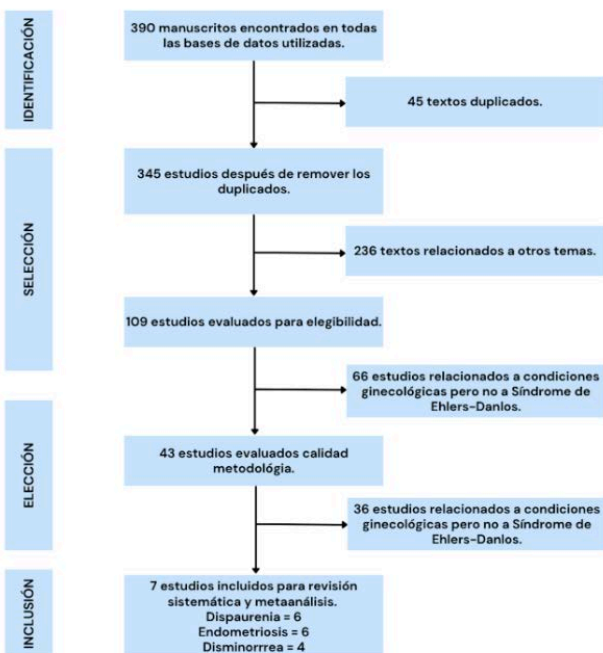
## Síntesis de datos

Se utilizó el método de metaanálisis de modelos de efectos aleatorios para analizar la prevalencia agrupada de comorbilidades en pacientes y casos mortales de COVID-19 en diferentes partes del mundo. La heterogeneidad entre los estudios se analizó mediante la prueba de Higgins ( $I^2$ ), que muestra el porcentaje de variación entre estudios. Estos análisis se realizaron con el software STATA, versión 12 (StataCorp LLC, Texas, EE. UU.).

## Resultados

Nuestra búsqueda arrojó 390 manuscritos relacionados con las estrategias de búsqueda utilizadas. Tras aplicar los criterios de exclusión (textos duplicados, artículos relacionados con otros temas, texto excluido por los criterios de revisión o calidad del método), se consideraron siete estudios para el análisis (Castori et al., 2012; Hugon-Rodin et al., 2016; Hurst et al., 2014; Glayzer et al., 2021; Hernandez & Dietrich, 2020; McIntosh et al., 1995; Sorokin et al., 1994), (Figura 1).

**Figura 1. Un diagrama de flujo de los pasos realizados en la revisión sistemática.**



Los estudios incluidos para calcular la prevalencia general de las complicaciones ginecológicas en pacientes con diagnóstico de Ehlers-Danlos se muestran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Un resumen de los estudios incluidos.**

Autor	País	edad media	total	Disminorrea	Dispareunia profunda	Endometriosis
Glazyer et al. 2021 [10]	EUA	38.2	1146	N.I.	730	303
Hernandez et al. 2019 [11]	EUA	N.I.	25	15	N.I.	N.I.
Hugon-Rodin et al. 2016 [6]	Francia	37.8	386	278	118	20
Horst et al. 2014 [7]	EUA	N.I.	775	704	576	98
Carstori et al. 2012 [5]	Italia	38.74	82	68	26	2
McIntosh et al. 1995 [12]	N.I.	N.I.	41	N.I.	23	11
Sorokin et al. 1994 [13]	N.I.	N.I.	95	N.I.	58	15

N.I. = No informado.

Según los criterios GRADE aplicados, los estudios que cumplieron los criterios de selección presentaron una alta calidad metodológica, con una puntuación de cinco. La prueba  $I^2$  indicó una baja heterogeneidad entre los estudios. No se evaluó el sesgo de publicación porque los métodos disponibles actualmente no se consideran útiles para estudios de proporciones.

**Prevalencia general de Dispareunia, Dismenorrea y Endometriosis.**

En los siete estudios incluidos fueron analizadas un total de 2,550 pacientes, las cuales presentaban diversas complicaciones ginecológicas incluyendo dispareunia, dismenorrea y endometriosis.

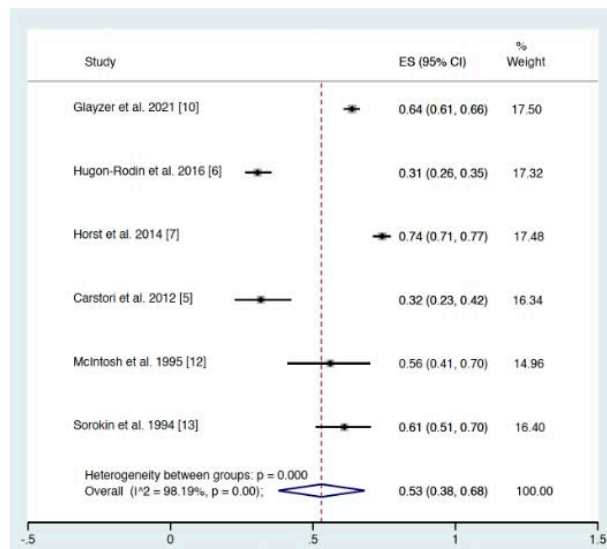
De estos estudios apenas cuatro poseían información del país donde se desarrollo la investigación siendo ellos Estados Unidos, Francia e Italia. Por otro lado, apenas tres manuscritos detallaban la edad media de las pacientes siendo entre 37 a 38 años.

Las comorbilidades reportadas en estos estudios incluyeron: menstruación irregular, menorragia, metrorragia, dismenorrea, vulvodinia, dispareunia profunda, intromisión dispareunia, endometriosis, ovarios poliquistico, quiste endometrial, fibroma uterino, hipertrofia endometrial.

De los siete estudios incluidos en esta revisión sistemática, seis fueron utilizados para calcular la prevalencia general dispareunia y endometriosis, mientras que apenas cuatro fueron utilizados para conocer la prevalencia de dismenorrea, entre las pacientes diagnosticadas con síndrome de Ehlers-Danlos.

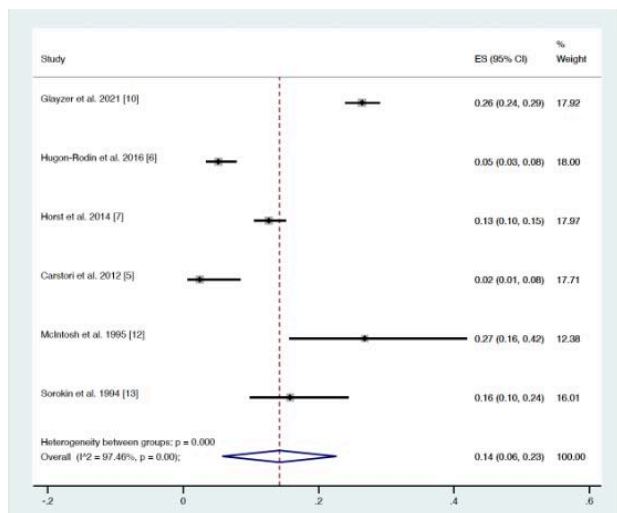
Al realizar el metaanálisis de efecto aleatorio corroboramos que la prevalencia combinada de dispareunia en pacientes diagnosticadas con Ehlers-Danlos fue de 53% (IC del 95%: 38 - 68) como se observa en la **Figura 2**.

**Figura 2. Diagrama de flujo de metaanálisis de efectos aleatorios de la prevalencia combinada de dispareunia en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ehlers-Danlos.**



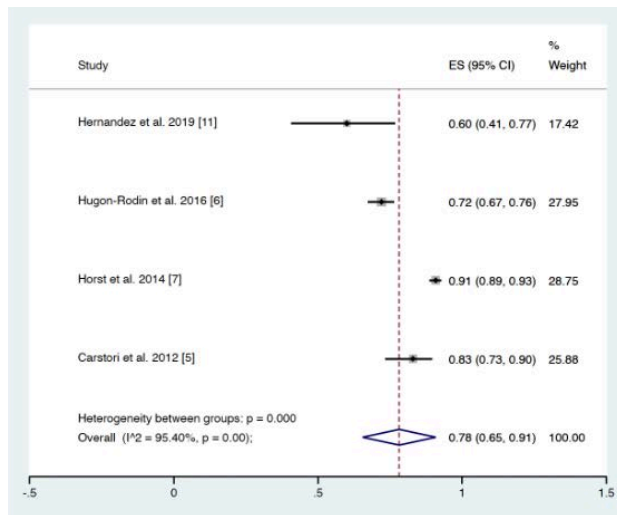
Por otro lado, la prevalencia combinada de pacientes con endometriosis calculada fue de 14% (IC del 95%: 6 - 23) **Figura 3.**

**Figura 3.** Diagrama de flujo de metanálisis de efectos aleatorios de la prevalencia combinada de endometriosis en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ehlers-Danlos.



Finalmente, entre los cuatros estudios analizados por dismenorrea fue calculada una prevalencia combinada de 78% (IC del 95%: 65 - 91) **Figura 4.**

**Figura 4.** Diagrama de flujo de metanálisis de efectos aleatorios de la prevalencia combinada de dismenorrea en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ehlers-Danlos.



## Discusión

En este estudio observamos que la prevalencia combinada de dismenorrea entre las pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ehlers-Danlos es de 78%, seguida de la dispareunia con 53%. Por otro lado, la endometriosis estuvo presente en 14%.

Con base en nuestros resultados, podemos inferir que la dispareunia representa una manifestación clínica de alta relevancia en mujeres con diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos (SED), particularmente en aquellas con diagnóstico asociado de dismenorrea y en menor medida a la endometriosis. En este contexto, podemos suponer que el dolor durante las relaciones sexuales no solo es un síntoma frecuente, sino también un marcador del compromiso multisistémico característico de estas pacientes.

Además, la dispareunia en estas pacientes no debe subestimarse, ya que suele tener un impacto significativo en la salud sexual, las relaciones interpersonales, la autoestima y el bienestar emocional. A menudo, las pacientes experimentan retrasos en el diagnóstico y una medicalización incompleta de sus síntomas, lo que contribuye a una mayor frustración y sufrimiento psicológico.

En nuestro estudio observamos que la dismenorrea es el segundo síntoma más frecuente en las pacientes con SED, Su relevancia clínica se puede manifestar no solo como un componente del dolor pélvico crónico, sino también como un marcador de disfunción ginecológica más compleja en este grupo de pacientes. Este tipo de dolor no solo compromete la calidad de vida, sino que también interfiere con la actividad académica, laboral y social, afectando de forma significativa el bienestar general.

La identificación de dismenorrea como un síntoma prominente en pacientes con SED puede servir como señal de alerta clínica para la evaluación de comorbilidades ginecológicas como la endometriosis y para la instauración de tratamientos integrales. En este sentido, un enfoque multidisciplinario que integre ginecología, reumatología, fisioterapia y manejo del dolor resulta esencial para ofrecer soluciones efectivas y personalizadas.

Al desarrollar este estudio, encontramos varias limitaciones. En primer lugar, no todos los estudios reportaron datos epidemiológicos y clínicos (edad, síntomas y condiciones clínicas). En segundo lugar, en los estudios de metaanálisis se recomienda que el sesgo de publicación se evalúe siempre mediante métodos estadísticos. Sin embargo, los métodos actualmente disponibles, como el gráfico de embudo y la prueba de regresión de Egger, no se consideran herramientas útiles en estudios sobre proporciones.

## Conclusiones

Podemos concluir que la dismenorrea es el síntoma ginecológico más prevalente en pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos, seguido de la dispareunia. La endometriosis es una condición que se presenta en 14% por lo que se debe considerar su evaluación en pacientes con diagnóstico de Ehlers-Danlos. Por todo lo expuesto debemos considerar que, en la práctica clínica, la identificación temprana de estos síntomas y condiciones puede ofrecer una ventana diagnóstica y terapéutica clave, permitiendo abordajes interdisciplinarios que integren ginecología, fisioterapia de suelo pélvico, manejo del dolor y salud mental. Reconocer estos síntomas como parte integral del cuadro clínico puede ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar los desenlaces a largo plazo.

## Referencias

1. Bornstein, J., Goldstein, A. T., Stockdale, C. K., Bergeron, S., Pukall, C., Zolnoun, D., ... The International Pelvic Pain Society. (2016). 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and Vulvodinia. *Obstetrics and Gynecology*, 127(4), 745–751.
2. Castori, M., Morlino, S., Dordoni, C., Celletti, C., Camerota, F., Ritelli, M., ... Colombi, M. (2012). Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(9), 2176–2182.8, 664–666. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.8.664>
3. Castori, M., Sperduti, I., Celletti, C., Camerota, F., & Grammatico, P. (2011). Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29, 998–1005.
4. Glayzer, J. E., McFarlin, B. L., Castori, M., Suarez, M. L., Meinel, M. C., Kobak, W. H., Steffen, A. D., & Schlaeger, J. M. (2021). High rate of dyspareunia and probable vulvodynia in Ehlers–Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders: An online survey. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 187(4), 599–608.
5. Hakim, A. J., & Sahota, A. (2006). Joint hypermobility and skin elasticity: The hereditary disorders of connective tissue. *Clinical Dermatology*, 24(6), 521–533.
6. Hernandez, A. M. C., & Dietrich, J. E. (2020). Gynecologic management of pediatric and adolescent patients with Ehlers–Danlos syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 33(3), 291–295.
7. Hugon-Rodin, J., Lebegue, G., Becourt, S., Hamonet, C., & Gompel, A. (2016). Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome: A cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 124.
8. Hurst, B. S., Lange, S. S., Kullstam, S. M., Usadi, R. S., Matthews, M. L., Marshburn, P. B., Templin, M. A., & Merriam, K. S. (2014). Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers–Danlos syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 123(3), 506–513.
9. McIntosh, L. J., Mallett, V. T., Frahm, J. D., Richardson, D. A., & Evans, M. I. (1995). Gynecologic disorders in women with Ehlers–Danlos syndrome. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2(3), 559–564.

10. Reed, B. D., Harlow, S. D., Sen, A., Edwards, R. M., Chen, D., & Haefner, H. K. (2012). Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstetrics and Gynecology*, 120(1), 145–151.

11. Ross, J., & Grahame, R. (2011). Joint hypermobility syndrome. *BMJ*, 342, c7167.

12. Sorokin, Y., Johnson, M. P., Rogowski, N., Richardson, D. A., & Evans, M. I. (1994). Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Reproductive Medicine*, 39(4), 281–284.

## ¿Sabías que...?

### Complicaciones ginecológicas en el Síndrome de Ehlers-Danlos

Datos basados en una revisión sistemática y metaanálisis (2025)



**78%** de las pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos presentan **dismenorrea**, siendo el síntoma ginecológico más frecuente.



**Más del 53%** presenta **dispareunia**, un síntoma que impacta la **salud sexual y emocional**.



**14%** La **endometriosis** está presente en el **14%** de estas pacientes, por lo que su evaluación es clave.

Fuente: revisión Sistemática y Metaanálisis sobre ginecológicas en pacientes con Síndrome Ehlers-Danlos (2025).



REVISTA PANAMEÑA DE LABORATORIO CLÍNICO E INVESTIGACIÓN

+ (507) 225-3508    + (507) 6264-4893    info@conalac.com.pa

UBICACIÓN TEMPORAL:  
BELLA VISTA CALLE 43, PH COLORES DE BELLA VISTA,  
PISO 17, OFICINA. A-B, PANAMÁ REPÚBLICA DE PANAMÁ.

NEW

# QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel 2



biolab  
Internacional S.A.

Las infecciones gastrointestinales son un reto global continuo, y un diagnóstico rápido y preciso es crucial. Los métodos tradicionales suelen ser lentos, lo que retrasa el tratamiento y aumenta los costos.

El QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel 2 de QIAGEN ofrece resultados en aproximadamente una hora, identificando hasta 22 patógenos bacterianos, virales y parasitarios con una sola prueba.

## Bacterias

- Campylobacter (C. jejuni, C. upsaliensis, C. coli)
- Clostridium difficile (toxina A/B)
- E. coli enteroagregativo (EAEC)
- E. coli enteroinvasivo (EIEC)/Shigella
- E. coli enteropatógeno (EPEC)
- E. coli enterotoxigénica (ETEC) lt/st
- Plesiomonas shigelloides
- Salmonella spp.
- E. coli productora de toxina similar a Shiga (STEC) stx1/stx2\* (incluida la identificación específica del serogrupo O157 de E. coli dentro de STEC)
- Vibrio vulnificus
- Vibrio parahaemolyticus
- Vibrio cholerae
- Yersinia enterocolitica

**PRECISIÓN COMPROBADA:** Identifica múltiples patógenos simultáneamente, minimizando errores.

## Referencias:

Impact of the QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel testing on the detection of pathogens (Engberg, J. et al. 2021)

## Virus

- Adenovirus F40/41
- Astrovirus
- Norovirus (GI, GII)
- Rotavirus A
- Sapovirus (GI, GII, GIV, GV)

## Parásitos

- Cryptosporidium
- Cyclospora cayentanensis
- Entamoeba histolytica
- Giardia lamblia

\* Esta información se puede utilizar para determinar el riesgo de ciertas poblaciones de pacientes de padecer Síndrome hemolítico urémico (HUS)

**SIMPLICIDAD MÁXIMA:** Menos de 1 minuto de tiempo práctico, cartuchos listos para usar a temperatura ambiente.

The impact of the QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel on pediatric infections (Muñoz-Almagro, C. et al. 2019)



www.biolabintl.com



@biolabintl



ventas@biolabintl.com



(+507) 229-7111  
(+507) 229-7336

# Determinación de variaciones genéticas relacionadas a enfermedades neurodegenerativas mediante secuenciación masiva por exoma clínico de personas mayores de Panamá.

## Autores:

Kensy Alvelo<sup>1</sup>†, Carolina E. Rodríguez R.<sup>2</sup>†, Estefani C. Sanchez Castillo<sup>3</sup>, Daniela N. Creus<sup>4</sup>, Paulett L. Gonzalez<sup>4</sup>, Juan Mewa<sup>5</sup>, Yaxelis Mendoza<sup>5</sup>, Giselle A. Rangel<sup>2, 6\*</sup>, Alcibiades E Villarreal<sup>2, 6\*</sup> y Gabrielle Britton<sup>2, 6\*</sup>.

## Afiliaciones:

1. Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y Tecnología. Universidad de Panamá (UP). Ciudad de Panamá, República de Panamá.
2. Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología (INDICASAT-AIP), Ciudad del Saber, República de Panamá.
3. Instituto de Investigación, Innovación y Gestión del Conocimiento, Caja de Seguro Social (CSS), Ciudad de la Salud, República de Panamá.
4. Facultad de Medicina. Escuela de Tecnología Médica. Universidad de Panamá (UP), Ciudad de Panamá, República de Panamá.
5. Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES), Ciudad de Panamá, República de Panamá.
6. Sistema Nacional de Investigación (SNI) in Panama's Secretaría Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación (SENACYT), Panama.

† Estos autores contribuyeron de manera equitativa en el artículo.

## Autores por correspondencia:

Giselle Rangel, PhD. E-mail: [grangel@indicat.org.pa](mailto:grangel@indicat.org.pa); Teléfono: (+507) 69975525.

Alcibiades E. Villarreal, PhD. E-mail: [avillarreal@indicat.org.pa](mailto:avillarreal@indicat.org.pa); Teléfono (+507) 6070-7966, Dirección Postal: Edificio 208, Ciudad del Saber, Panamá.

DOI: <https://doi.org/10.66253/conalac.v9.n1.a04>

## Abstract

Neurodegenerative diseases (ND) represent a growing worldwide problem due to the increase in population aging that is advancing rapidly and where age is the most recognized risk factor for the development of multiple ND. Population aging is occurring more rapidly in low- and middle-income countries, such as Panama, making it a priority for the country to identify genetic factors associated with these conditions at an early stage, which is necessary information for the development of effective preventive and therapeutic strategies. The objective of this study was to identify genetic variants related to ND in older adults in Panama. A total of 44 DNA samples from participants  $\geq 50$  years recruited in the community by the Panama Aging Research Initiative-Health Disparities (PARI-HD) were analyzed by massive sequencing using clinical exome. The data obtained were analyzed using a customized virtual panel for the identification of variants in 138 genes related to ND. A total of 294 genetic variants were identified, 73.9% being benign, 20.7% variants of uncertain significance (VUS), 3.4% probably pathogenic and 2.0% pathogenic. Presenting variants such as CR1 and TREM2 related to Alzheimer's disease, PRKN, NEFH and GIGYF2 related to Parkinson's disease, HLA-DRB1 with multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis and GRN variant related to frontotemporal dementia. This study establishes the basis for a better understanding of genetic risk factors in our population, and is conducive to the integration of massive sequencing as a tool for the personalization of the clinical management of these pathologies.

## Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son un problema creciente sobre la población mundial debido al incremento del envejecimiento poblacional que avanza rápidamente y en donde la edad es el factor de riesgo más reconocido para el desarrollo de múltiples EN. El envejecimiento poblacional está ocurriendo más rápidamente en países de bajo y mediano ingreso, como lo es Panamá, por lo que resulta prioritario para el país, la identificación temprana de factores genéticos asociados a estas condiciones, información necesaria para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas efectivas. Este estudio tuvo como objetivo identificar variantes genéticas relacionadas a EN en adultos mayores de Panamá. Un total de 44 muestras de ADN de participantes  $\geq 50$  años reclutados en la comunidad por la Iniciativa de Investigación sobre el envejecimiento en Panamá-Disparidades de Salud (PARI-HD) fueron analizadas por secuenciación masiva utilizando exoma clínico. Los datos obtenidos fueron analizados utilizando un panel virtual personalizado para la identificación de variantes en 138 genes relacionados con EN. Se identificaron un total de 294 variantes genéticas, resultando el 73,9% benignas, el 20,7% variantes de

variantes de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés), el 3,4% probablemente patogénicas y el 2,0% patogénicas. Presentando variantes como CR1 y TREM2 relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, PRKN, NEFH y GIGYF2 relacionadas con la enfermedad de Parkinson, HLA-DRB1 con la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y la variante GRN relacionada con la demencia frontotemporal. Este estudio establece las bases para una mejor comprensión de los factores de riesgo genéticos en nuestra población, y que propicia a la integración de la secuenciación masiva como herramienta para la personalización del manejo clínico de estas patologías.

---

## Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) como la Enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Parkinson (EP), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Demencia Frontotemporal, Demencia por cuerpos de Lewy, Distrofia y Demencia de inicio temprano, entre otras, son un problema creciente a nivel mundial debido a su estrecha relación con el envejecimiento poblacional. Dos de cada tres personas en edad avanzada viven en las regiones de Latinoamérica, el Caribe y Asia, este número se incrementará en el 2050 a 4 de 57 (Alvarez-Mora et al., 2023) representando para Panamá un aumento del 24% de la población. De acuerdo con las estadísticas sanitarias mundiales, durante el 2019 la Organización Mundial de Salud reporta que hubo un incremento a 7 de 10 (44%) la frecuencia de muertes en el mundo causadas por enfermedades no transmisibles, posicionando la Enfermedad de Alzheimer en tercer lugar tanto en América como en Europa representando el 60% a 80% en los casos de demencia, destacando a las mujeres como el grupo más afectado (Alzheimer's Association., 2023) (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Por tanto, la identificación temprana de factores genéticos asociados a estas condiciones es crucial para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas efectivas.

Se han logrado grandes avances en nuestra capacidad para determinar la etiología genética de muchas enfermedades neurológicas mediante la utilización de plataformas de secuenciación de nueva generación (NGS por su sigla en inglés). Esta tecnología ha proporcionado nuevos avances en la búsqueda de los mecanismos causantes de las enfermedades neurológicas (Bras et al., 2012). La utilización de NGS ofrece la posibilidad de tamizar regiones regulatorias de proteínas codificantes y no codificantes de los genes candidatos a biomarcadores, así, generar conocimiento sobre cómo se pueden determinar diferentes perfiles de genes como factores de riesgo para la aparición de las EN en la población panameña donde podría ayudar a dirigir una atención personalizada al individuo beneficiando el pronóstico de la enfermedad. Este estudio tuvo como propósito la determinación de variaciones genéticas vinculadas a enfermedades neurodegenerativas en una muestra de personas mayores de Panamá mediante técnica NGS por exoma clínico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Características y tamaño de la muestra*

Se realizó un estudio analítico descriptivo y observacional de una submuestra de 44 participantes reclutados por La Iniciativa Panameña de Investigación sobre el Envejecimiento- Disparidades en Salud (PARI-HD).

PARI-HD es un estudio longitudinal sobre la salud cognitiva y funcional de los adultos mayores en Panamá, donde se reclutan personas de 50 o más años de edad, alfabetizados y sin demencia reclutados en la comunidad mediante muestreo por conveniencia a través de medios de comunicación disponibles, de boca a boca y la divulgación en la comunidad.

*Extracción de ADN*

El ADN de los participantes fue extraído a partir de muestras sanguíneas, utilizando el kit BIO-TEK D3392-02 E.Z.N.A.® Blood DNA, basado en el sistema de columnas con membrana de gel de sílice. Se determinó la concentración de las muestras de ADN por espectrofotometría con un multilector de absorbancia EPOCH™ (BioTek).

*Evaluación de la integridad de la muestra*

Se seleccionaron las muestras más adecuadas para la secuenciación NGS considerando como criterio una cuantificación del ADN  $\geq 30$  ng/ $\mu$ l, una ratio de pureza 260/280  $\geq 1.6$  y una gráfica dentro de una absorbancia 10 mm hasta de 0.9 en una longitud de onda de 260 nm obtenido con Nanodrop 2000 (Thermo Scientific™). Además, se realizó electroforesis en gel de agarosa al 0.7% en buffer TBE 1X, visualizando el ADN con GelRed® y aplicando 100V durante 40-60 minutos.

*Construcción de librerías, secuenciación*

Para la construcción de librerías, se utilizó kit de preparación de ADN enriquecido (Illumina). Se utilizaron  $\geq 50$  ng de ADN por muestra para obtener librerías enriquecidas e indexadas. Estas fueron desnaturalizadas e introducidas en el secuenciador NextSeq 550 (NB552767), ubicado en las instalaciones del Laboratorio de Genómica del INDICASAT.AIP (Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología), Ciudad de Panamá. Y los datos generados se almacenaron en la plataforma BaseSpace® Sequence Hub de Illumina.

*Análisis de los datos de secuenciación*

El análisis primario de los datos se realizó con el software Sequencing Analysis Viewer, evaluando los parámetros de calidad de la corrida. El análisis secundario se llevó a cabo con DRAGEN, una herramienta en la nube de BaseSpace, que permitió ensamblar las lecturas, filtrarlas por calidad y alinearlas con un genoma de referencia a partir de archivos FastQ. Finalmente, en el análisis terciario, se utilizaron los archivos VCF obtenidos para identificar y clasificar variantes mediante la plataforma Franklin (Genoox). En la tabla 1, se presenta el listado de genes incluido en el panel virtual para el análisis de los datos se secuenciación.

**Tabla 1. Listado de genes incluidos en panel virtual para determinar variantes genéticas relacionadas a Enfermedades neurodegenerativas en muestra de estudio.**

Enfermedad neurodegenerativa	Genes incluidos	Referencias
Enfermedad de Alzheimer	APP, PSEN1, PSEN2, APOE, CLU, PICALM, CR1, BIN1, CD33, MS4A4A, MS4A6E, CD2AP, EPHA1, ABCA7, CASS4, CELF1, FERMT2, INPP5D, MEF2C, NME8, PTK2B, SLC24A4, RIN3, SORL1, ZCWPW1, TREM2, ADAM10, PVRL2, ABI3, PLCG2, CSF1R, TP53INP1, GRN, TOMM40, PNRP, MAPT, AP4E1, AP4M1, EIF2B2, PFN1, CYB561, TOMM40, WWOX/MAF, SCIMP/RABEP1, MAPT, HLA-DRB1, PSMB8, IQCK, ADAMTS4, HESX1, CLNK, OARD1, CNTNAP2, SPH1, KAT8, SCIMP, CYB561.	(Gaiteri et al., 2016; Karran et al., 2011; Lambert et al., 2013)
Enfermedad de Parkinson	VPS35, SNCA, LRRK2, PRKRA, GBA, RAB39B, TMEM230, GCH1, VPS13C, PARK2, PINK1, PARK7, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, SYNJ1, DNAJC6, SCARB2, CHCHD2, POLG, TAF1, EIF4G1, GIGYF2, HTRA2, SLC18A2, OPA1, TMEM175, SCN3A, VAPB, TH, C9orf72, SNCAIP, TMEM175, LRRN3, PRKN, DNAJC13, UCHL1, PODXL, PTRHD1.	(Healy et al., 2008; Klein & Westenberger, 2012; Lesage & Brice, 2009; Paisá N-Ruiz et al., 2004)
Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)	SOD1, TARDBP, FUS, PFN1, SQSTM1, ANG, DCTN1, FIG4, VAPB, MAPT, TARDBP, C9orf72, KIF5A, PON1, SPG11.	(Chiò et al., 2018; Don W. Cleveland, 2001; Renton et al., 2014; Van Deerlin et al., 2008)
Distonia	TOR1A, THAP1, APTX, ATM, PRRT2, ANO3, TH, ATP1A3, TAF1, SLC39A14, SLC30A10, SPR, SLC6A3.	(Albanese et al., 2019; Fuchs et al., 2013; Jinnah & Factor, 2015)
Epilepsia	SCN1A, PRRT2, SCN8A.	(Harrow & Jobe, 2007; Steinlein, 2001)

*Consideraciones éticas*

Las muestras que se analizaron pertenecen a participantes reclutados en la cohorte comunitaria de PARI-HD, protocolo denominado "Estudio de cohortes prospectivo para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de biomarcadores en sangre para el deterioro cognitivo leve y la progresión a la enfermedad de Alzheimer".

La cual cuenta con la aprobación del comité Institucional de Ética e investigación de la Caja de Seguro Social, Pol. Manuel Ferrer Valdés (CIEI-CSS-P-083-16). Este protocolo también está registrado en RESEGIS (código 35).

Se ejecutó un análisis descriptivo calculando las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias y desviación estándar para las variables continuas. Se realizó un análisis descriptivo de variantes genéticas encontradas en la muestra analizada, incluyendo el reporte de la frecuencia de presentación de variantes repetidas en la muestra, con su intervalo de confianza al 95%.

## RESULTADOS

### *Características demográficas y clínicas de la muestra de estudio.*

Las características demográficas y clínicas de la muestra se resumen en la Tabla 2. Los participantes eran en su mayoría mujeres (70.5%) con una edad media de 70.3 años (DE = 7.4). Los participantes completaron 15.3 años de educación formal (DE = 4.2), y la mayoría de la muestra obtuvo un título universitario (52.3%). Las mediciones del índice de masa corporal (IMC) (M = 27,5 kg/m<sup>2</sup>, DE = 3.6) indicaron que la mayoría de participantes tenía sobrepeso (79.5%). Los participantes declararon padecer al menos una enfermedad crónica en 84% de los casos, de las cuales las más comunes eran la hipertensión (52.3%), la osteoporosis (29.5%) y diabetes (22.7%). Además, los participantes declararon tener dificultades para dormir (45.5%), deficiencias visuales (29.5%), tabaquismo pasado o actual (34.1%) y polifarmacia (22.7%). Una proporción menor de participantes cumplía los criterios de depresión geriátrica (15.9%) según el GDS-15

(Escala de Depresión Geriátrica de 15 ítem), y la prueba MMSE (Mini Prueba del Estado Mental), una evaluación neuropsicológica que emplea un puntaje de corte de 25 para determinar la presencia de deterioro cognitivo global, esta reveló que ninguno de los participantes presentaba deterioro, ya que todos obtuvieron puntajes superiores a 25. Sin embargo, muchos de los participantes (43.2%) reportaron quejas subjetivas de memoria.

**Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la muestra de estudio.**

		Total (N = 44) n (%) / M (DS)
Edad (años)		70.3 (7.4)
	Rango	60.2-91.8
Sexo, mujer		31 (70.5)
Status marital		
	Sin pareja	19 (43.2)
	Con pareja	25 (56.8)
Años de educación		15.3 (4.2)
	Rango	6-25
Máximo nivel de educación alcanzado		
	Primaria	7 (15.9)
	Secundaria	14 (31.8)
	Universidad	23 (52.3)
Ingreso mensual (dólares)		
	< 500	5 (11.4)
	501-1200	15 (34.1)
	>1200	24 (54.5)
Índice de masa corporal (IMC)		27.5 (3.6)
	Rango	19.9-36.4
Categorías de IMC		
	Bajo (<18.5)	0 (0)
	Normal (18.5-24.9)	8 (18.2)
	Sobrepeso (>25)	35 (79.5)
Enfermedades crónicas		
	0	7 (15.9)
	1-4	35 (79.4)
	>5	2 (4.5)
Condiciones crónicas (Si)		
	Diabetes	10 (22.7)
	Hipertensión	23 (52.3)
	Asma	6 (13.6)
	Cáncer	5 (11.4)
	Enfermedad cardiovascular	6 (13.6)
	Enfermedad cerebrovascular	3 (6.8)
	Enfermedad pulmonar	5 (11.4)
	Enfermedad renal	2 (4.5)
	Artritis	5 (11.4)
	Osteoporosis	13 (29.5)
Deterioro visual (Si)		13 (29.5)
Deterioro auditivo (Si)		4 (9.1)
Dificultad para dormir (Si)		20 (45.5)
Consumo de tabaco (Si)		15 (34.1)
Presión sistólica (mmHg)		144.3 (24.9)
Polifarmacia (Si)		10 (22.7)
Síntomas depresivos según criterio DGS-15 (depresión, Si)		7 (15.9)
Caidas en el último año (Si)		12 (27.3)
Caidas recurrentes en el último año		
	1	6 (13.6)
	≥2	6 (13.6)
Deterioro cognitivo subjetivo (Si)		19 (43.2)
Deterioro cognitivo objetivo (puntaje MMSE)		27.6 (1.4)
	Rango	25-30

**Resultados de la secuenciación y análisis primario**

Se generaron 149.4 Gbp de información cumpliendo con todas las métricas de calidad, incluyendo controles de calidad de las lecturas por línea y la celda de flujo. Las métricas de lectura registradas se presentan en la **tabla 3**.

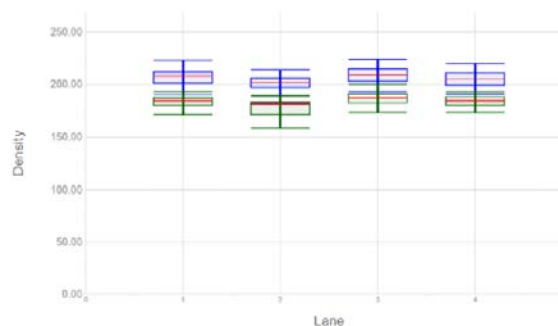
**Tabla 3. Métrica de lectura de secuenciación masiva ejecutada.**

Lecturas	Ciclos	Rendimiento (Gbp)	Rendimiento del proyecto (Gbp)	Alineado (%)	Tasa de error (%)	Ciclo de intensidad 1	% > Q30
Lectura 1	149	70.4	70.4	0.9	0.5	8816.4	88.0
Lectura 2	10	4.3	4.3	0	0	7612.4	95.8
Lectura 3	10	4.3	4.3	0	0	6555.6	94.9
Lectura 4	149	70.4	70.4	0.9	0.5	8394.8	87.3
Total de lecturas no indexadas	298	140.9	140.9	0.9	0.5	8605.6	87.7
Total	318	149.4	149.9	0.9	0.5	7844.8	88.1

El análisis primario demostró que el 93.0% de las lecturas fueron identificadas por índices y el 6.9% representó el porcentaje de conglomerados que pasaron el filtro y no pudieron ser asignados a un índice. El coeficiente de variación para el número de recuentos en todos los índices del carril 1 fue de 0.6 y los valores mínimos y máximos de representación para cualquier índice fue de 0.6 y 5.0, respectivamente. Las métricas de calidad de la indexación para los carriles 2, 3 y 4, son similares a los presentados con el carril 1 y donde se confirma que todas las muestras indexadas estén correctamente representadas. Las puntuaciones de calidad de la secuenciación miden la probabilidad de que se llame incorrectamente a una base. La gráfica Q-Score (Figura 1) evalúa la distribución del número de bases por puntuación de calidad de la corrida acumulativa que fue de 132.9 G, representando el 87.8%. Solo se incluyen las bases de las lecturas que pasan el filtro de calidad.



**Figura 1. Gráfica de puntuaje de calidad.** El mapa de calor Q-Score proporciona una visión general de las puntuaciones de calidad en todos los ciclos donde para los primeros 100 ciclos en ambas superficies se alcanza no menos del 80% del puntaje de calidad. Los datos por carril permiten ver métricas de calidad por carril, la densidad de los clústeres ejecutadas fue similar, con un promedio total de los 4 carriles en 205.5 ± 6.3 K/mm<sup>2</sup>. Los resultados sobre la densidad de clústeres obtenida se mantienen en el rango recomendado por la casa comercial que es de 170–220 K/mm<sup>2</sup> utilizando el equipo NetSeq. Se determinó la densidad óptima de clústeres para examinar la diferencia en las métricas de calidad entre carriles. En la figura 2 se muestra que para todos los carriles la densidad de los clústeres ejecutadas fue similar, con un promedio total de los 4 carriles en 205.5 ± 6.3 K/mm<sup>2</sup>. Los resultados sobre la densidad de clústeres obtenida se mantienen en el rango recomendado por el fabricante que es de 170–220 K/mm<sup>2</sup> utilizando el equipo NetSeq.



**Figura 2. Gráfica de datos por carril.** Se presentan los resultados de calidad por carril sobre la densidad de clústeres alcanzada en la corrida de secuenciación.

### Resultados de la secuenciación y análisis secundario

El análisis secundario consistió en ensamblar las lecturas obtenidas durante la secuenciación con el genoma humano de referencia Homo sapiens (1000 Genomes hg38-altmaskedv3-graph-enabled) utilizando el software DRAGEN. Mediante este análisis las lecturas se evaluaron y filtraron según su calidad. Hay cuatro grupos diferentes de métricas que se generan en diferentes etapas del análisis: Métricas de enriquecimiento, Mapeo y alineación, VCF, Métricas de duración y Métricas e informes de enriquecimiento. En promedio, el 99.3% de las lecturas obtenidas pasaron el filtro de alineación con el genoma de referencia, por tanto, el 73.4% de las lecturas resultaron enriquecidas con el alineamiento.

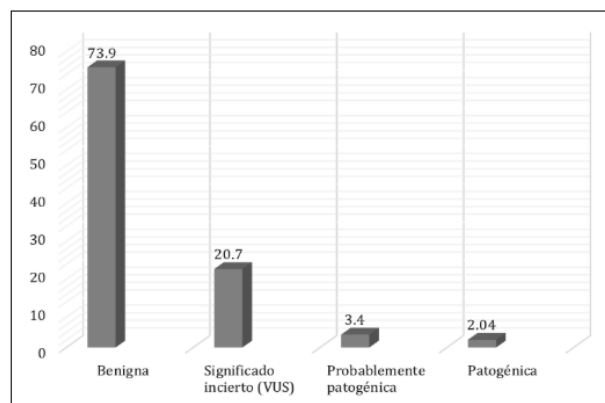
Asimismo, a nivel de bases, el 99.3% de los nucleótidos identificados durante la secuenciación se alinearon con el genoma de referencia. La longitud mediana del promedio fragmento secuenciados fue de  $206.7 \pm 84.4$ , con un rango de 33.1-628.0.

Sin embargo, solo se alcanzó un porcentaje de cobertura con una profundidad de 20X del 30.1%. con respecto a las variantes, se identificaron en promedio 13,827 variantes de un solo nucleótido y 1,166 inserciones/delecciones (indels).

### Resultados de la secuenciación y análisis terciario

Para el análisis terciario, utilizando la plataforma en línea Franklin, se utilizaron los archivos VCF. Se filtraron los resultados mediante la aplicación de un panel virtual personalizado que incluyó 138 genes. En un total de 44 muestras incluidas en el análisis,

se identificaron 294 variaciones genéticas que han sido vinculadas a enfermedades neurodegenerativas. De estas variables genéticas, 217(73.9%) son benignas, 61(20.7%) variantes de significado incierto (VUS), 10(3.4%) variantes como probablemente patogénicas y 6(2.0%) como patogénica (**Figura 3**).



**Figura 3.** Porcentaje de variantes asociadas a enfermedades neurodegenerativas.

En la tabla 4 se describen las variantes asociadas a cada enfermedad. Para la enfermedad de Alzheimer, se encontraron un total de 4 variantes distribuidas en los genes CR1 y TREM2. De estas, 1 variante fue clasificada como benigna (25%) y correspondió a CR1 (c.6151A>G), con una frecuencia del 9.1%. Las otras 3 variantes (75%) fueron clasificadas como VUS (variantes de significado incierto): CR1 (c.1333A>G), CR1 (c.1253-9\_1253-8insG) y TREM2 (c.469C>T), cada una con una frecuencia del 9.1%. Esto refleja que la mayoría de las variantes asociadas a Alzheimer en esta muestra son inciertas respecto a su patogenicidad.

En las variantes relacionadas con ELA, se identificó una única variante en el gen NEFH (c.1973\_1978del), clasificada como VUS (100%), con una frecuencia del 9.1%. Esto indica que no se detectaron variantes benignas o patogénicas claras en esta muestra para ELA. En las variantes asociadas a Esclerosis Múltiple (EM), se identificó una única variante en el gen HLA-DRB1 (c.41C>T), clasificada como VUS (100%), con una frecuencia del 13.6%.

Este hallazgo sugiere que no se encontraron variantes benignas ni patogénicas conocidas relacionadas con EM en esta muestra. En las variantes asociadas a Demencia Frontotemporal, se identificó una variante en el gen GRN (c.1973\_1978del). Esta variante fue clasificada como VUS (variante de significado incierto), con una frecuencia del 9.1% (4 de 44 muestras). Esto indica que no se detectaron variantes benignas o patogénicas claras asociadas con Demencia Frontotemporal en esta muestra. En las variantes asociadas a Enfermedad de Parkinson (EP) identificadas en las 44 muestras, se encontraron un total de tres variantes distribuidas en los genes PRKN, NEFH y GIGYF2. De estas, dos variantes fueron clasificadas como benignas (66.7%) y se localizaron en los genes PRKN (c.500G>A) y GIGYF2 (c.3626\_3646del), cada una con una frecuencia de aparición del 9.1%. La variante restante, NEFH (c.1973\_1978del), fue categorizada como una variante de significado incierto (VUS), representando el 33.3% de las variantes asociadas a EP, con una frecuencia del 9.1%. Estos hallazgos reflejan que la mayoría de las variantes relacionadas con Parkinson en esta muestra fueron benignas.

**Tabla 4. Variantes genéticas que comparten los participantes de la muestra de estudio**

Gen	Variante	Polimorfismo	Categorización de la variante	Enfermedad asociada	Frecuencia de aparición en la muestra	Intervalo de confianza al 95%
HLA-D RB1	C.41C>T	rs9270302	VUS	Esclerosis múltiple	13.6 (6/44)	5.2-27.1
CR1	c.1333A>G	rs3818565	VUS	Enfermedad de Alzheimer (EA)	11.4 (5/44)	4.5-24.4
TREM2	c.469C>T	rs2234255	VUS	EA	9.1 (4/44)	3.0-21.7
CR1	c.1253-9_1253	Rs17047661	VUS	EA	9.1 (4/44)	3.0-21.7
GIGYF2	c.3626_3646del	rs527464858	Benigna	Enfermedad de Parkinson (EP)	9.1(4/44)	2.9-20.3
CR1	c.6151A>G	rs149099494	Benigna	EA	9.1(4/44)	2.9-20.3
NEFH	c.1973_1978del	rs149571560	VUS	EP	9.1(4/44)	2.9-20.3
PRKN	c.500G>A	Rs1801474	Benigna	EP	9.1(4/44)	2.9-20.3

## Discusión

El presente estudio utilizó secuenciación masiva (NGS) por exoma clínico para identificar variantes genéticas asociadas con enfermedades neurodegenerativas en muestras de ADN de personas  $\geq 60$  años de Panamá.

Sobre el rendimiento de la corrida de secuenciación y análisis primario podemos resaltar que se generaron 149.4 Gbp de datos en un total de 318 ciclos. El porcentaje de bases con Q30 fue del 87.8%, un valor que supera el umbral mínimo de calidad para proyectos de secuenciación poblacional y asegura una baja tasa de errores en las lecturas. Estudios previos han demostrado que porcentajes de Q30 por encima del 80% son fundamentales para garantizar resultados reproducibles en análisis genómicos de alto rendimiento. Por ejemplo, se ha reportado valores de Q30 superiores al 85% en análisis realizados con secuenciadores Illumina (Goodwin et al., 2016), destacando su importancia para estudios de poblaciones humanas y animales. Asimismo, se ha documentado que tecnologías como Illumina HiSeq 2000 y MiSeq presentan Q30 consistentes alrededor del 90% en corridas de hasta 300 ciclos, mientras que otros métodos, como Ion Torrent, tienden a mostrar una caída en calidad en lecturas largas (Quail et al., 2012).

El mapa de calor mostró ligeras disminuciones en la calidad de las bases ( $>80\%$  Q30) en ciclos posteriores, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura debido a errores acumulados en lecturas largas. Según algunos autores (Quail et al., 2008) en plataformas Illumina como HiSeq 2000 y MiSeq, la calidad de las bases tiende a decrecer en los últimos ciclos, con porcentajes de Q30 que caen de un promedio de 85%-90%

al inicio de la corrida a valores de 75%-80% hacia el final, particularmente en lecturas mayores a 250 pb. Además (Fleige & Pfaff, 2006) señalaron que estas disminuciones en calidad pueden impactar la precisión en la identificación de variantes genómicas complejas, como las inserciones y deleciones en regiones de baja complejidad. Sin embargo (Glenn, 2011) argumenta que, a pesar de estas limitaciones, los valores de Q30 >80% son aceptables para la mayoría de los análisis genómicos, siempre y cuando se utilicen herramientas de corrección bioinformática para mitigar errores acumulativos.

La densidad promedio de clústeres alcanzada (205.5 K/mm<sup>2</sup>) estuvo dentro del rango óptimo (170–220 K/mm<sup>2</sup>) recomendado por el fabricante del equipo NextSeq 550, garantizando lecturas eficientes y una distribución uniforme de las muestras en la celda de flujo (Bentley et al., 2008). Johnson y colaboradores (Johnson et al., 2019) analizaron densidades de clústeres en proyectos de microbioma humano (n = 300 muestras) utilizando secuenciadores NovaSeq y encontraron que densidades mayores a 230 K/mm<sup>2</sup> aumentaron los índices de error en regiones repetitivas, especialmente en amplicones largos (>500 pb).

En contraste, valores dentro del rango óptimo (170–220 K/mm<sup>2</sup>) aseguraron una cobertura uniforme de las regiones génicas y una tasa de éxito superior al 95% en la identificación de variantes. Sobre el análisis secundario podemos destacar que el porcentaje de lecturas alineadas superó el 99% en todas las muestras, reflejando tanto la calidad de las lecturas como la precisión del genoma de referencia empleado, el cual fue GRCh38, en donde la última versión del genoma de

referencia empleado, el cual fue GRCh38, en donde la última versión del genoma de referencia humano fue publicada por el Genome Reference Consortium en 2013, un esfuerzo conjunto entre el National Center for Biotechnology Information (NCBI), el European Bioinformatics Institute (EBI) y el Wellcome Trust Sanger Institute (Genome Reference Consortium, 2013). Este valor está en el rango superior de calidad esperada para estudios de secuenciación de alto rendimiento, donde típicamente se reportan valores >95% (Sims et al., 2014). El enriquecimiento de lecturas dirigidas osciló entre 70% y 84%, lo que indica una alta especificidad del diseño experimental para capturar las regiones objetivo (Gnirke et al., 2009).

Sobre los hallazgos genéticos y las variantes de relevancia identificadas podemos mencionar el gen HLA-DRB1: Variantes como c.41C>T con polimorfismo rs9270302 y c.640\_641insTG con polimorfismo rs35837054, asociadas a esclerosis múltiple (EM), fueron recurrentes en el análisis. Este hallazgo es consistente con estudios previos que identifican a HLA-DRB1 como uno de los principales loci genéticos asociados con predisposición a EM (Sawcer et al., 2014). Para el gen NOTCH3 (c.3058G>T) con polimorfismo rs35769976, el cual ha sido relacionado con enfermedades cerebrovasculares; su presencia en este análisis refuerza su relevancia clínica y concuerda con hallazgos reportados anteriormente (Joutel et al., 1996). En el gen CR1 (c.1333A>G) con polimorfismo rs3818565: Clasificada como VUS, está relacionada con la enfermedad de Alzheimer en la literatura. Sin embargo, estudios previos señalan que su impacto puede variar dependiendo del contexto genético y ambiental, subrayando la necesidad de análisis adicionales (Lambert et al., 2013). A pesar de la concordancia general con la literatura, se identificaron ciertos puntos que merecen atención. Por un lado, algunas variantes consideradas benignas en este análisis, como ABCA7,

han sido reportadas como factores de riesgo en Alzheimer. Esto podría deberse a diferencias en la población analizada o a limitaciones en las bases de datos utilizadas. Estudios han explorado cómo la pérdida de función de ABCA7 afecta la inflamación microglial y las propiedades mitocondriales, exacerbando el daño neuronal (Wang et al., 2025). Esto refuerza la importancia del transporte de lípidos y la función microglial en la patogénesis de esta enfermedad (Bellenguez et al., 2022). Adicionalmente, un meta-análisis reciente demostró que variantes específicas de ABCA7 están significativamente asociadas con el riesgo de Alzheimer en diferentes poblaciones, aunque algunos polimorfismos muestran variabilidad en función de la etnicidad y otros factores genéticos y ambientales (Dib et al., 2021).

Las variantes que son consideradas benignas podrían tener diferentes efectos en las poblaciones de América Latina en comparación con otras poblaciones estudiadas en la literatura. Es posible que no sean de riesgo en esta población en particular debido a diferencias genéticas o ambientales. Por tanto, las herramientas utilizadas para clasificar las variantes podrían no incluir suficiente información sobre las variantes específicas en poblaciones latinoamericanas. Esto podría llevar a que algunas variantes de riesgo pasen inadvertidas o se clasifiquen como benignas (De Oliveira et al., 2023). Por otro lado, la cobertura en ciertas regiones (<75%) sugiere ineficiencias en la captura de objetivos específicos, un desafío técnico recurrente en experimentos de secuenciación exómica. Esto significa que estas regiones no fueron suficientemente representadas en el análisis, lo que podría dificultar la identificación precisa de variantes en estas áreas. Una causa probable son las regiones difíciles de secuenciar ya que algunas regiones del genoma,

como aquellas con un alto contenido de bases guanina (G), citosina (C) o regiones repetitivas, son conocidas por ser más difíciles de capturar y amplificar durante la preparación de librerías. Esto es un desafío técnico común en estudios de exoma (Clark et al., 2011)

Este estudio presenta varias limitaciones. Primero, un tamaño de muestra limitado para establecer asociaciones estadísticamente significativas. Segundo, muestra de estudio fue obtenida de participantes reclutados por PARI-HD en Panamá, lo que podría afectar la representatividad de la población y restringir la generalización de los hallazgos. Tercero, el enfoque metodológico aplicado por exoma, excluye la identificación de variantes regulatorias e intrónicas que pueden ser relevantes en ciertas patologías. Por último, la base de datos utilizada para la interpretación de los datos de la secuenciación podría estar subrepresentadas para variantes específicas de poblaciones latinoamericanas.

## Conclusión

Este estudio demuestra la aplicabilidad de la secuenciación masiva utilizando exoma clínico para la identificación de variantes genéticas asociadas con enfermedades neurodegenerativas, destacando hallazgos relevantes y congruentes con la literatura. Sin embargo, las limitaciones técnicas y poblacionales resaltan la necesidad de investigaciones futuras que optimicen la sensibilidad de la metodología y amplíen la interpretación de las variantes en contextos poblacionales diversos.

## Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología de Panamá INDICASAT AIP.

## Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

## Referencias

1. Albanese, A., Di Giovanni, M., & Lalli, S. (2019). Dystonia: Diagnosis and Management. *European Journal of Neurology*, 26(1), 5–17. <https://doi.org/10.1111/ene.13762>
2. Alvarez-Mora, M. I., Rodríguez-Revenga, L., Jodar, M., Potrony, M., Sanchez, A., Badenas, C., Oriola, J., Villanueva-Cañas, J. L., Muñoz, E., Valldeoriola, F., Cámara, A., Compta, Y., Carreño, M., Martí, M. J., Sánchez-Valle, R., & Madrigal, I. (2023). Implementation of Exome Sequencing in Clinical Practice for Neurological Disorders. *Genes*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/genes14040813>
3. Alzheimer's Association. (2023, June). What is Alzheimer's Disease? *Alzheimer's Association*. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers?lang=en-us>
4. Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Kleindam, L., Moreno-Grau, S., Amin, N., Naj, A. C., Campos-Martin, R., Grenier-Boley, B., Andrade, V., Holmans, P. A., Boland, A., Damotte, V., van der Lee, S. J., Costa, M. R., Kuulasmaa, T., Yang, Q., de Rojas, I., Bis, J. C., ... Lambert, J. (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics*, 54(4), 412–436. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>
5. Bentley, D. R., Balasubramanian, S., Swerdlow, H. P., Smith, G. P., Milton, J., Brown, C. G., Hall, K. P., Evers, D. J., Barnes, C. L., Bignell, H. R., Boultell, J. M., Bryant, J., Carter, R. J., Keira Cheetham, R., Cox, A. J., Ellis, D. J., Flatbush, M. R., Gormley, N. A., Humphray, S. J., ... Smith, A. J. (2008). Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, 456(7218), 53–59. <https://doi.org/10.1038/nature07517>
6. Bras, J., Guerreiro, R., & Hardy, J. (2012). Use of next-generation sequencing and other whole-genome strategies to dissect neurological disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 453–464. <https://doi.org/10.1038/nrn3271>
7. Chiò, A., Mazzini, L., D'Alfonso, S., Corrado, L., Canosa, A., Moglia, C., Manera, U., Bersano, E., Brunetti, M., Barberis, M., Veldink, J. H., Van Den Berg, L. H., Pearce, N., Sproviero, W., McLaughlin, R., Vajda, A., Hardiman, O., Rooney, J., Mora, G., ... Al-Chalabi, A. (2018). The multistep hypothesis of ALS revisited. *Neurology*, 91(7). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005996>
8. Clark, M. J., Chen, R., Lam, H. Y. K., Karczewski, K. J., Chen, R., Euskirchen, G., Butte, A. J., & Snyder, M. (2011). Performance comparison of exome DNA sequencing technologies. *Nature Biotechnology*, 29(10), 908–916. <https://doi.org/10.1038/nbt.1975>
9. De Oliveira, T. C., Secolin, R., & Lopes-Cendes, I. (2023). A review of ancestry and admixture in Latin America and the Caribbean focusing on native American and African descendant populations. *Frontiers in Genetics*, 14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1091269>
10. Dib, S., Pahnke, J., & Gosselet, F. (2021). Role of ABCA7 in Human Health and in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4603. <https://doi.org/10.3390/ijms22094603>
11. Don W. Cleveland, J. D. R. (2001). From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(11), 806–819. <https://doi.org/10.1038/35097565>
12. Fleige, S., & Pfaffl, M. W. (2006). RNA integrity and the effect on the real-time qRT-PCR performance. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(2–3), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.003>
13. Fuchs, T., Saunders-Pullman, R., Masuho, I., Luciano, M. S., Raymond, D., Factor, S., Lang, A. E., Liang, T. W., Trosch, R. M., White, S., Ainehsazan, E., Hervé, D., Sharma, N., Ehrlich, M. E., Martemyanov, K. A., Bressman, S. B., & Ozelius, L. J. (2013). Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nature Genetics*, 45(1), 88–92. <https://doi.org/10.1038/ng.2496>
14. Gaiteri, C., Mostafavi, S., Honey, C. J., De Jager, P. L., & Bennett, D. A. (2016). Genetic variants in Alzheimer disease-molecular and brain network approaches. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(7), 413–427. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.84>
15. Genome Reference Consortium. (2013). GRCh38: Genome Reference Consortium Human Build 38. *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF\\_000001405.26/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.26/)
16. Glenn, T. C. (2011). Field guide to next-generation DNA sequencers. *Molecular Ecology Resources*, 11(5), 759–769. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2011.03024.x>
17. Gnirke, A., Melnikov, A., Maguire, J., Rogov, P., LeProust, E. M., Brockman, W., Fennell, T., Giannoukos, G., Fisher, S., Russ, C., Gabriel, S., Jaffe, D. B., Lander, E. S., & Nusbaum, C. (2009). Solution hybrid selection with ultralong oligonucleotides for massively parallel targeted sequencing. *Nature Biotechnology*, 27(2), 182–189. <https://doi.org/10.1038/nbt.1523>
18. Goodwin, S., McPherson, J. D., & McCombie, W. R. (2016). Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333–351. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>

- 19.Harrow, M., & Jobe, T. H. (2007). Factors involved in outcome and recovery in Schizophrenia patients not on antipsychotic medications: A 15-year multifollow-up study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(5), 406–414.  
<https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000253783.32338.6e>
- 20.Healy, G. N., Dunstan, D. W., Salmon, J. O., Cerin, E., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., & Owen, N. (2008). Breaks in sedentary time beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes care*, 31(4) 661-666.  
<https://doi.org/10.2337/dc07>
- 21.Jinnah, H. A., & Factor, S. A. (2015). Diagnosis and treatment of Dystonia. *Neurologic Clinics*, 33(1), 77–100.  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.002>
- 22.Johnson, J. S., Spakowicz, D. J., Hong, B. Y., Petersen, L. M., Demkowicz, P., Chen, L., Leopold, S. R., Hanson, B. M., Agresta, H. O., Gerstein, M., Sodergren, E., & Weinstock, G. M. (2019). Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nature Communications*, 10(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13036-1>
- 23.Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., & Vahedi, K. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 383(6602), 707-710. <https://doi.org/10.1038/383707a0>
- 24.Karran, E., Mercken, M., & Strooper, B. De. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(9), 698–712.  
<https://doi.org/10.1038/nrd3505>
- 25.Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1).  
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888>
- 26.Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., Jun, G., DeStefano, A. L., Bis, J. C., Beecham, G. W., Grenier-Boley, B., Russo, G., Thornton-Wells, T. A., Jones, N., Smith, A. V., Chouraki, V., Thomas, C., Ikram, M. A., Zelenika, D., ... Seshadri, S. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 45(12), 1452–1458.  
<https://doi.org/10.1038/ng.2802>
- 27.Lesage, S., & Brice, A. (2009). Parkinson's disease: From monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics*, 18(R1).  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>
- 28.Organización Mundial de la Salud. (2020). Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. <https://www.who.int/data/global-health-estimates>.
- 29.Paisá N-Ruíz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simó, J., Van Der Brug, M., Ló Pez De Munain, A., Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., Johnson, J., Ruiz Martinez, J., & Nicholl, D. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8 linked Parkinson's Disease. *Neuron* (44) 595–600.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.023>
- 30.Quail, M. A., Kozarewa, I., Smith, F., Scally, A., Stephens, P. J., Durbin, R., Swerdlow, H., & Turner, D. J. (2008). A large genome center's improvement to the Illumina sequencing system. *Nature Methods*, 5(12), 1005–1010. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1270>
- 31.Quail, M. A., Smith, M., Coupland, P., Otto, T. D., Harris, S. R., Connor, T. R., Bertoni, A., Swerdlow, H. P., & Gu, Y. (2012). A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. *BMC Genomics*, 13(1).  
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-341>
- 32.Renton, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2014). State of play in Amyotrophic Lateral Sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, 17(1), 17–23.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3584>
- 33.Sawcer, S., Franklin, R. J. M., & Ban, M. (2014). Multiple Sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*, 13(7), 700–709. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)
- 34.Sims, D., Sudbery, I., Illott, N. E., Heger, A., & Ponting, C. P. (2014). Sequencing depth and coverage: Key considerations in genomic analyses. *Nature Reviews Genetics*, 15(2), 121–132.  
<https://doi.org/10.1038/nrg3642>
- 35.Steinlein, O. K. (2001). Ion channels and Epilepsy. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*, 106(2), 146–159.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1582>
- 36.Van Deerlin, V. M., Leverenz, J. B., Bekris, L. M., Bird, T. D., Yuan, W., Elman, L. B., Clay, D., Wood, E. M. C., Chen-Plotkin, A. S., Martinez-Lage, M., Steinbart, E., McCluskey, L., Grossman, M., Neumann, M., Wu, I. L., Yang, W. S., Kalb, R., Galasko, D. R., Montine, T. J., ... Yu, C. E. (2008). TARDBP mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *The Lancet Neurology*, 7(5), 409–416.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70071-1)

37.Wang, N., Pan, Y., Starling, S. C., Haskell, D. H., Quintero, A. C., Kawatani, K., Inoue, Y., Shue, F., Ma, X., Aikawa, T., Martens, Y. A., Kurti, A., Parsons, T. M., Perkerson, R. B., Roy, B., Raulin, A. C., Ren, Y., DeTure, M., Dickson, D. W., ... Kanekiyo, T. (2025). Neuronal ABCA7 deficiency aggravates mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 21(3). <https://doi.org/10.1002/alz.70112>

## ¿Sabías que...?

### Variantes genéticas relacionadas a enfermedades neurodegenerativas

Basado en un estudio de 44 muestras de ADN de adultos mayores en Panamá.



Fuente: Determinación de variaciones genéticas relacionadas a enfermedades neurodegenerativas mediante secuenciación masiva por exoma clínico de personas mayores de Panamá.



**COLEGIO NACIONAL DE LABORATORISTAS CLÍNICOS DE PANAMÁ**

+ (507) 225-3508    + (507) 6264-4893    [info@conalac.com.pa](mailto:info@conalac.com.pa)

**UBICACIÓN TEMPORAL:  
BELLA VISTA CALLE 43, PH COLORES DE BELLA VISTA,  
PISO 17 OFICINA. A-B, PANAMÁ REPÚBLICA DE PANAMÁ.**



# ¿SABES DÓNDE QUEDAN NUESTRAS OFICINAS?

¡Estamos más cerca  
de lo que imaginas!

**Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos de Panamá**  
**Dirección: Bella Vista. Calle 43, PH Colores de Bella Vista,**  
**Piso 17, Oficina: A-B, Panamá.**



+ (507) 225-3508



+ (507) 6264-4893



info@conalac.com.pa

# Frecuencia de alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019.

**Autores:**Sadyth O. Aldrette C<sup>1</sup>.

1. Hospital del Niño, Dr. José Renán Esquivel. Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Correo Electrónico: [sadyth@yahoo.com](mailto:sadyth@yahoo.com)DOI: <https://doi.org/10.66253/conalac.v9.n1.a05>

## Abstract

To describe the chromosomal alterations found in peripheral blood karyotypes performed at the Genetics and Genomics Laboratory of the Hospital del Niño of Panama, Dr. José Renán Esquivel, during the years 2015 to 2019. A descriptive, cross-sectional study with a quantitative approach was conducted. During this period, a total of 835 chromosomal analyses were performed on peripheral blood lymphocytes. Of these, 336 patients presented some type of chromosomal alteration. Among them, 85% (285 patients) had numerical chromosomal alterations, while 15% (51 patients) had structural chromosomal alterations, with numerical alterations being the most frequent. Among numerical alterations, Trisomy 21 (Down Syndrome) was the most common, representing 85% of these cases. Other alterations included Turner Syndrome (5%), Trisomy 13 (4%), Trisomy 18 (3%), and less frequently, Klinefelter Syndrome and mosaicism cases (1%). Regarding structural chromosomal alterations, the most frequent were Robertsonian translocations (31%), followed by heterochromatin+ (20%), deletions (16%), and inversions (12%). Less common alterations included duplications, isochromosomes, additional material, insertions, and fragile sites. The findings of this study partially align with previous research conducted in Argentina (Aiassa and Gorlat, 2010) and Chile (Estay et al., 2007). These studies also reported a predominance of numerical alterations, particularly Trisomy 21. However, differences were observed in the frequency of structural alterations: deletions were more common in Argentina, whereas translocations were more frequent in Chile and Panama. Numerical chromosomal alterations, particularly Trisomy 21, were the most common in the studied population, highlighting the importance of early cytogenetic diagnosis in pediatric patients.

**Keywords:** alteration, chromosome, karyotypes, gene.

## Resumen

Describir las alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño de Panamá Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de enfoque cuantitativo y corte transversal. Durante este período, se analizaron un total de 835 estudios cromosómicos en linfocitos de sangre periférica. De estos, 336 pacientes presentaron algún tipo de alteración cromosómica, mostraron que el 85% (285 pacientes) presentó alteraciones cromosómicas numéricas, mientras que el 15% (51 pacientes) tuvo alteraciones cromosómicas estructurales, siendo las alteraciones cromosómicas numéricas las más frecuentes. Entre las alteraciones numéricas, la Trisomía 21 (Síndrome de Down) fue la más común, representando el 85% de estos casos. Otras alteraciones incluyeron el Síndrome de Turner (5%), Trisomía 13 (4%), Trisomía 18 (3%) y, con menor frecuencia, el Síndrome de Klinefelter y casos de mosaicismo (1%). En cuanto a las alteraciones cromosómicas estructurales, las más frecuentes fueron las translocaciones Robertsonianas (31%), seguidas por heterocromatina + (20%), deleciones (16%) e inversiones (12%). Otras alteraciones menos comunes incluyeron duplicaciones, isocromosomas, material adicional, inserciones y sitios frágiles. Los hallazgos de este estudio coinciden parcialmente con investigaciones previas realizadas en Argentina (Aiassa y Gorlat, 2010) y Chile (Estay et al., 2007).

En estos estudios también se reporta un predominio de alteraciones numéricas, especialmente la Trisomía 21. Sin embargo, existen diferencias en la frecuencia de las alteraciones estructurales: en Argentina predominan las deleciones, mientras que en Chile y Panamá destacan las translocaciones. Las alteraciones cromosómicas numéricas, particularmente la Trisomía 21, fueron las más comunes en la población estudiada, lo que refuerza la importancia del diagnóstico citogenético temprano en pediatría.

**Palabras Clave:** alteración, cariotipos. cromosoma, gen

---

## Introducción

Los cromosomas poseen un centrómero que los divide en dos partes: el brazo corto (p) y el brazo largo (q). Ambos están formados por una molécula de ADN que conserva su estructura con el apoyo de otras moléculas. (Esparza-García E., 2017).

El ser humano posee 46 cromosomas organizados en 23 pares. De estos, 22 pares son autosomas y 1 par corresponde a los cromosomas sexuales: XX en mujeres y XY en hombres. (Nazer H J, Jun. 2003).

El cariotipo es el ordenamiento de los cromosomas según su centrómero, tamaño y forma; evalúa el número y estructura de los cromosomas para poder detectar las posibles alteraciones o anomalías. (Blanco PI, 2013).

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. En las alteraciones cromosómicas numéricas están conformadas por las trisomías o monosomías: Trisomía 21 (Síndrome de Down), Trisomía 13 (Síndrome de Patau), Trisomía 18 (Síndrome de Edwards), Monosomía del X (Síndrome de Turner) y Síndrome de Klinefelter (47, XXY); y las alteraciones cromosómicas estructurales por (ganancia o pérdida y por intercambio de material genético entre cromosomas): deleciones, duplicaciones, translocaciones (recíprocas o Robertsonianas), inversiones y en anillos. (Esparza-García E., 2017). (Nazer H J, Jun. 2003).

También pueden producirse alteraciones cromosómicas de tipo: balanceadas, cuando se ha producido una alteración, pero no ha afectado a la cantidad de material cromosómico; y no balanceadas, cuando la alteración produce pérdida o ganancia de material cromosómico. Estas alteraciones pueden ocurrir en un solo cromosoma, o afectar a dos o más. (Blanco PI, 2013).

El estudio Citogenético en linfocitos de sangre periférica (Cariotipo) de la Sección de Citogenética del Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel es utilizado ampliamente para diagnosticar diferentes cromosomopatías, el cual es un medio diagnóstico muy solicitado por diferentes especialidades médicas como: Neonatología, Hematología, Pediatría, Neurología, Endocrinología, Obstetricia y Ginecología. (Ortíz Gómez, 2014)

Con los resultados obtenidos de dicha prueba en nuestro Laboratorio de Citogenética se ha dado un diagnóstico certero que mejora significativamente el tratamiento y seguimiento de los pacientes mejorando de esta forma su calidad de vida y la de sus familias.

También podemos dar a conocer la incidencia en cuanto a la población que tenemos con estas alteraciones y poder presentar con base numérica los diferentes tipos de alteraciones en nuestra institución. Existen otras técnicas de citogenética molecular como FISH, MLPA y array CGH, pero son costosas y en conjunto se requiere del Cariotipo en sangre periférica. (Martínez-Frías, 2011)

## Materiales y Método

Se realizó un estudio Descriptivo de tipo retrospectivo con enfoque cuantitativo de corte Transversal, con resultados de la base de datos de cariotipos en sangre periférica de la Sección de Citogenética del Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel.

Para la realización de los estudios de cariotipos se obtuvo mediante técnica de citogenética convencional con bandeado G. Para el diagnóstico microscópico de los casos se contaron como mínimo 25 metafases por paciente, ampliando el conteo de 50 a 100 en los casos de mosaicismo. El ordenamiento de los cromosomas se realizó con equipo automatizado (Kario) y la nomenclatura se realizó según las pautas del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética ISCN (2016).

El Universo del estudio son todas las muestras que corresponden a neonatos, niños y adultos con datos estadísticos registrados que contienen alteraciones cromosómicas en el cariotipo de sangre periférica entre los años 2015 hasta 2019.

El proceso de recolección de la información a estudiar es a partir de los datos estadísticos secundarios obtenidos de la Sección de Citogenética del Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, se presentará con la cantidad numérica y en porcentaje los pacientes que presentaron alguna alteración cromosómica, ya sea de tipo numérica o estructural.

Los criterios de inclusión que utilizamos fueron todas las muestras que conforman los datos estadísticos secundarios captados en sus cariotipos de sangre periféricas con hallazgos de alteraciones cromosómicas y

y los criterios de exclusión son muestras que no crecieron en los medios de cultivos y las muestras que no presentan en su cariotipo hallazgos de alteraciones cromosómicas dentro de la estadística entre los años 2015 hasta 2019.

## Resultados

Entre los años 2015 y 2019 se realizaron 835 estudios cromosómicos en linfocitos de sangre periférica. De estos, 336 pacientes presentaron alteraciones cromosómicas, siendo 285 casos (85%) numéricos y 51 casos (15%) estructurales, lo que indica que las alteraciones cromosómicas numéricas fueron las más frecuentes; como se muestra en la **figura 1**.

### Figura 1

*Total Frecuencias de las Alteraciones Cromosómicas, años 2015 a 2019*

TOTAL FRECUENCIAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS AÑOS 2015 A 2019						
VARIANTES	AÑOS					TOTAL CARIOTIPOS
	2015	2016	2017	2018	2019	
ALTERACIONES NUMÉRICAS	58	56	82	33	56	285
ALTERACIONES ESTRUCTURALES	3	6	13	17	12	51
TOTAL ALTERACIONES CROMOSÓMICAS	61	62	95	50	68	336

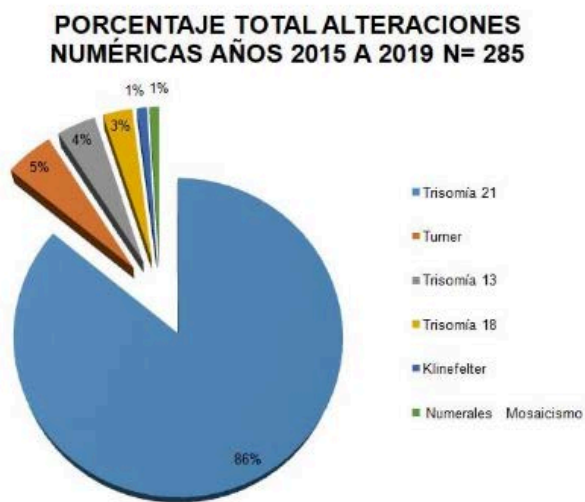
*Nota* Elaboración Propia: La **figura 1** representa la frecuencia anual de alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) detectadas entre los años 2015 y 2019. Se reporta un total de 336 cariotipos con alteraciones.

Como se observa en la **figura 2**: Entre los años 2015 y 2019 se registraron 285 casos de alteraciones cromosómicas numéricas, siendo la más frecuente el Síndrome de Down (T21) con 244 casos (86%). El año con mayor número fue 2017, con 71 casos, predominando la T21 libre o regular (230 casos) y solo 5 casos de T21 en mosaico.

Seguido por el Síndrome de Turner (45,X) tuvo 14 casos (5%), principalmente en 2015 (6 casos). También se detectaron variantes con mosaicismo y alteraciones estructurales. Otros síndromes identificados: Síndrome de Patau (Trisomía13): 11 casos (4%), con mayor frecuencia en 2017. Síndrome de Edwards (Trisomía18): 10 casos (3%), también más frecuente en 2017. Síndrome de Klinefelter (47,XXY): 3 casos (1%), reportados en 2018 y 2019. Además, se identificaron 5 casos raros de mosaicismo entre 2015 y 2016, incluyendo combinaciones poco comunes como: Súper macho/Síndrome de Turner, Klinefelter en mosaico, Ganancia del cromosoma X, Mosaico según sexo (46,XX/46,XY) y Mosaico T13.

**Figura 2**

Total Alteraciones Cromosómicas Numéricas, años 2015 a 2019

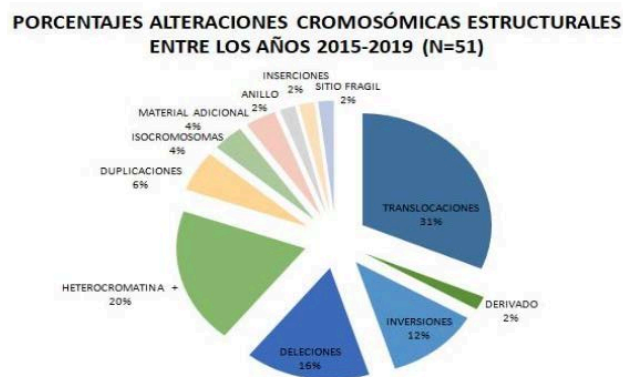


*Nota Elaboración propia:* El gráfico de pastel muestra la distribución porcentual de 285 casos de alteraciones cromosómicas numéricas detectadas entre los años 2015 a 2019. Cada color representa un tipo específico de alteración.

En la **Figura 3** se observa que entre los años 2015 y 2019 se registraron 51 casos (15%) de alteraciones cromosómicas estructurales. Las más frecuentes fueron las translocaciones (31%), seguidas de heterocromatina+ (20%), deleciones (16%), inversiones (12%), duplicaciones (4%), isocromosomas y material adicional (cada uno con 4%). Las inserciones, anillos y sitios frágiles fueron las menos comunes, con un caso cada uno (2%).

**Figura 3**

Total Alteraciones Cromosómicas Estructurales, años 2015 a 2019



*Nota Elaboración propia:* Este gráfico circular muestra la distribución porcentual de las alteraciones cromosómicas estructurales identificadas entre los años 2015 y 2019, en una muestra de 51 casos.

Entre los años 2015 y 2019 se registraron 23 casos de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales.

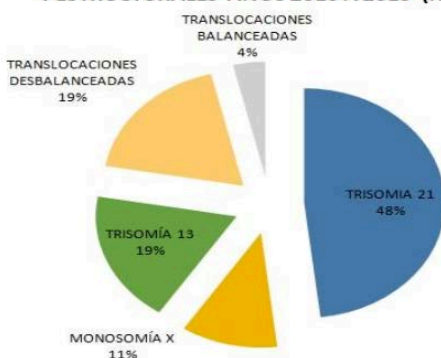
La más frecuente fue la Trisomía 21 (incluyendo translocaciones Robertsonianas, mosaicos e inversiones) con 13 casos (48%).

Le siguieron las translocaciones desbalanceadas con 5 casos (19%) y, en menor medida, la translocación balanceada con solo 2 casos (4%). Como lo muestra en la **Figura 4**.

#### Figura 4

*Alteraciones Cromosómicas Numéricas y Estructurales, años 2015 a 2019.*

**PORCENTAJE DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS Y ESTRUCTURALES AÑOS 2015 A 2019 (N=23)**



**Nota Elaboración propia:** Entre los años 2015 y 2019, se identificaron 23 casos de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales. La más frecuente fue la Trisomía 21, con un 48% de los casos.

#### Discusión

De estos 835 pacientes que se le realizaron cariotipos en sangre periférica entre 2015 a 2019, se obtuvieron 336 pacientes que presentaron algún tipo de alteraciones cromosómicas, se determinó la frecuencia de acuerdo con el tipo de alteración cromosómica encontrada y se pudo comprobar que las alteraciones cromosómicas numéricas fueron las más frecuentes presentándose en un 85% y el 15% corresponden a las alteraciones cromosómicas de tipo estructural.

Estas frecuencias corresponden con las reportadas en otros estudios con características similares. En la Provincia de Córdoba (Argentina), Aiassa y Gorlat (2010), analizaron estadísticamente 103 cariotipos con anomalías cromosómicas, el 63,10% correspondió a alteraciones numéricas y el 24,27% a alteraciones estructurales.

Como lo es también el caso de una publicación reportadas en Chile, Estay et al, (2007) en donde evaluaron 534 análisis cromosómicos, la muestra incluyó a recién nacidos lactantes, preescolares y escolares, donde un 22,50% de 61 los exámenes mostraron alteraciones cromosómicas, de los cuales la mayoría correspondió a alteraciones cromosómicas numéricas.

Al revisar los datos obtenidos a partir de los estudios realizados a los pacientes con alteraciones cromosómicas numerales de los cuales 244 pacientes, se obtuvo el siguiente resultado: La Trisomía 21 es la más frecuente de los casos con un 86%; Síndrome de Turner con el 5%; Trisomía 13 con el 4%; Trisomía 18 con el 3% y con menor frecuencia Síndrome de Klinefelter 47, XXY y alteraciones cromosómicas numerales Mosaicismo con el 1%.

Según en la publicación de Chai et al, (2019) en los casos de pacientes pediátricos, las alteraciones cromosómicas numéricas observadas con mayor frecuencia fueron trisomía 21 (42,37%), 47, XXY (7,63%), 45, X (6,78%) y trisomía 18 (2,82%).

Cabe mencionar que en las citas bibliográficas que se consultaron hay coincidencia absoluta con relación al predominio de la trisomía 21, pero se evidencia las variaciones con respecto a las demás alteraciones, lo que puede atribuirse

es que en el presente análisis se tomaron por separado como los mosaicismos, las alteraciones cromosómicas según sexo y, con respecto a los cariotipos que mostraron constitución única.

A pesar de que la trisomía 21 sea fácilmente reconocible, es imprescindible realizar el estudio cromosómico a todos los pacientes que al momento del nacimiento presentan el fenotipo característico de este síndrome, principalmente, porque esto permite confirmar la presencia de la alteración cromosómica y detecta mucho mejor aquellos casos potencialmente heredables, situación en la que se hace necesario estudiar a los progenitores.

Por esto, es fundamental que el personal de la salud tenga el conocimiento y poder informar y educar a los padres y familiares lo importante que es la aplicación de la estimulación temprana a estos pacientes.

Con respecto a las alteraciones que afectan a los cromosomas sexuales de 21 casos (7%) de los 285 casos total numéricos, como se mostró anteriormente, a los pacientes que se le reportaron síndrome de Turner 14 casos, síndrome de Turner en mosaico 2 casos, mosaicismo ambos cromosomas sexuales 1, síndrome de Klinefelter 2, síndrome de Klinefelter en mosaico 1 y Súper macho 1.

En el estudio realizado por Estay et al, (2007), el 12,5% de las alteraciones afectan a los cromosomas sexuales. De ellos, en aquél estudio se mencionan 11 casos que presentaron diferentes formas de monosomía X (síndrome de Turner). Hubo tres casos relacionados con síndrome de Klinefelter (2 con cariotipo 47, XXY y 1 con cariotipo 49, XXXXY) y 1 caso con cariotipo 47, XYY.

El 15% de los pacientes que presentaron alteraciones cromosómicas estructurales, dentro de estos datos con mayor porcentaje fueron las translocaciones con un 31%,

seguidos de los cromosomas con heterocromatina + con 20%, deleciones con 16%, las inversiones con 12%, las duplicaciones con un 6%, los Isocromosomas y Material adicional ambas con un 4%; y las inserciones y sitio frágil con el más bajo porcentaje con un 2 % cada una; estos datos también concuerdan en líneas generales con la mayoría de los estudios publicados según población de las mismas.

En esta parte del estudio, no concuerda con lo publicado por Aiassa y Gorlat (2010) en la Argentina, en la provincia de Córdoba, estudiaron 103 pacientes con cariotipos alterados, entre las alteraciones cromosómicas estructurales observadas, 44% fueron deleciones, en tanto ocurrieron con menor frecuencia inversiones, translocaciones y cromosomas marcadores. En el 12,62% restante, observaron fragilidad del cromosoma X y reversión del sexo.

En cambio, en el estudio publicado en la revista chilena de pediatría por Estay F. A, P. L. (Ago. de 2007). Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica, entre agosto de 1997 y junio de 2006, se hicieron 534 análisis cromosómicos en linfocitos de sangre periférica. De ellos, 120 casos (22,5%) fueron alterados, con un 23,33% (28) de alteraciones estructurales alcanzando el 14,17% (17) de los casos alterados. De estos, 13 corresponden a alteraciones desbalanceadas (translocaciones) y 4 son translocaciones balanceadas.

Al analizar el número de pacientes con alteraciones cromosómicas y el período en que se detectó el mayor número de alteraciones cromosómicas por año, se pudo constatar que el periodo de año 2017 fue remitido al laboratorio una mayor cantidad de pacientes con respecto a los otros años que se han estudiados.

En el Laboratorio de Citogenética, los resultados de cariotipos son confirmados por Licenciados Tecnólogos Médicos especializados en esta área. Los estudios citogenéticos se han ido incorporando más pacientes al pasar de los años, inclusive hoy por hoy, podemos efectuar estudios moleculares para la confirmación de alteraciones cromosómicas que no se pueden detectar en un cariotipo convencional.

Los protocolos en el laboratorio de Citogenética para poder realizarle un cariotipo a un paciente deben ser siempre solicitados y evaluados por el médico especialista en Genética y dicha evaluación clínica si existe sospecha de alguna afección originada por una alteración cromosómica, tanto en número como en estructura, si este es comprobado, la coordinación en el abordaje y seguimiento del paciente, así como el asesoramiento genético integral en los padres les brinda una mejor calidad de vida para el paciente y la familia.

## Conclusiones

El cariotipo evalúa el número y estructura de los cromosomas para poder detectar las posibles anomalías. Algunas de estas anomalías no es posible observarlas por otro método diagnóstico más moderno como la hibridación genómica comparativa o la secuenciación de nueva generación, para realizar esta prueba e interpretarla adecuadamente, se requiere profesionales con experiencia, por lo cual es importante dar a conocer el método de realización de este y toda la información que podemos obtener del mismo.

Destacamos que la más común de anomalía cromosómica se conoce como aneuploidía. La mayoría de las personas con aneuploidía tienen una trisomía y de ellas es la trisomía 21 la más frecuente.

Las segundas en frecuencia son las anomalías cromosómicas estructurales y de ellas la Traslocación Robertsoniana.

No existen datos precisos sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas en Panamá, pero esperamos que este trabajo sea el inicio de múltiples estudios sobre el tema, ya que un diagnóstico precoz asociado a la asesoría genética puede mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.



Fuente: Frecuencia de alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019.

### Consideraciones Éticas

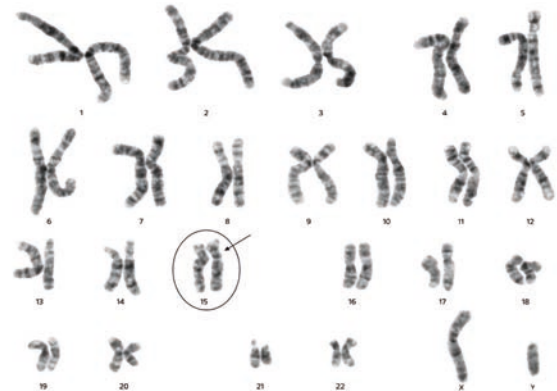
Este estudio fue sometido a la revisión y aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, bajo el protocolo titulado "Frecuencia de Alteraciones Cromosómicas encontradas en Cariotipo de Sangre Periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel años 2015 a 2019".

La aprobación fue otorgada en sesión ordinaria celebrada el 16 de junio de 2022, según consta en el memorando CBIHN-M-202206-012, garantizando el cumplimiento de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

### Apéndice B. Resultados de Cariotipos con Alteraciones Cromosómicas Numéricas y Estructurales

Imágenes obtenidas del Laboratorio de Genética, Sección de Citogenética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.

#### Cariotipo con Alteración cromosómica Estructural. 46, XY, inv15 (p11; q11)



#### Cariotipo con Alteración cromosómica Numérica y Estructural. 48, XYY+21, inv9(p11; q13)



## Referencias

1. Aiassa D, Gorlat N. (2010). Prevalencia de anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la ciudad de Río Cuarto, Argentina. *Rev Exp Méd.* 28(1),5-16.
2. Analysis of 10-Year Data Assessed the Diagnostic Accuracy and Efficacy of Cytogenomic Abnormalities in Current Prenatal and Pediatric Settings. *Front Genet. USA.*10:1162.
3. Blanco PI, M. T. (2013). Alteraciones Cromosómicas diagnosticadas en Sangre Periférica. *Revista Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 17(6), 130-139.
- Chai H, Diadamo A, Grommisch B, Xu F, Zhou Q, Wen J, et al. (2019) A Retrospective
4. Esparza-García E., C.-C. A.-M.-S. (2017). Cromosomas, Cromosomopatías y su Diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 84, 30-39.
5. Estay F. A, P. L. (Ago. de 2007). Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Revista chilena de pediatría*, 78(4), 363-368.
6. Gómez-Valencia L., R.-A. M.-H.-G. (may./jun. de may./jun.2011). Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a translocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(3), 225-229.
7. Martínez-Fernández, M. L. (2016). Estudio Clínico Epidemiológico de las Alteraciones Cromosómicas Estructurales como Causa de Anomalías Congénitas Humanas. 63-69. Madrid. Obtenido de <https://eprints.ucm.es/id/eprint/36336/>
8. Martínez-Frías, M. L. (2011). Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosoma en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC. *Bol ECEMC. Rev Dismor Epidemiol Madrid, España*, VI(1), 66-82.
9. Nazer H J, A. T. (Jun. 2003). Prevalencia al Nacimiento de Alteraciones Cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile 1990-2001. *Revista Médica de Chile*, 131(6), 651-658.
10. Ortíz Gómez, T. N. (2014). Frecuencia de Alteraciones Cromosómicas en Estudiantes con Discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial. 21-53. Lima.
11. Pineda Pérez E. J, E. M. (enero-marzo de 2013). Conocimientos de padres de niños con síndrome de Down sobre trastornos del lenguaje antes y después de una estrategia educativa. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 29(1), 54-63.
12. Velásquez, M. (2013). Principales Alteraciones Cromosómicas Asociadas a Malformaciones Congénitas Quirúrgicas en cariotipo realizados en la UCIN del Hospital para el Niño Poblano en los últimos 10 Años. 46-53. Puebla, México.



## REVISTA PANAMEÑA DE LABORATORIO CLÍNICO E INVESTIGACIÓN

### REQUISITOS PARA PUBLICAR



#### CONSIDERACIONES GENERALES:

Para que un manuscrito sea considerado un artículo original, debe estar basado principalmente en datos de investigación; además, de cumplir con las siguientes condiciones:

- Debe basarse en resultados parciales o totales de una investigación científica que **NO ha sido publicada**.
- En el caso de artículos con resultados parciales, generalmente presentan uno de los aspectos pertenecientes a un estudio a gran escala. Estos resultados deben ser lo suficientemente robustos y completos en el aspecto específico que se investiga, de modo que no puedan presentarse como una comunicación breve.
- Debe incluir por lo menos:
  - \* Pregunta o hipótesis de investigación,
  - \* Propósito u objetivo del estudio, y
  - \* Detalles de los métodos de investigación (según lo describe un protocolo de investigación).
- Los hallazgos deben ser informados claramente.
- Los hallazgos de un caso clínico deben ser interpretados científicamente y deben discutir las posibles implicaciones (clínicas, diagnósticas, terapéuticas, u otras) para el área de conocimiento, y con relación a la literatura reciente de interés científico.

Una vez recibido el artículo científico o caso clínico, será revisado por las subcomisiones de Investigación y Redacción y posterior enviado a un grupo experto para revisión de este. Durante el proceso de revisión, usted será informado de:

1. Aceptación por la subcomisión de Investigación y Redacción
2. Envío al grupo experto
3. Ajustes, aclaraciones o aceptación por el grupo experto.

#### ESTRUCTURA GENERAL DEL ARTÍCULO:

**TÍTULO:** Describe de manera clara, conciso y descriptivo el estudio de interés.

**INTRODUCCIÓN:** Proporcionar información de fondo y explica el tema del estudio y el propósito u objetivo detrás del mismo.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se detallada cómo se realizó la investigación, el tipo de estudio, materiales, reactivos y equipos, universo y muestra del estudio (sí aplica detallar como se realizó el muestreo), método de análisis de los resultados y los datos obtenidos (análisis estadístico). Los detalles solicitados permiten a otros investigadores replicar, ampliar o comparar el estudio.

**RESULTADOS:** Presentar los hallazgos de la investigación junto con todos los datos relacionados (tablas, gráficas, otros).

**DISCUSIÓN:** Interpreta los hallazgos y discute el impacto que pueden tener en el campo de estudio. Estos resultados se compararán con otros similares de la literatura relevante (estos artículos deben ser lo más recientes posible y sobre el mismo tema). Los acuerdos y desacuerdos entre los estudios deben señalarse y explicarse, si es posible.



## REVISTA PANAMEÑA DE LABORATORIO CLÍNICO E INVESTIGACIÓN

### REQUISITOS PARA PUBLICAR



- **CONCLUSIÓN (ES):** Resumir de manera breve y precisa cuáles fueron los principales hallazgos o avances de este estudio, si son definitivos o aún necesitan más investigaciones para ser confirmados y cuáles serán probablemente sus mayores aportes o implicaciones (clínicas, diagnósticas, terapéuticas, etc.) para el conocimiento científico en el área.

**Todos los artículos** deben contener la aprobación ética de la investigación por parte de un Comité de Bioética Nacional, de ser requerido.

#### ESTRUCTURA GENERAL DE CASO CLÍNICO:

**INTRODUCCIÓN:** Presenta el contexto clínico del problema. Explica por qué el caso es relevante (rareza, presentación atípica, dificultad diagnóstica, valor educativo).

**DESCRIPCIÓN O PRESENTACIÓN DEL CASO:** Debe ser claro, cronológico y objetiva. Puede incluir datos demográficos relevantes (sin datos identificables como nombre o identificación), historia de la enfermedad, antecedentes personales o familiares, exámenes físicos o complementarios (laboratorio, radiología, patología, otros), diagnóstico diferencial, tratamiento. Puede incluir figuras o tablas, en caso de fotos deben ser anonimizadas y pies explicativos claros.

**DISCUSIÓN:** Describe o compara el caso clínico con la literatura científica actual, donde amplía la relevancia del caso, decisiones diagnósticas y/o terapéuticas, justifica el manejo realizado o las limitaciones del caso.

**CONCLUSIONES:** Destaca el mensaje clínico del caso y/o puede incluir recomendaciones.

**CONSENTIMIENTOS INFORMADOS:** Declaración explícita de que el paciente (o tutor legal) otorgo consentimiento para publicación, si lo aplica.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** Describe la confidencialidad del paciente, aprobación de bioética (si aplica).

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** Actualizadas y relevantes según el caso. Mínimo de cinco (5) referencias.

#### IMPORTANTE:

- El artículo o caso clínico debe ser escrito en idioma español.
- El documento se debe tener las siguientes disposiciones: o tamaño de página carta (8.5 x 11 pulgadas), o márgenes del documento normal (2.4 cm), o espacio entre línea (interlineado) 1.5, o párrafos justificados, o fuente Times New Roman, tamaño 11. o En encabezado y pie de página, se coloca en encabezado el título corto que identifique el artículo y en pie de página el nombre del autor principal (nombre y apellido con primera letra en mayúscula) y número de página (Página x de x).
- El título del artículo se debe escribir tipo oración (primera letra en mayúscula) sin negrita, a excepción del nombre propio u otra regla gramatical que lo indique, tanto en español e inglés.
- El (los) autor (res) del artículo se publicará tal cual se escribe en el documento: o Nombre seguido de apellido con primera letra en mayúscula (para el segundo nombre y apellido de los autores colocar solo la primera letra en mayúscula).
- El orden de los autores lo establece el autor principal o grupo.
- Colocar el Identificador Digital Único y Persistente, en inglés **ORCID (Open Researcher and Contributor ID)** de cada autor, si lo tienen.



## REVISTA PANAMEÑA DE LABORATORIO CLÍNICO E INVESTIGACIÓN

### REQUISITOS PARA PUBLICAR



- Las afiliaciones del autor (autores) se colocan seguido del nombre de cada uno.
- Indicar el autor para correspondencia y correo electrónico del mismo. La comunicación **solo** se realizará a través de correo electrónico, por lo que debe ser un correo de uso frecuente o diario.
- El artículo debe contener un máximo de 6.000 palabras partiendo desde el resumen hasta referencias.
- Los títulos de la estructura (resumen, introducción, etc.) se escribirán tipo oración (primera letra en mayúscula) **negrita**. Los subtítulos se escribirán en cursiva. **NO** colocar índice a los títulos y/o subtítulos.
- El resumen debe estar en **español e inglés** (abstract), y no debe superar las 300 palabras.
- Debe ser un párrafo continuo sin cita de referencias bibliográficas, tablas, gráficas o figuras.
- Debe incluir objetivos, metodología, discusión y resultados; sin incluir las palabras claves.
- Palabras claves de tres (3) a cinco (5), en **español e inglés**.
- En introducción describe:
  - \* El tema de investigación con referencias bibliográficas,
  - \* Justificación de la investigación, y
  - \* El propósito y objetivo de la investigación.
  - \* No debe ser más de una página del contenido del artículo.
  - \* Las figuras, tablas o gráficas que sean parte de la introducción deben ser un máximo de dos (2) y con título de cada una en formato APA séptima edición.
  - \* Las figuras se deben enviar como adjunto en formato PNG, con alta resolución (1.200 DPI).
  - \* Las gráficas o tablas se envían en documento **Excel** adjunto, y solo se referencia dentro de la introducción (ejemplo: como se detalla en la Tabla/ Figura 1).
- Dentro de los materiales y métodos no debe ser extensa la descripción de la metodología.
- Puede usar subtítulos para detallar cada uno de los puntos.
- Para los resultados se coloca las tablas o figuras generadas dentro del análisis. Al igual que la introducción, se recomienda identificar siguiendo el formato APA séptima edición, y además enviar como adjunto las tablas en documento Excel y las imágenes en formato jpg (la disposición de estos adjuntos facilita la digitalización al ajustar las tablas o figuras con mayor calidad).
- En la conclusión debe recopilar lo más relevante de los resultados, citando estudios recientes en el área de aplicación.
- Puede incluir un párrafo de agradecimiento o reconocimiento al estudio realizado.
- **El número máximo de anexos (suma de figuras y tablas) es de seis (6). Si algún dato es excesivamente largo para formar parte del artículo, podrá presentarse como material complementario (diagramas de flujo, diagramas, tablas y figuras) y se vinculará a un enlace creado por la Comisión de la Revista (Drive).**
- Las referencias están limitadas a mínimo 15 referencias y máximo 25 referencias según estilo de American Psychological Association (APA) 7ma edición. Solamente las referencias citadas en el contenido del artículo, y no incluir más de 5 referencias consultadas.
- Incluir al menos un (1) revisor de su artículo, máximo tres (3) que permita aportar a la revisión de su artículo.

**NOTA:** Debido a que esta revista mantiene Indexación con LATINDEX, **NO SE PUEDE PUBLICAR EN OTRA REVISTA UNA VEZ SOMETIDO A ÉSTA.**

