

Revista

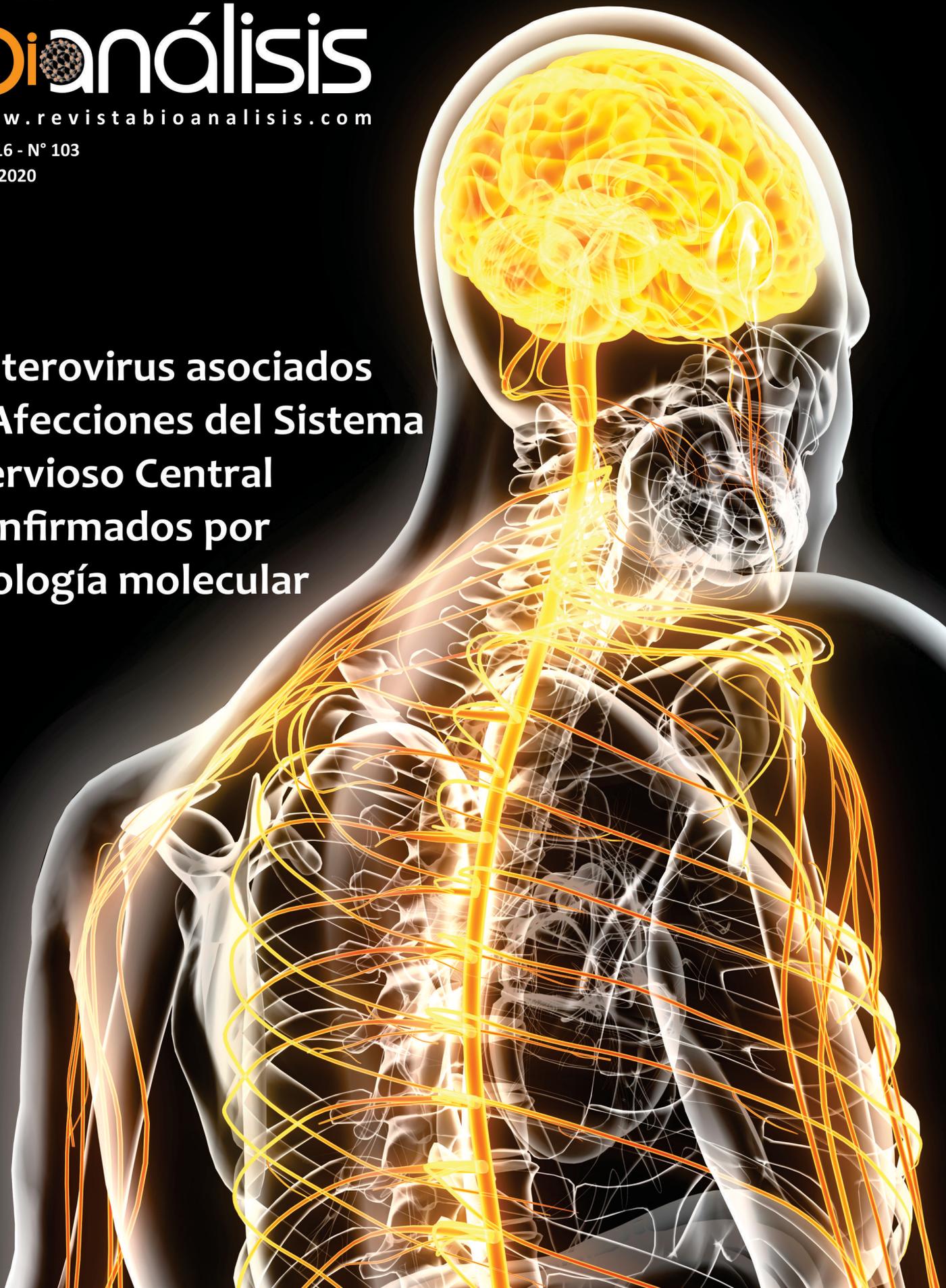
bioanálisis

www.revistabioanálisis.com

Año 16 - N° 103

Julio 2020

Enterovirus asociados a Afecciones del Sistema Nervioso Central confirmados por biología molecular



Recomendaciones para el manejo de materiales de pacientes en los laboratorios clínicos y microbiológicos en tiempos del SARS-CoV-2

Índices plaquetas-linfocito y neutrófilo-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica: estudio transversal-multicéntrico

Primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante



Sensibilidad máxima para una sangre más segura

*Portafolio de soluciones integrales,
confiables y eficientes para banco de sangre.*



cobas® e 411



cobas® 600 e 601



cobas® 8000 e 801



cobas® 8000 e 602

Serología

- HIV combi PT
- anti-HCV II
- HBsAg II
- anti-HBc II
- anti-HBs II
- HTLV-I/II
- Syphilis
- CMV IgG
- HIV Duo
- Chagas



cobas® s 201

NAT

- TaqScreen MPX 2.0

roche.com.ar

Linked Roche Diagnóstica Argentina

Productos aprobados por A.N.M.A.T.
COBAS es una marca registrada de Roche.

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150 - Ricardo Rojas - Tigre - Buenos Aires - Argentina

cobas®




NextLAB[®] ¹⁰
 ELEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software
para la gestión integral
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

Staff Revista Bioanálisis <<

Teléfono: (54 261) 681-6777 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.
Dirección General: Lic. Daniela Lamy | dlamy@revistabioanálisis.com
Directora de Marketing: Elda Bordin | mkt@revistabioanálisis.com
Directora de Contenidos: Dra. Evelina Rosales Guardia | info@revistabioanálisis.com

>>> Editorial

En nuestra edición N°103 les traemos las nuevas recomendaciones para el manejo de materiales de pacientes en los laboratorios clínicos y microbiológicos en tiempos del SARS-CoV-2. Es necesario seguir cuidándonos en esta época de pandemia. En esta misma línea Siemens Healthineers nos trae una herramienta vital para tratar pacientes con COVID-19, equipamiento para el análisis rápido de gases en sangre. También un interesante caso clínico de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante. Nuevos biomarcadores salivales como método diagnóstico en el cáncer bucal, es otro tema que les presentamos. En el área de Biología molecular se aborda un trabajo sobre los enterovirus asociados a afecciones del sistema nervioso central. En el área de hematología les presentamos un estudio transversal sobre índices plaquetas-linfocito y neutrófilo-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica. Vemos como una analítica de rutina es muy útil en pacientes renales. Como cada mes Roche cerca nuestro, en esta oportunidad nos trae soluciones para Bancos de sangre.

Como cada mes y sobre todo en estos tiempos esperamos ser una herramienta útil en la labor diaria de cada colega.

Bioq. Evelina Rosales Guardia
Directora de Contenidos
info@revistabioanálisis.com

Enterovirus asociados a Afecciones del Sistema Nervioso Central confirmados por biología molecular**Pág. 8.**

>> **Pág 54.** Efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la literatura

Formación de Posgrado. **Pág 68**<<
BioAgenda // Empresas. **Pág 70** <<



Recomendaciones para el manejo de materiales de pacientes en los laboratorios clínicos y microbiológicos en tiempos del SARS-CoV-2

Pág. 16.



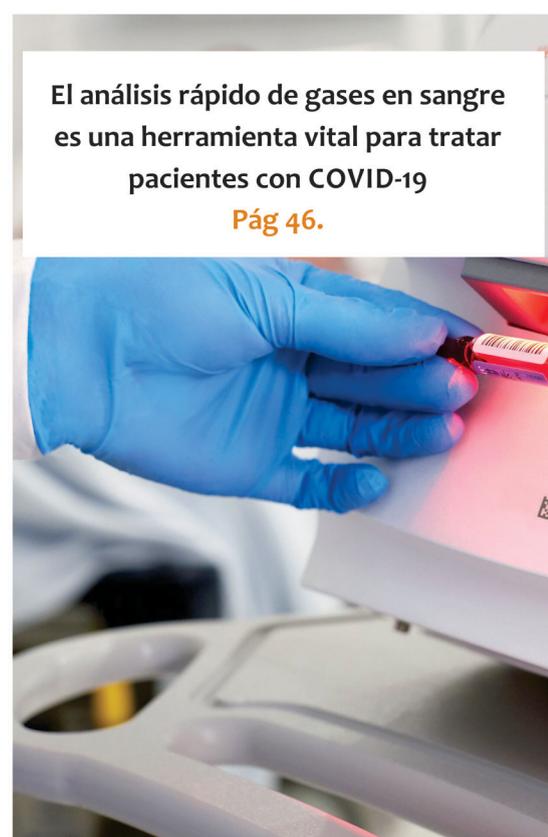
Nota de difusión. Medios del sector - Portafolio Banco de Sangre

Pág. 32.



Índices plaquetas-linfocito y neutrófilo-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica: estudio transversal-multicéntrico

Pág. 34.



El análisis rápido de gases en sangre es una herramienta vital para tratar pacientes con COVID-19

Pág 46.



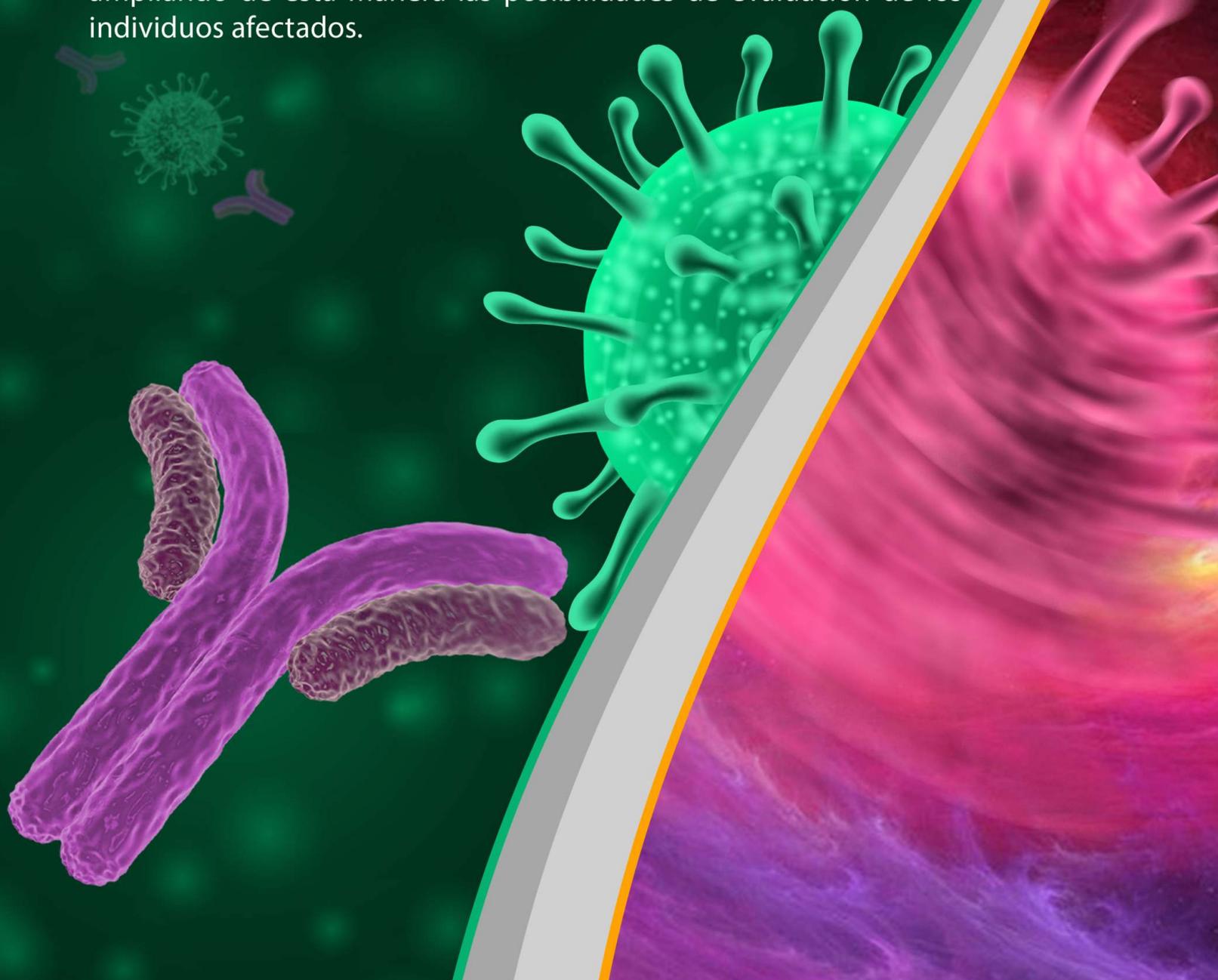
Primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante

Pág. 48.

DETECCIÓN **ANTICUERPOS IgG e IgM/IgA** anti-SARS-CoV-2

La cinética de la respuesta humoral dirigida contra el SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, es una herramienta fundamental en la evaluación de la exposición al virus, el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes infectados.

En MANLAB seguimos contribuyendo al control epidemiológico de esta pandemia, sumando a los métodos moleculares que ya disponemos (PCR) la determinación inmunoenzimática (ELISA) semicuantitativa de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG e IgM/IgA, ampliando de esta manera las posibilidades de evaluación de los individuos afectados.



DETECCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS **INTERLEUQUINA 6** (IL-6)

- La denominada «tormenta de citoquinas» es un fenómeno inmunopatológico complejo que puede producirse en pacientes COVID-19 con diagnóstico confirmado y en estado crítico. Esta condición clínica puede, eventualmente, conducir a la muerte del paciente debido a la generación de una respuesta inflamatoria generalizada.

En los pacientes con COVID-19, la «tormenta de citoquinas» se relaciona con el desarrollo y el progreso hacia el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. Se demostró que uno de los mediadores involucrados en este proceso es la citoquina proinflamatoria IL-6 (interleuquina 6). Se sabe además, que existe una correlación positiva entre los niveles séricos de este mediador y la tasa de mortalidad de los pacientes y constituye un factor determinante en la evolución hacia la falla multiorgánica.

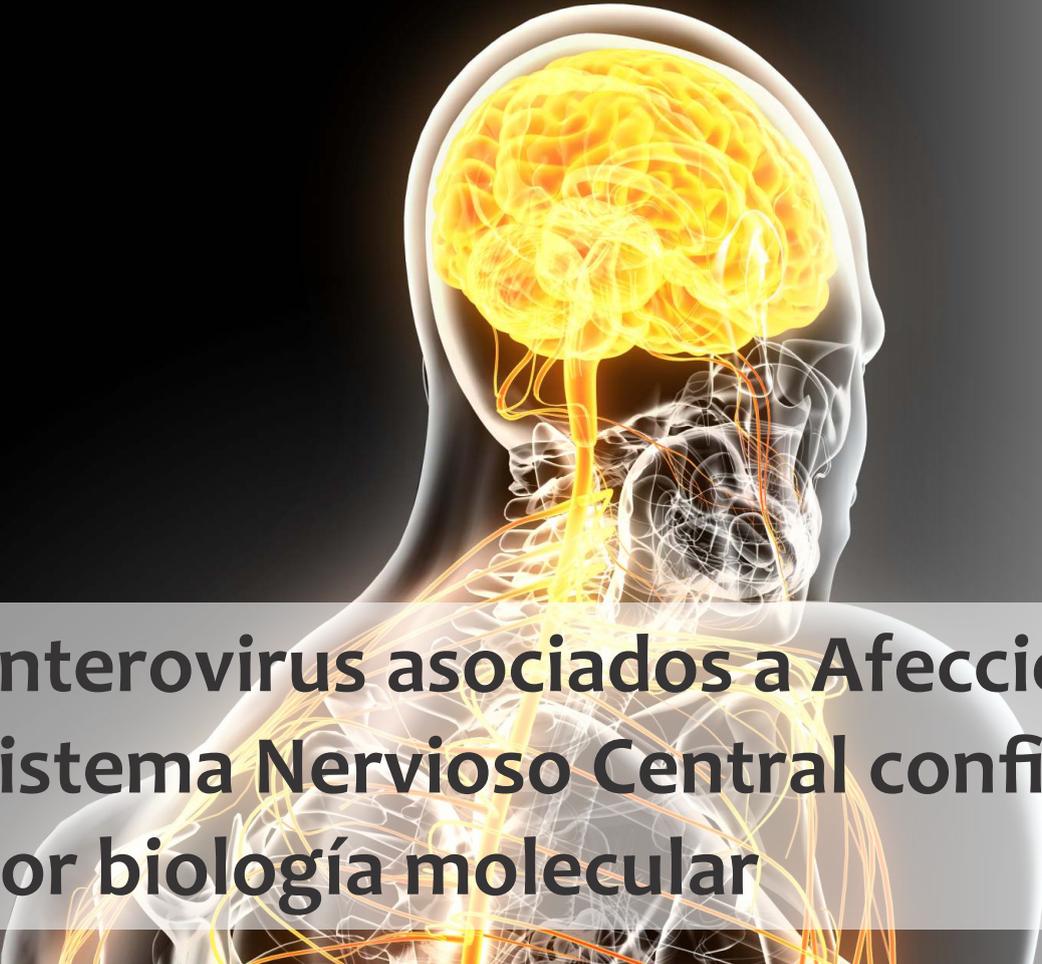
Una vez más, MANLAB se compromete con el seguimiento de las patologías emergentes ofreciendo la determinación de los niveles séricos de IL-6.

MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

(011) 6842 1200 | derivaciones@manlab.com.ar | www.manlab.com.ar

 /LaboratorioMANLAB |  @laboratoriomanlab



Enterovirus asociados a Afecciones del Sistema Nervioso Central confirmados por biología molecular

>>> Un alto porcentaje de las meningitis asépticas son causadas por enterovirus (EV), arribar rápidamente al diagnóstico correcto evita, aplicación de tratamientos innecesarios, disminución del tiempo de internación y sobre todo de complicaciones. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en LCR, es el método gold estándar.

>>> AUTORES

Carmen Portillo (1), Eugenio Báez (2), Martin Agüero (3), Wilfrido Coronel (4), Gloria Samudio (5)

(1) Laboratorio Portillo. Asunción, Paraguay, (2) Sanatorio Migone. Asunción, Paraguay, (3) Centro Medico La Costa. Asunción, Paraguay, (4) Hospital Central-Instituto de Previsión Social. Paraguay, (5) Gran Hospital Nacional. Itagua Paraguay

>>> CORRESPONDECIA

Carmen Portillo. Bioquímica, Directora del Laboratorio Portillo
Email: portillolab@gmail.com

Artículo Original

>>> RESUMEN

Aproximadamente 90% de las meningitis asépticas son causadas por enterovirus (EV), miembro de la familia de los picornavirus. Los EV son ubicuos, se diseminan por vía fecal-oral y contacto directo, responsables de brotes o casos esporádicos con importante morbilidad. El diagnóstico se basa en la presentación clínica, imágenes, estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), gold estándar que reemplaza al aislamiento viral y la serología. El objetivo de este estudio descriptivo de corte transversal fue determinar la presencia de EV por RT-PCR en el LCR de pacientes con sospecha clínica de meningitis aséptica, internados en servicios públicos y privados de Asunción y departamento Central del Paraguay de noviembre de 2007 a




NextLAB[®] **10**
 ELEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Microbiología.
 Conectividad con instrumentos.
 Business intelligence.
 Tótem de autogestión.
 Conector H.I.S.
 Integración con la Web.
 Publicación de resultados.

MIC[®]

CON[®]

BIS[®]

TUR[®]

CNT[®]

WEB[®]

PUB[®]

noviembre de 2014. El material genético fue extraído mediante el mini kit ADN y ARN Qiagen® que fue sometido a RT-PCR. Se incluyeron LCR de 203 pacientes, 124 (61%) niños (4 días-15 años) y 79 (39%) adultos (16-81 años). Setenta y siete (38%) provenían de servicios públicos y 126 (62%) de privados; 115 (57%) fueron varones. Se detectó RNA de EV en 166 (82%) pacientes, 90 niños y 76 adultos, y mayor número de casos entre los meses de octubre a abril. Este es el primer trabajo en el país y muestra una importante participación del EV en pacientes por infecciones del SNC compatibles con meningitis asépticas de etiología viral. La sospecha clínica fue mayor en niños, sin embargo, la proporción de resultados positivos fue mayor en adultos. Se observó mayor circulación en los meses cálidos.

Palabras clave: enterovirus, meningitis, PCR, Paraguay.

>>> INTRODUCCIÓN

Las infecciones del sistema nervioso central causadas por virus, aunque no son frecuentes tienen importancia debido a su gravedad, constituyendo una emergencia pediátrica ya que su rápido diagnóstico y manejo son decisivos en el pronóstico y seguimiento de la evolución. Entre ellas, la meningitis y encefalitis son cuadros agudos más frecuentes.

Los virus son agentes de reconocida prevalencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) claro o aséptico, compatible con meningitis (inflamación meníngea del espacio subaracnoideo) asociándose en 90% a enterovirus humanos (EV), tanto en niños como en adultos, sin predominio de género (1).

El género Enterovirus perteneciente a la familia de los Picornavirus son virus ARN de menor tamaño, con más de 100 serotipos, ubicuos y de diseminación fecal-oral, siendo el tracto alimentario, la principal puerta de entrada por contacto directo o indirecto con manos o aguas contaminadas. El periodo de incubación es de 7 a 14 días y las personas con infección subclínica pueden eliminarlos en las heces por varias semanas y en faringe por 1 a 2 semanas (2). Son

responsables de brotes o casos esporádicos, que varían según la época del año, la localización geográfica, edad y el nivel socio-económico. En países templados se observan frecuentemente en las estaciones cálidas, pero en los tropicales durante todo el año, siendo los Coxsackie B5 y los Echovirus 4,6,9,11 y 30, los que producen las meningitis con frecuencia y con importante morbilidad (3). Entre ellos podemos mencionar a Estados Unidos de Norteamérica, donde probablemente causen alrededor de las tres cuartas partes de todos los casos de meningitis viral notificados. En México constituyen causa importante de meningitis viral y son responsables del 80-90% de las Encefalitis, en lactantes y menores de 5 años, identificándose los Coxsackie B5, B2, B4, B3, B1 y los Echovirus 11, 9, 30, 4, 6, 3, 7, 5 y 21 (5). En Japón, se reportó el Echovirus tipo 9 en 1990 y en Alemania, un brote en 21 niños por Echovirus tipo 30, con una tasa de ataque de 24%, en 1997. En países de nuestra Región, la Argentina reporto casos desde el 1983 asociado a los Coxsackie B1, B3 y B5, así como a los Echovirus 11, 21 y 25 (8).

Más del 90% de las afecciones por los enterovirus pueden ser asintomáticas y los cuadros varían desde el síndrome pie-mano-boca hasta pericarditis y meningitis. Otro aspecto importante de la etiología de los enterovirus son las infecciones neonatales, que se adquieren de la madre o por transmisión nosocomial. La frecuencia con que se aísla un determinado serotipo varía marcadamente, ya que algunos se detectan por varios años produciendo epidemias y luego desaparecen en la siguiente estación.

El diagnóstico de la meningitis viral se basa en la presentación clínica, que generalmente es aguda con signos meníngeos, imágenes, el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo, junto a la identificación del agente etiológico. La Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), actualmente se constituye en el Gold Standard, reemplazando así al aislamiento viral y serología debido su rapidez, sensibilidad (100%) y especificidad del 95-100% (4). La más utilizada es la RT-PCR genérica que detecta todos los serotipos de Enterovirus al amplificar la región 5' NC, más conservada del genoma (5). La PCR permite diferenciarlas del Virus Herpes Simple, posibilitando el

manejo clínico con tratamiento de soporte general, suspendiendo el antiviral (Aciclovir) instaurado, ya que el cuadro es auto limitado, se resuelve en cinco a siete días, disminuyendo los días de internación, así como el costo de atención (6)

En nuestro país los primeros datos disponibles sobre la participación de los Enterovirus en pacientes hospitalizados por serología (IgG e IgM) fueron reportados por Portillo et al. en el 2004 (7). El objetivo de este estudio fue identificar al EV por PCR en el LCR de pacientes con sospecha clínica de meningitis asépticas, internados en diferentes servicios públicos y privados, de Asunción y Departamento Central de noviembre de 2007 a noviembre de 2014.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal realizado desde noviembre del 2007 a noviembre

de 2014 e incluyó las muestras remitidas al laboratorio de líquidos cefalorraquídeos de pacientes de todas las edades, internados en diferentes servicios públicos y privados del país bajo la sospecha clínica de meningitis por EV por manifestar signos meníngeos y un estudio citoquímico aséptico o a líquido claro.

La extracción de material genético se realizó con el mini kit ARN de Qiagen® utilizando 200 µl de muestra, seguido de una RT con 5 µl del ARN obtenido mediante el Kit MMLV y RNAsout de Invitrogen®, llevándolos en el termociclador Mastercycler Personal Eppendorf® a 37°C por 45 min y posteriormente a 94°C por 10 minutos.

En la PCR se realizó la amplificación de la región 5 no codificante pero muy conservada para los EV de acuerdo al protocolo modificado de Giacca (1993) (7) en 50 µl de volumen final con la Taq DNA Polimerasa recombinante de Invitrogen®, una primera ronda de 45 ciclos de 94°C por 1

Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS

www.iaca.com.ar

min, 94°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos, 68°C por 30 segundos y una extensión final de 68°C por 3 min. Del producto obtenido se tomaron 1 ul para la segunda ronda con 35 ciclos de 94°C por 5 minutos, 94°C por 30 segundos, 49°C por 30 segundos, 72°C por 30 segundos y una extensión final de 72°C por 5 min, también a un volumen de 50 ul. Los primers CX3, CX8, CX9 Y CX10 utilizados fueron sintetizados por Invitrogen® y detectaron unos productos de 230 - 120 pb, visualizados en gel de agarosa y tinción con bromuro de etidio. El límite de detección fue de 5 copias/ml y los controles positivos que fueron gentilmente proveídos por el Instituto Carlos Malbrán Argentina. Todo este protocolo se pasó a tiempo real, desde el 2011 utilizando el equipo Rotor gene® y los Iscript Selectc DNA Synthesis Kit y Master mixSso Fast Eva Green Supermix de Bio Rad respectivamente.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva calculándose las frecuencias y los porcentajes de enterovirus hallados y su distribución por año, estación y edad.

Aspectos éticos

El estudio es retrospectivo de revisión de fichas de pacientes que tuvieron indicación de estudio laboratorial para su diagnóstico. Se preservó la identidad de los pacientes utilizando solo códigos garantizando así el anonimato en los resultados.

>>> RESULTADOS

Se incluyeron muestras de LCR de 203 pacientes internados con sospecha de meningitis por enterovirus por el reporte de un citoquímico (aséptico) compatible con etiología viral, de ellos 124 (61%) fueron de niños con edades comprendidas entre 4 días a 15 años y un 79 (39%) de adultos de 16-81 años. Setenta y siete pacientes (38%) provenían de servicios públicos y 126 (62%) de privados; 115 (57%) fueron del sexo masculino y 88 (43%) del sexo femenino.

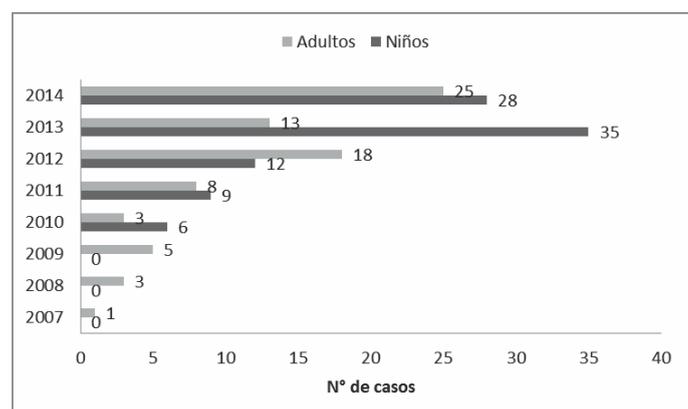
En 166 de los LCR se detectó el ARN del

Enterovirus con un 82% de positividad, diagnosticándose así meningitis viral afectando principalmente niños (Figura 1), en 90 casos (54%) niños y a 76 (46%) adultos, siendo el menor de 4 días y el mayor de 81 años.

>> **Tabla 1.** Pacientes con sospecha de meningitis por enterovirus. Paraguay 2007-2016. n: 203

n: 203			
Características		Nº de muestras	%
Edades	Menores de 1 año	33	16
	1 a 5 años	95	47
	6 a 10 años	54	27
	11 a 15 años	21	10
	1 a 15	173	85
	16 a 30	47	23
	31 a 45	23	11
	46 a 60	8	4
	61 a 75	6	3
Sexo	Femenino	88	43
	Masculino	115	57
Procedencia	Privado	126	62
	Publico	77	38

>> **Figura 1.** Enterovirus detectados por grupo etario. Paraguay, 2007-2014. n:166



En cuanto a la distribución por sexo, los EV se detectaron en 101 varones (61%) y en 65 mujeres (39%). En su mayoría correspondieron a pacientes internados en diferentes servicios del sector privado 111 (62%) y en el público 56 (38%).



PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular / Hematología y Hemostasia / Microbiología / Endocrinología
/ Citometría de Flujo / Inmunoserología / Química Clínica / Virología



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



RIQAS



PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL
4858-7061 al 63
laboratorio@stamboulian.com.ar

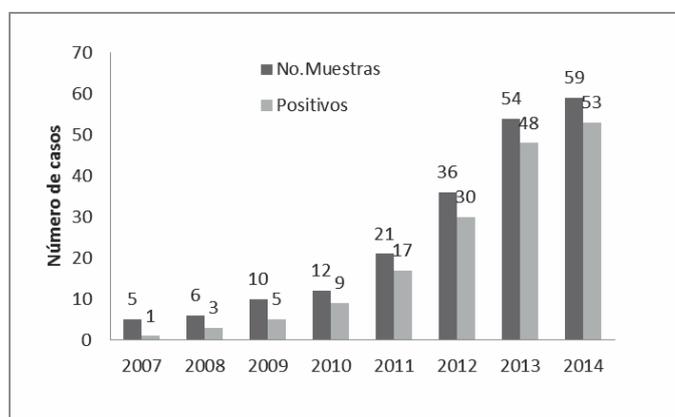
2206-6000

WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

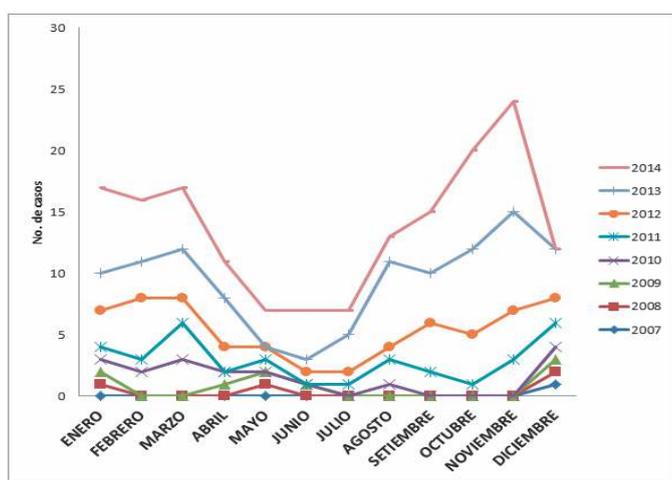
La distribución los casos positivos detectados por año mostró un aumento gradual coincidente con el aumento del número de muestras estudiadas, pero con un 50% como mínimo en cada año, tal como lo muestra en la siguiente Figura 2.

>> Figura 2. Enterovirus en infecciones del SNC. Paraguay, 2007-2014 n: 203



En cuanto a la distribución estacional, desde el 2011, se observaron más detecciones de casos positivos de octubre a abril, coincidentes con los meses más calurosos en el país, tal como se observa en la Figura 3.

>> Figura 3. Distribución mensual de los Enterovirus. Paraguay, 2007-2014. n: 166



>>> DISCUSIÓN

Este primer estudio en el país, con un periodo de 7 años, confirmó un 82% de participación del EV mediante la PCR, en pacientes internados en diferentes servicios, con sospecha de meningitis agudas asépticas de etiología viral. En todos los años el predominio fue de niños

(54%), que se observó claramente en el 2013 con 35 casos (65 %) de 54 muestras, aunque este fue el grupo mayoritario analizado, constituyéndose así estos datos en la línea de base nacional.

Los casos de meningoencefalitis afectan en primer lugar a lactantes, lo que se reflejó en nuestra casuística que incluyó a niños desde 4 días de vida, quienes generalmente aún tienen el sistema inmunológico débil, por lo requieren de un diagnóstico oportuno que les garantice la vida. Luego los mayores de 15 años, que constituyen población activa y por último al grupo de los adultos mayores, prácticamente inmunosuprimidos (19), con un paciente de 81 años de edad en este grupo.

Asumiendo que esta etiología viral es difícil de predecir basados únicamente en la presentación clínica y el citoquímico del LCR, el 82% por PCR aportó un diagnóstico rápido y confiable (14).

Esta PCR, que utilizó una región muy conservada del genoma entre diversos genotipos de enterovirus (18), posibilitó la identificación rápida de ARN de enterovirus en los casos sospechosos de meningitis aséptica, permitiendo la disminución del tiempo de internación, las complicaciones secundarias (extravasación de la canalización e infecciones nosocomiales) y el uso de antibióticos innecesarios, así como el Acyclovir (16).

Se observó un mismo patrón de circulación de EV todos los años, pero con más actividad en los meses calurosos, más claramente desde el 2011 (81%) coincidente con el incremento de muestras analizadas, lo que indica además la utilidad de esta nueva herramienta diagnóstica, ya que la PCR fue asumida gradualmente por los médicos mejorando así el manejo clínico del paciente.

La participación de los enterovirus en nuestro país fue similar a la registrada en Perú con 83,3% en las meningitis agudas asépticas y en 38,8% en las encefalitis en población pediátrica, también con comportamiento estacional, frecuente en los climas cálidos y en Panamá con un 73%, entre 1998 y 1999 (17).

Entre el periodo de 2007 a 2014, los porcentajes de positividad de EV fueron de un 50% o más, confirmando que en nuestro país circulan en todos los años y además se correlacionaron con lo observado en Argentina entre el 2005- 2008 que reportó un 70 % (8) y que luego en el 2005 - 2010 disminuyó a un 42 % (11,12). En Salvador, Bahía la frecuencia de enterovirus detectados fue de 37,7% en el año 2002 (15).

Sin embargo, fueron muy elevadas en comparación a la casuística del Brasil, en Rio de Janeiro con un 11%, entre el 2005-2006 (9), en Uruguay con un 10% por el grupo de Burgeño A, en el 2009-2010 (10) y la casuística en Colombia, Armenia mostró un 10% de detección de enterovirus por PCR también en niños (18). También un estudio multicéntrico europeo de Vliet en 1993 (23), mostró 24,5% de detección por esta metodología comparada con el aislamiento en cultivo que fue solo de 7,5%.

En cuanto a que la mayoría de las muestras (62%) provenían de servicios privados, esto se relacionaría, por un lado, con que en el Servicio Público se prioriza la búsqueda de HSV por su gravedad y la necesidad de iniciar el tratamiento con Aciclovir y, por otro lado, a los limitados recursos económicos del paciente hospitalario generalmente, puesto que esta metodología aún no está disponible en los hospitales públicos.

Es indiscutible la ventaja que aporta el diagnóstico viral rápido mediante la PCR, en una enfermedad que, aunque benigna, no tiene un tratamiento antiviral específico, tiene un inicio agudo y preocupante. Por tanto, tiene sus beneficios no solo para el paciente sino en la comunidad por su impacto en la economía de la salud, al disminuir el consumo de antibióticos como la disminución de la resistencia (20)

Si bien el 82% de HEV observado fue elevado y aún falta analizarlo en detalle, sirven para considerar que es una patología importante en nuestro país porque se registran anualmente, causando morbilidad debido a que todas ellas requirieron internación y sería conveniente analizar si hay relación con la calidad y tipo de las aguas a la que accede la población u otra fuente de

transmisión a fin de disminuirlas (22).

También es importante considerar que la PCR anidada no permitió la diferenciación entre los diferentes enterovirus, por lo que requirió de modificaciones al pasarlas en tiempo real, pero que es imperiosa, la implementación de la Genotipificación a fin de conocer y diferenciar el serotipo circulante en cada temporada (13,21).

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo se realizó con financiación propia y en ausencia de conflicto de intereses.

>>> BIBLIOGRAFÍA

- Banfi A, Avendaño L. Virus y sistema nervioso. En: Avendaño L.F. *Virología clínica*. 1ª ed., Chile: Mediterráneo, 2011:195-12.
- Novillo A. Familia Picornaviridae. En: Carballal G., Oubiña J. *Virología Médica*, 2ª. Ed., Buenos Aires: El Ateneo, 1996: 213-21.
- Freire C, Cisterna D. Enterovirus. En: Savy V, Candurra N. *Manual de Técnicas de Diagnóstico Viroológico rápido*. 1ª Edición, Argentina; Sociedad Argentina de Virología – AAM, 1998: 97-04.
- Freire MC. Enterovirus. Carballal G, Oubiña J. *Virología Médica*. 4ª. Edición, Argentina; Corpus; 2015: 339-46.
- Rosete SEM y cols. Encefalitis Viral. *Rev de Enf. Inf en Ped*. 2005; 74 (X) IX: 43-51.
- Giacca M. Et al. Nested Polymerase Chain Reaction for High-Sensitivity Detection of Enteroviral RNA in Biological Samples. *J. of Microbiol*, 1993 May; 5(31):1345-9.
- Portillo C, Báez E, Arbo M, Nuñez D. Prevalencia de Enterovirus en pacientes hospitalizados en Asunción (1999.2003). Resumen de temas libres IV Congreso Paraguayo de Infectología. *Rev Parag. Infec*. 2003;35.
- Palacios G, Cisterna D, Freire MC, Cello J. RT- Nested PCR for the detection of enterovirus in biological samples from patients with suspected enteroviral infections. *Rev Arg Microbiol* 2000; 32:165-72.
- Svartz A. y cols. Utilidad en la Detección de Enterovirus en Meningitis Viral en Pediatría. *Rev Arg de Virol* 2008;1(40):
- Vidal et al. Enterovirus as Etiologic agent of Meningitis, Southern Brazil. *Rev. Arg. de Virol*. 2011; 1(43):86.
- Burgeño A y cols. Investigación de agentes virales asociados a casos de Meningoencefalitis a líquido claro en el sistema de vigilancia epidemiológica de Uruguay. *Rev. Arg. de Virol*. 2011;1(43): 93.
- Lema C y cols. Enterovirus asociados a Enfermedades neurológicas en Argentina durante el periodo de 2005-2010. *Rev. Arg. de Virol*. 2011;1(43): 94.
- Svartz A. y cols. Importancia del Diagnóstico Etiológico molecular en Meningoencefalitis virales. *Rev. Arg. de Virol*. 2011;1(43):75.
- Cisterna D y cols. Caracterización molecular de Echovirus 4 causante de un extenso brote de Meningitis en Argentina. *Rev. Arg. de Virol*. 2011;1(43): 93.
- Nieto J, Castrejon MM, Saenz-Llorens X. Características de la Meningitis Enteroviral en niños: Es posible predecir su etiología. *Rev. Med. Cient*; 2(14):8-11.
- Silva H, Tanajura M. et als. Aseptic meningitis síndrome due to enteroviruses and Leptospiras in children of Salvador, Bahia. *Rev. da Soc. Bras. de Med.Trop*. 2002 mar-ap;35(2):159-65.
- Espinosa I. et als. Infecciones del Sistema Nervioso Central por Enterovirus en Niños atendidos en un Hospital de Lima. *Perú. Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública* 2011; 28(4): 602-9.
- Armenta S, López Silva S. Diagnóstico molecular de las Infecciones virales del Sistema Nervioso Central. *Bioquímica*. 2004 oct-dec; (25):109-15.
- González M, Giraldo A, Quintero L, Padilla L, Sarmiento L, Castaño J. Prevalencia de enterovirus en recién nacidos y lactantes que consultaron a un centro de atención de primer nivel, Armenia, Colombia. 2009. *Biomédica* 2011; 31:545-51.
- Torres L, Rojas Y, Govia Y, Sequera M. Diagnóstico Molecular de la Meningoencefalitis Viral. Utilidad Clínica de las Pruebas. *Informe Médico*. 2014; 16(1):27-30
- Merovitz BSDL, Demers AM, Newby DMD, Mc Donald JMD. The enterovirus 71 infections at Canadian center. *Ped. Infect. Dis. Jour*. 2000; 19:755- 57
- García-Elorriaga G, Esparza García A, Méndez Rojas C, del Rey Pineda G, González Bonilla C. Estandarización de la RT PCR en LCR de pacientes pediátricos con infección de sistema nervioso central por enterovirus. *Rev. Inv.Clin*. Jan-Feb 2012; 1(64):59-66.
- Vliet KE van, Glimaker M, Lebon P, Klapler PE, Taylor CE, Ciardi M, et al. Multicenter evaluation of the Amplicor enterovirus PCR test with cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. *J. of Clin. Microb*. 1998; (36): 2652-7.



Recomendaciones para el manejo de materiales de pacientes en los laboratorios clínicos y microbiológicos en tiempos del SARS-CoV-2

>>> Ninguna medida que se tome con el objeto de resguardar al personal es en estos momentos suficiente, sabemos de lo dinámico que este proceso. Es por ello que aquí les presentamos un documento que proporciona lineamientos de bioseguridad para implementar en el laboratorio

>>> AUTORES

Ministerio de Salud
Secretaría de Calidad en Salud
Administración Nacional de Laboratorios Institutos de Salud
"DR. CARLOS G. MALBRÁN"
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas

>>> CORRESPONDENCIA:

Viviana Molina - Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Beatriz López - Lorena Aguerre - Departamento Bacteriología Mónica Prieto - Servicio de Bacteriología Especial. Claudia Lara - Estela Cadario - Servicio Bacteriología Clínica Isabel Chinen - Elizabeth Miliwebsky - Servicio Fisopatogenia María Rosa Viñas - Servicio Enterobacterias. Alejandra Corso - Celeste Lucero - Servicio Antimicrobianos Patricia Galarza - Servicio de Enfermedades de Transmisión Sexual Gabriela Escobar - Servicio Brucelosis. Mónica Tous -

Departamento Virología. Juan Stupka - Servicio Gastroenteritis Virales. María Alejandra Picconi - María Dolores Fellner - Servicio de Virus Oncogénicos Celeste Luján Perez - Servicio Cultivo Celular. Jorge Enrique González - Servicio Hepatitis Cristina Canteros - Departamento Micología. Mabel Villarreal - Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Alexis Edelstein - Leonora Nusblat - Unidad Operativa Centro de Contención Biológica.

Agradecimiento especial por su aporte en la revisión al Dr Marcelo Galas-Ex jefe del Departamento Bacteriología del INEI.

>>> INTRODUCCIÓN

La expansión del SARS CoV-2 ha producido un cambio de paradigma en el manejo de las muestras clínicas. Los conocimientos sobre su potencial patógeno y los riesgos de su transmisión

ELITE InGenius

PCR Real Time

Totalmente Automatizado

COVID-19
CORONAVIRUS
 -DISPONIBLE-

📍 Patógenos de trasplante

- CMV
- EBV
- BKV
- VZV
- HSV1
- HSV2
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Enterovirus
- JCV
- HHV6
- HHV7
- HHV8
- Toxoplasma gondii
- Hepatitis E (RUO)
- WNV
- Aspergillus

🏠 Infecciones Resistencia a Antibióticos

- MRSA/SA
 - S. aureus
 - mecA/mecC
- C. difficile
 - Toxin A
 - Toxin B
- CRE 21
 - KPC
 - IMP, VIM, NDM
 - OXA
- ESBL
 - CTX-M-1,15
 - CTX-M-9,14
- Colistin Resistance
 - mcr1
 - mcr2

🗣️ Meningitis

- Viral panel 1
 - HSV1
 - HSV2
 - VZV
- Viral panel 2
 - Enterovirus
 - Parechovirus
 - Adenovirus
- Bacterial panel
 - N. meningitidis
 - S. pneumoniae
 - H. influenzae

👃 Infecciones Respiratorias

- Viral panel
 - Flu A
 - Flu B
 - RSV
- Bacterial panel
 - C. pneumoniae
 - M. pneumoniae
 - Legionella pn.
- MTB + Resistance
 - MTB complex
 - Rifampicin resistance
 - Isoniazid resistance
- COVID-19

💧 Onco-Hematológicas

- Coagulation factors panel
 - Factor V
 - Factor II
 - MTHFR

👩 Enfermedades de transmisión sexual

- MG + Resistance
 - M. genitalium
 - Macrolide resistance
- STI PLUS Panel
 - C. trachomatis
 - N. gonorrhoeae
 - M. genitalium
 - T. vaginalis
- C. trachomatis

👤 Gastro-Intestinal Infection

- Norovirus
 - Genotypes I & II
- Viral Panel
 - Rotavirus
 - Adenovirus
 - Astrovirus
- Bacterial panel
 - Campylobacter spp.
 - Salmonella spp.
 - Y. enterocolitica
- Parasitic panel
 - G. lamblia
 - C. parvum
 - E. histolytica


BIODIAGNOSTICO

+54 11 4300 9090 | info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

son actualmente muy dinámicos.

El objetivo de este documento es proporcionar lineamientos para que los laboratorios puedan discutir y elaborar sus propios algoritmos de trabajo considerando los riesgos que se plantean en consonancia con cada Institución.

Esta orientación provisional se basa en los conocimientos actuales sobre el virus y las recomendaciones de organismos nacionales e internacionales para el manejo de muestras clínicas en general y en particular, para aquellas muestras de pacientes con síntomas de COVID-19.

Estas recomendaciones no pretenden reemplazar las pautas de bioseguridad existentes en cada laboratorio sino (a) reforzar la seguridad del personal de salud que se encuentra desempeñando las actividades de diagnóstico clínico y/o microbiológico, (b) concientizar a los trabajadores de los laboratorios en la implementación de medidas de bioprotección, que tal vez no hayan sido consideradas o abordadas anteriormente y (c) afianzar el entrenamiento del personal del laboratorio en buenas prácticas que permitan mantener una cultura de seguridad laboral.

Características de la enfermedad COVID-19

1- COVID-19 es la enfermedad causada por una nueva cepa, SARS-CoV-2 que pertenece a la familia Coronaviridae. Se caracteriza por la presentación de fiebre y síntomas respiratorios principalmente. Las formas más severas pueden causar neumonías graves con complicaciones cardíacas y en algunos casos la muerte. Como antecedente se puede mencionar la emergencia de otros tipos de coronavirus, SARS-CoV (China 2002) y MERS-CoV (Medio Oriente 2012), que estuvieron asociados a manifestaciones clínicas severas en humanos como el síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio de Oriente Medio, respectivamente.

2- SARS Cov-2 es un virus ARN. Su nucleocápside, formada por el genoma viral y las copias de proteína N, está rodeada por la envoltura viral (proteína E). La glicoproteína S constituye las espículas, mientras que la proteína M es la proteína

estructural más abundante y, la responsable de darle la forma al virión. Las partículas son mayormente esféricas con rango de tamaño de 50 a 200 nm y un diámetro promedio de 118-136 nm(1). Todas estas características hacen que este virus tienda a depositarse en las superficies y no quede en suspensión en el aire por mucho tiempo.

3- El ingreso de SARS-CoV2 a la célula blanco es a través de la proteína ACE2, (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) que se encuentra en la membrana celular. En humanos, ACE2 se expresa en células epiteliales de pulmón e intestino delgado, así como en corazón, riñón y otros tejidos. Es interesante mencionar que SARS-CoV-2 presenta un motivo polibásico entre S1 y S2 que es reconocido por furina. Esta capacidad de adquirir nuevos sitios de clivaje para furina, y otras proteasas distribuidas en células humanas, sugiere una capacidad adaptativa particular, que podría estar relacionada con la capacidad infectiva de este nuevo virus (1). Estos datos y los avances de estudios genéticos que se irán produciendo en forma continua, pueden ayudar a comprender mejor los mecanismos de infección y las manifestaciones de la enfermedad.

4- La propagación del virus se produce, principalmente, a través del tracto respiratorio, por medio del contacto directo de microgotas provenientes de secreciones respiratorias de un individuo infectado con las mucosas de ojos, nariz y boca de otro individuo (2). Asimismo, otra vía de transmisión puede ser a través del contacto de un individuo con superficies contaminadas con el virus que, por arrastre, pueda llegar a las mucosas oral, nasal o bucal (3); también cabe señalar, la posibilidad de salpicaduras en las mucosas durante el procesamiento de muestras clínicas (4-7). Recientemente, han sido publicados trabajos que detectaron, por métodos moleculares, la presencia de RNA del virus en hisopos anales y sangre. Todo esto indica la posibilidad de transmisión por múltiples rutas (8,9). De acuerdo a estas circunstancias, las estrategias propuestas como las más eficientes para evitar la transmisión entre el personal del laboratorio y durante el procesamiento de muestras clínicas son: el distanciamiento social (al menos un metro en los puestos de trabajo del laboratorio), el adecuado y reiterado lavado de manos

con agua y jabón/detergente de amonio cuaternario o la aplicación de alcohol al 70%, el uso de medidas de bioseguridad (empleo de cabina de seguridad biológica de tipo II validada (ver anexo 1) y el uso de elementos de protección personal (EPP): camisolín, guantes, respiradores N95 o FFP2 (con o sin válvula) y protectores oculares (ver anexos 2 a 5). La configuración de EPPs variara según el producto de la evaluación de riesgo asociada a la práctica a realizar.

5- La circulación comunitaria del virus pone en evidencia la existencia, no solo de pacientes con sintomatología, sino de aquellos que no manifiestan síntomas clínicos y pueden estar cursando la fase asintomática de la enfermedad o ser portadores del virus. Recientemente en Argentina, se ha determinado esta circulación en varias áreas del país (10). Estos datos indican que, en las áreas con circulación comunitaria, todas las muestras clínicas: respiratorias altas y bajas (ANF, hisopados naso y orofaríngeo, BAL, Minibal, lavado bron-

quial, aspirado traqueal, esputo, etc), hisopados (nasales y rectales), sangre, heces y otros fluidos corporales de pacientes con o sin sintomatología característica de la enfermedad, deben ser consideradas potencialmente infecciosas del SARS-CoV-2.

Manejo de muestras clínicas con posible COVID-19 (4-7,11)

1- El SARS-CoV-19 se considera un microorganismo de riesgo que requiere para su diagnóstico trabajar en Laboratorios de Bioseguridad tipo 2 (12).

2- Es esencial asegurar que los laboratorios de salud se adhieran a las buenas prácticas, incluido el uso de las medidas de seguridad biológica estándar, la capacitación periódica del personal y el uso de procedimientos operativos estándar. Todas estas medidas ayudarán a reducir los posibles riesgos tanto en los casos ya diagnos-

¡NUEVOS PRODUCTOS!



ORIGEN: ALEMANIA

EUROIMMUN

Biocientífica
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

(54-11) 4857.5005 @ VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR

WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR ¡SEGUINOS EN LAS REDES!

PCR REAL TIME Y ELISA DETECCIÓN DE SARS-CoV-2

PCR REAL TIME

PRODUCTO: EUROREALTIME.
CÓDIGO: MP 2606

- ✓ Kit IVD con marca CE (Unión Europea)
- ✓ Detección específica de SARS-CoV-2
- ✓ Detección rápida y simple del patógeno en un solo paso
- ✓ Alta sensibilidad
- ✓ Solo una reacción por muestra

ELISA

ELISA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS
ANTI SARS-COV-2 DE TIPO IGG E IGA (*)

- ✓ Kits IVD con marca CE
- ✓ Para uso en la recolección de datos epidemiológicos
- ✓ Excelente sensibilidad y especificidad
- ✓ Antígenos en diferentes kits:
 - Dominio S1 de la proteína espiga
 - Proteína de la nucleocápside modificada utilizando solo los epítopes relevantes para diagnóstico (NCP)

MÁS INFORMACIÓN SOBRE
ESTOS PRODUCTOS:

CLICK
ACÁ

ticados como en los que no tienen diagnóstico presuntivo de COVID-19.

3- Cada laboratorio clínico o microbiológico debe realizar una evaluación de riesgos a nivel institucional, para asegurar su competencia en manejo seguro de muestras clínicas (12). Dado que un paciente con sospecha de COVID-19 puede presentarse en cualquier centro de atención de la salud, es importante que todos los laboratorios de diagnóstico clínico/microbiológico realicen una evaluación de riesgos para conocer las consecuencias a la exposición de los posibles peligros en el lugar de trabajo; específicamente hacerlo evaluando cada proceso/procedimiento, identificando el riesgo y buscando medidas de mitigación simples, posibles y adaptables a cada situación. Determinar las medidas de control de riesgos apropiadas para cada lugar es la forma más eficiente para atenuarlos.

4- La exposición a muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores en ausencia de medidas apropiadas de contención y control representa el mayor riesgo de infección de SARS-CoV-2 adquirida en el laboratorio. Sin embargo, recientes comunicaciones evidencian la presencia de material genético en otras muestras como materia fecal y sangre, entre otras. La toma de medidas para proporcionar una barrera entre el material recibido y el personal que procesará el mismo, es el punto principal a tener en cuenta. El tipo de muestra y el procesamiento que conlleva ese material en distintos procesos determinará los puntos críticos a fortalecer y el uso de EPPs adecuados a cada situación. A modo de ejemplo, aquellos materiales (materia fecal, muestras genito-urinarias, entre otras) cuyo procedimiento no generen aerosoles, pero puedan generar salpicaduras o contacto directo con mucosas, tendrán una flexibilidad mayor en el uso de medidas de contención (uso de camisolín, guantes y mascarilla quirúrgica o una pantalla facial, u otras barreras físicas, como una pantalla antisalpicaduras). Aquellos procedimientos (mezcla a alta velocidad y/o pipeteado en diluciones o utilización de reactivos líquidos), en especial en materiales respiratorios, requerirán medidas más firmes de contención como utilización de CSB. El personal del laboratorio debe equiparse con los EPPs

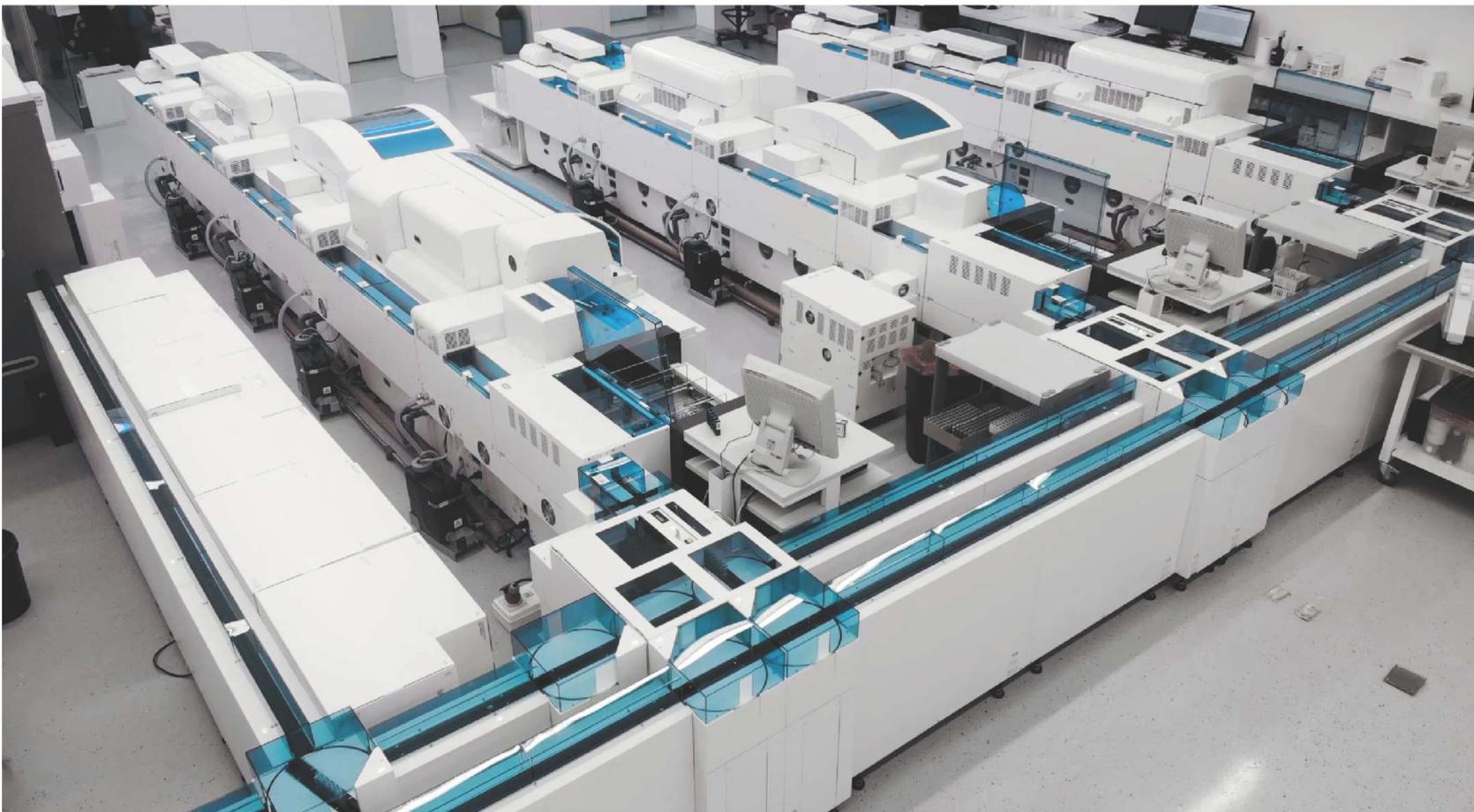
adecuados para cada situación. Estos incluir guantes descartables, una bata de laboratorio y protección ocular como mínimo. Otros elementos (cofia y cubre calzado) pueden ser agregados, según se identifique en la evaluación de riesgos. El uso del equipo de protección respiratoria, como respiradores N95 o mascarillas quirúrgicas, deben utilizarse cuando se manipulan muestras de las vías respiratorias, sangre, orina, genitourinarias, rectales, heces o tejidos que conlleven procedimientos de generación de aerosoles, aún dentro de una cabina de seguridad biológica (CSB). Si bien esto no sería necesario (8-9), ya que la CSB tipo II representa una barrera de protección para el operador y la muestra, motiva la recomendación el hecho de que, si se produjera un corte de energía, el operador debe mantenerse protegido. Los EPP (exceptuando el respirador N95 /mascarilla) deben ser rociados con etanol al 70%, y luego colgarlos en percheros propios para ello, dentro del laboratorio o en antecámara. Todo residuo generado, incluidos los guantes, deben ser desechados en bolsas rojas para residuos pato-génicos. Los respiradores deben guardarse embolsados (preferentemente en papel) con su identificación personal en cajones *ad hoc*. Las prácticas de higiene, incluyendo el lavado de manos, deben ser mantenidas rigurosamente y efectuadas antes de salir del laboratorio (ver anexo 4).

5- Todos los procedimientos de bioseguridad deben aplicarse en función al análisis de riesgo realizado institucionalmente, asegurando el conocimiento de los mismos por todo el personal afectado a las tareas del laboratorio, en estricta consonancia con el algoritmo de trabajo propuesto en cada institución y el procedimiento operativo estándar para cada proceso. Entre las distintas recomendaciones nacionales e internacionales para la toma de decisiones figuran:

5.1- Tareas que se pueden llevar a cabo en laboratorios BSL2 siguiendo las indicaciones estándar de laboratorio y buenas prácticas de laboratorio (4, 6,7):

a) Los exámenes de rutina, en muestras de sangre o sus derivados, llevados a cabo en autoanalizadores deben ser realizados de acuerdo a las prácticas de laboratorio de nivel de seguridad 2,

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA
EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

Tecnología y profesionales con los más altos valores humanos abocados a ofrecer la máxima precisión y calidad diagnóstica para el bienestar de nuestros pacientes.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189*

Alcances de acreditación en: www.oaa.org.ar

 (+011) 154 092 2001  (+011) 5263 9911  info@labmedicina.com labmedicina.com

pero sólo luego que se haya realizado la evaluación de riesgo, considerando la posibilidad de que se generen aerosoles. Los autoanalizadores deben ser desinfectados luego de ser usados de acuerdo a los protocolos de procesamiento y de mantenimiento recomendados por el fabricante.

- b) Pruebas de diagnóstico con sangre entera, suero y plasma, incluyendo bioquímica y hematología de rutina, a menos que exista el riesgo de generar aerosoles.
- c) Ensayos con muestras inactivadas.
- d) Examen de cultivos bacterianos o fúngicos que no sean aislamientos primarios y/o no requieran condiciones de bioseguridad de nivel 3 o superior.
- e) Tinción y microscopía de frotis fijados térmicamente o químicamente.
- f) Examen patológico y procesamiento de los tejidos fijados con formalina o inactivados de otra manera.
- g) Amplificación y detección de los productos de ácido nucleico extraídos.
- h) Pruebas rápidas descentralizadas realizadas en el punto de atención.
- i) Empaque final de muestras para su transporte a laboratorios de diagnóstico para pruebas adicionales (4) (las muestras ya deben estar en un contenedor primario sellado y descontaminado)

>> Tabla I: Nivel de bioseguridad BSL2

BSL	Agentes	Prácticas	Equipo de Seguridad (Barreras Primarias)	Instalaciones (Barreras Secundarias)
2	Asociado con la enfermedad humana, riesgo = daño percutáneo, ingestión, exposición de la membrana mucosa	Prácticas Microbiológicas Estándar -Acceso restringido -Señales de advertencia de riesgo biológico -Precauciones para "objetos punzantes" -Manual de bioseguridad que define la descontaminación necesaria de desechos o las políticas de control medico	Barreras Primarias - CSB Clase I o II u otros dispositivos de contención física utilizados para todas las manipulaciones de agentes que provocan salpicaduras o aerosoles de materiales infecciosos; -EPP: ambos de laboratorio, guantes; protección del rostro cuando es necesario.	-Mesada abierta con pileta -Autoclave disponible

5.2- Tareas a realizar en una CSB, con muestras que potencialmente podrían contener SARS-CoV-2 (6.7):

- a) Procesamiento de cualquier muestra no inactivada que pueda generar aerosoles ya sea para la detección de los distintos patógenos y/o extracción de material genético o proteico.
- b) División en alícuotas o dilución de muestras del

tracto respiratorio, fecales, genito-urinarias y de tejido en las que el virus no ha sido inactivado.

- c) Inoculación de medios de cultivo bacterianos o fúngicos.
- d) Análisis de antígeno en orina (como para la detección de *Legionella pneumophila* o *Streptococcus pneumoniae*).
- e) Pruebas rápidas de antígeno de muestras del tracto respiratorio, de materia fecal, de LCR y otro líquido de punción.
- f) Preparación y fijación (química o térmica) de frotis para microscopía.
- g) Trabajo hematológico o inmunológico
- h) Pruebas de diagnóstico rápido para parásitos de malaria (hemáticos).

5.3- Tareas que se pueden llevar a cabo en BSL2 utilizando mascarás o respiradores N95 y otros EPPs, tales como sonicación, que no son posibles de realizar dentro de la CSB (6,7,14)

a) la centrifugación, siempre usando tubos cerrados con tapa, en lo posible descartables para evitar roturas. De ser posible, utilizar centrífugas con rotores extraíbles con tapa. Idealmente, los rotores se deben cargar y descargar en una cabina de seguridad biológica.

b) la sonicación, en aquellos procedimientos que lo requieran.

c) la manipulación de muestras con procedimientos que pueden causar salpicaduras.

d) la visualización de exámenes en fresco de los materiales respiratorios, de muestras fecales, genitourinarias, sangre y líquidos de punción (para estudio parasitológico y micológicos) preparados en CSB. Los mismos deben ser transportados en recipientes herméticos hasta su lugar de observación.

5.4- Tareas que se deben llevar a cabo en BSL3 (4-7):

Cualquier propagación, cultivo con SARS-CoV-2 o grandes volúmenes de materiales infecciosos

6- Las superficies de trabajo deben ser descontaminados antes y después de procesar muestras. En especial aquellas superficies y los equipos que puedan haber estado en contacto con algunas

muestras. Los desinfectantes con una actividad probada contra los virus envolventes son hipoclorito de sodio (lavandina; por ejemplo, 1000 partes por millones [ppm] (0,1%) para la desinfección general de las superficies, 10 000 ppm (1%) para la desinfección de los derrames y 100000 ppm (10%) para cubrir alta presencia de materia orgánica que pudiera inactivar la solución de hipoclorito) y 70% de etanol entre otros (ver anexo 7). Se debe prestar especial atención a la selección del desinfectante, al tiempo de contacto, la dilución que se debe realizar en base a la concentración del ingrediente activo y la fecha de caducidad de la solución preparada.

7- Las muestras clínicas provenientes de casos sospechosos y/o confirmados de SARS- CoV-2 deben ser transportados como sustancia biológica de Categoría B UN3373. Los cultivos o aislamientos virales deben ser transportados en triple envase como sustancia infecciosa de categoría A UN2814, que afecta a los humanos (4). Las mues-

tras de casos sospechosos y/o confirmados deben ser transportadas y entregadas “en la mano” con las condiciones apropiadas de bioseguridad dentro del hospital, es decir no deben ser enviadas por el tubo neumático ya que esto representa un riesgo incrementado de derrames (13). El resto de los materiales, ya sean muestras para la detección de otros patógenos y/o aislamientos en punción o re-aislamientos de otras patologías, deben ser transportados como sustancia biológica de Categoría B UN3373 siguiendo las normas IATA.

8- Gestión de residuos (4): Maneje los desechos de laboratorio de las pruebas de muestras de pacientes con COVID-19 sospechosas o confirmadas como todos los demás desechos biopeligrosos en el laboratorio. Actualmente, no hay evidencia que sugiera que estos desechos de laboratorio necesiten procedimientos adicionales de empaque o desinfección.

El laboratorio clínico/microbiológico cons-



iCHROMA™ II

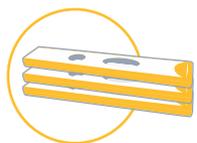


Resultados de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en 10 minutos

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



Muestra: 10 µl de suero, plasma o sangre total.



Kits de 25 determinaciones.



Lectura automatizada de la reacción.



Resultados cuantitativos para IgM e IgG.

tituye un escenario particular. Se debe considerar que el nivel de exposición del personal de laboratorio puede ser alto, por lo que para minimizar los riesgos de infección se deben implementar las medidas apropiadas de bioprotección para la manipulación de muestras clínicas de casos, sintomáticos o no, de COVID-19. (Ver Anexo 8)

Debemos tener presente que, dentro de la situación de la pandemia, cada laboratorio en su contexto institucional y provincial, tiene sus realidades particulares; por lo tanto, el conjunto de medidas, basadas en el conocimiento de riesgo, deben consensuarse entre las autoridades del laboratorio, el comité de infecciones intrahospitalarias, bioseguridad y la Dirección, y adecuarlas a la disponibilidad de elementos de protección personal, la capacidad edilicia en bioseguridad y la circulación del virus a nivel local.

>>> DESCRIPCIÓN.-

3.1-Previa utilización.

- A)- Verificar antes de trabajar que todos los insumos estén a mano.
- B)- Verificar la existencia de material absorbente de baja liberación de pelusa suficientes.
- C)- Lavar las manos con jabón o solución de alcohol en gel.
- D)- Vestir los elementos de protección personal: camisolín (con puños ajustados), guantes de látex y respirador N95, cofia y cubre calzado.

3.2- Pasos para encender la CBS.

A)- CSB con sistema de guillotina.
Verificando que la ventana frontal se encuentra cerrada, prender la luz UV durante 15 minutos, finalizado el tiempo abrir la ventana frontal hasta su posición de trabajo segura. Continuar en el punto C.

B) CSB con sistema de tapa frontal.
Verificar que la tapa frontal se encuentra colocada, encender la luz UV durante 15 minutos y finalizado los 15 minutos, quitar la tapa frontal.

C)- Poner en marcha la CSB y esperar al menos 5 minutos para la estabilización del flujo laminar.

D)- En distintos modelos de CSB al encender el motor puede activarse la alarma sonora, en tal caso, silenciarla.

E)- Una vez estabilizada la CSB, encender la luz. En caso de necesidad habilitar el suministro eléctrico y encender el incinerador eléctrico.

F) El equipo ya está listo para el uso. 3.3 Finalizado el trabajo en la cabina de CBS.

A) Retirar los objetos contenidos del interior de la CSB previa descontaminación de los mismos.

B) Limpiar con solución de hipoclorito de Sodio al 10% por 5 minutos y luego barrer con alcohol 70° todas las superficies.

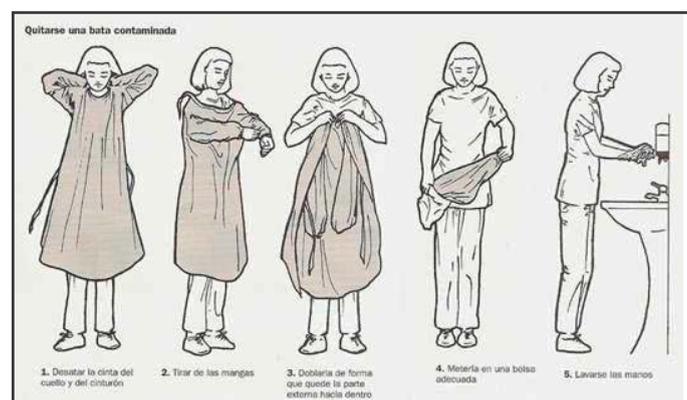
C) Colocar la tapa frontal o bajar guillotina según corresponda.

D) Encender la luz UV durante 15 minutos.

E) Finalizado el tiempo, apagar la luz UV.

F) Completar la planilla de uso

>>> Anexo 2.- Colocación de camisolín



>>> Anexo 3.- Técnica para el uso de guantes





Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
 - La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
 - Mínimo de muestra 60 uL.
 - Fijación de complemento:
 - Mínimo de muestra 120 uL.



Chorustrio

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
ft4
ft3
TOTAL IgE

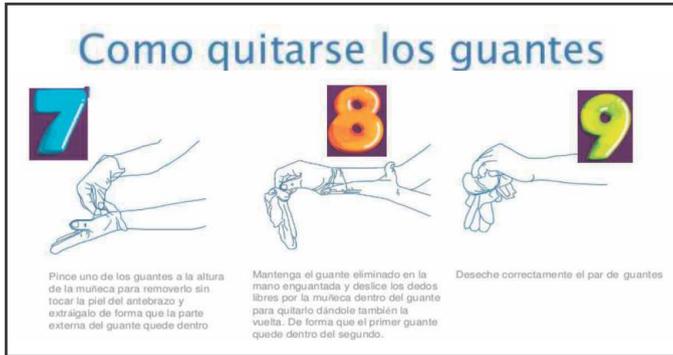
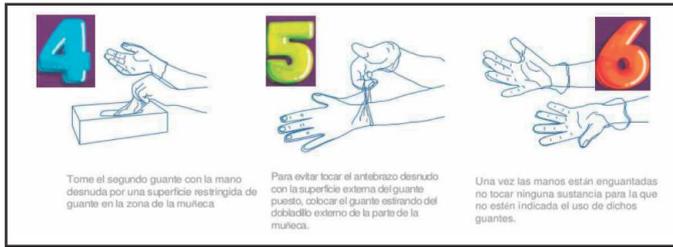
Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar



Importante: Desechar los guantes dentro de una bolsa roja para residuos patológicos.



Indicaciones de uso:

- 1) Lávese bien las manos con agua y jabón, antes de ponerse el respirador. En caso de reutilización, colocar guantes para la manipulación del mismo.
- 2) Revise si el respirador está en buenas condiciones siguiendo los pasos que se muestran en la figura. Si el mismo parece estar dañado o no pasa la prueba de ajuste, una vez reajustado el respirador. **NO LO USE.** Reemplácelo con uno nuevo.
- 3) Desinfectarse las manos o guantes con alcohol 70 antes seguir con cualquier procedimiento después de su colocación.
- 4) Evite que haya vello facial, joyas, lentes o cualquier otra cosa entre el respirador y su cara.
- 5) Mantenga el Respirador dentro de su envase original o en su defecto en una bolsa limpia.
- 6) No toque el interior del respirador con las manos contaminadas.
- 7) No limpiar el respirador con ningún líquido ni con papel.

>> Anexo 4.- Uso; manipulación y mantenimiento de RESPIRADORES N 95



>> Anexo 5.- Uso de protección ocular

Mantenimiento			
	Limpiar los cristales delicadamente con alcohol al 70 %		Usar un papel tipo tissue para limpiar los cristales
	Guardar las gafas dentro de una bolsa protectora		En caso de cristales rayados y/o inconvenientes en la montura, descartar las gafas.
EVITAR			
	No usar agua caliente. Altera el tratamiento de la superficie del cristal (anti-reflejos, anti-vaho)		NO limpiar las gafas con el dedo ni con los dedos.
	No utilizar disolventes ni alcohol de 96, ya que se puede poner opaco el lente		No apoyar las gafas sobre los cristales.

>> Anexo 6.- Lavado correcto de manos





>> Anexo 7.- Preparación de solución desinfectante

994 FARMACOPA NACIONAL ARGENTINA

Alcohol

Disminución de grados por diluciones en volúmenes (Volumen de agua agregado a un alcohol de título dado para reducirlo a otro de título inferior)

	100°	99°	98°	97°	96°	95°	94°	93°	92°
95	6,50	5,15	3,88	2,58	1,25				
90	13,25	11,83	10,43	9,07	7,73	6,41	5,10	3,80	2,54
85	20,54	19,05	17,58	16,15	14,73	13,33	11,96	10,59	9,24
80	28,59	27,01	25,47	23,95	22,45	20,95	19,49	18,04	16,61
75	37,58	35,90	34,28	32,67	31,08	29,52	27,97	26,43	24,94
70	47,75	45,98	44,25	42,54	40,85	39,18	37,53	35,89	34,27
65	59,37	57,49	55,63	53,81	52,00	50,22	48,45	46,70	44,96
60	72,82	70,80	68,80	66,85	64,92	63,00	61,10	59,21	57,33
55	88,60	86,42	84,28	82,16	80,06	77,99	75,93	73,88	71,85
50	107,44	105,08	102,75	100,44	98,15	95,89	93,64	91,41	89,19
45	130,26	127,67	125,11	122,57	120,06	117,57	115,09	112,64	110,18
40	158,56	155,68	152,84	150,02	147,22	144,46	141,70	138,95	136,23
35	194,63	191,39	188,19	185,01	181,85	178,71	175,60	172,49	169,39
30	242,38	238,67	234,99	231,33	227,70	224,08	220,49	216,90	213,33
25	308,90	304,52	300,18	295,86	291,56	287,28	283,02	278,77	274,53
20	408,50	403,13	397,79	392,47	387,17	381,90	376,64	371,40	366,16
15	574,75	567,43	560,53	553,55	548,59	539,66	532,74	525,83	518,94
10	907,09	896,73	886,40	876,10	865,15	855,55	845,31	835,08	824,86

Tener en cuenta las siguientes consideraciones al momento de la elección del desinfectante a utilizar

- 1) No contener olores fuertes.

- 2) No ser corrosivos sobre las superficies u objetos a desinfectar.
- 3) No ser irritantes ni tóxicos.
- 4) Ser efectivos a temperatura ambiente (20-30°C) cuando se diluya en agua.
- 5) Tener en cuenta la concentración del principio activo al momento de realizar la dilución.

Preparación de solución de alcohol al 70%

	90°	85°	80°	75°	70°	65°	60°	55°	50°
85	6,56								
80	13,79	6,83							
75	21,89	14,48	7,20						
70	31,10	23,14	15,35	7,64					
65	41,53	33,03	24,66	16,37	8,15				
60	53,65	44,48	35,44	26,47	17,58	8,76			
55	67,87	57,90	48,07	38,32	28,63	19,02	9,47		
50	84,71	73,90	63,04	52,43	41,73	31,25	20,47	10,35	
45	105,34	93,30	81,38	69,54	57,78	46,09	34,46	22,90	11,45
40	130,80	117,34	104,01	90,76	77,58	64,48	51,43	38,46	25,55
35	163,28	148,01	132,88	117,82	102,84	87,93	70,08	58,31	43,59
30	206,22	188,57	171,05	153,53	136,34	118,94	101,71	84,54	67,45
25	266,12	245,15	224,30	203,61	182,83	162,21	141,65	121,16	100,73
20	355,80	329,84	304,01	278,26	252,58	226,98	201,43	175,96	150,55
15	505,27	471,00	436,85	402,81	368,83	334,91	301,07	267,29	233,64
10	804,50	753,65	702,89	652,21	601,60	551,06	500,50	450,19	399,85

Ejemplo: Para reducir un alcohol de 80° por 100 (en vol.) al título de 40° por 100 se busca en la columna vertical correspondiente a 80° por 100 el número correspondiente a la línea horizontal 40, lo que da 104,01. Luego a 100 volúmenes de alcohol de 80° por 100 hay que añadir 104,01 volúmenes de agua para obtener alcohol de 40° por 100.

- 1) Colocar en una probeta 100 ml de alcohol de 96°.
- 2) Agregar 40.85 ml de agua.
- 3) Colocar en un recipiente plástico, etiquetar con el nombre del producto, concentración y fecha de preparación.
- 4) Colocar en un recipiente plástico, etiquetar con el nombre del producto, concentración y fecha de

DIAGNOS MED S.R.L.

KIT ELISA PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA CALPROTECTINA FECAL

Información Técnica del kit
 Fabricante: Diasource Diagnostics
 Metodología: Elisa
 Catalogo: KAPEPKT849
 Presentación: 96 determinaciones
 Tipo de Muestra: Fecal

Este kit cuenta con la posibilidad de solicitar a parte los tubos recolectores de muestra.

Este producto se encuentra registrado ante ANMAT, realizamos pedidos mensuales, consultar por cierres.



Para mayor información comunicarse a:
 (011)4552-2929

diagnosmed@diagnosmed.com
 promocion2@diagnosmed.com

preparación.

5) Usar dentro de la semana de elaborado.

Preparación de solución de hipoclorito de Sodio (25g/l) al 1%

- 1) Colocar 10 ml de hipoclorito de sodio (25g/l) en una probeta, agregar agua hasta completar el litro
- 2) Envasar en un recipiente plástico opaco, etiquetar con nombre del producto concentración y fecha de preparación.
- 3) Usar en el día.

Anexo 8.- Buenas prácticas y procedimientos microbiológicos

- Nunca almacene alimentos o bebidas, ni artículos personales como abrigos y bolsas en el laboratorio. Las actividades como comer, beber, fumar y aplicar cosméticos solo se deben realizar fuera del laboratorio.
- Nunca coloque materiales, como bolígrafos, lápices o goma de mascar en la boca mientras está dentro del laboratorio, sin importar si tiene las manos enguantadas o no.
- Lávese bien las manos, preferiblemente con agua corriente tibia y jabón, después de manipular cualquier material biológico, incluidos animales, antes de abandonar el laboratorio, y cada vez que se sepa o sospeche que hay contaminación presente en las manos.
- Asegúrese de que nunca se coloquen llamas abiertas o fuentes de calor cerca de suministros inflamables y que nunca se dejen desatendidas.
- Asegúrese de colocar las cubiertas sobre cualquier corte o piel rota antes de ingresar al laboratorio.
- Asegurarse, antes de ingresar al laboratorio, que los suministros de equipos y consumibles de laboratorio, incluidos reactivos, EPP y desinfectantes, sean suficientes y apropiados para las actividades que se realizan.
- Asegúrese de que los suministros se almacenen de manera adecuada (es decir, de acuerdo con las instrucciones de almacenamiento) y de manera segura, para reducir la posibilidad de accidentes e incidentes tales como derrames, tropezones o caídas para el personal de laboratorio.
- Asegure el etiquetado adecuado de todos los agentes biológicos y materiales químicos y radiactivos.
- Proteja los documentos escritos de la contaminación utilizando barreras (como revestimientos de plástico), particularmente aquellos que pueden necesitar ser retirados del laboratorio.
- Asegúrese de que el trabajo se realice con cuidado, de manera oportuna y sin prisas. Se debe evitar trabajar cuando está fatigado.
- Mantenga el área de trabajo ordenada, limpia y libre de desorden y materiales que no sean necesarios para el trabajo que se realiza.
- Prohibir el uso de auriculares, que pueden distraer al personal y evitar que se escuchen las alarmas de los equipos o las instalaciones.
- Cubra o quítese apropiadamente cualquier joyería que pueda rasgar el material de los guantes, contaminarse fácilmente o actuar como fómite para la infección. Si se usa regularmente, se debe considerar la limpieza y descontaminación de joyas o gafas.
- Abstenerse de usar dispositivos electrónicos móviles (por ejemplo, teléfonos móviles, tabletas, computadoras portátiles, unidades flash, tarjetas de memoria, cámaras u otros dispositivos portátiles, incluidos los utilizados para la secuenciación de ADN / ARN) cuando no se requieren específicamente para los procedimientos de laboratorio que se realizan.
- Mantenga los dispositivos electrónicos móviles en áreas donde no puedan contaminarse fácilmente o actuar como fómites para la infección. Cuando sea inevitable la proximidad de dichos dispositivos a los agentes biológicos, asegúrese de que estén protegidos por una barrera física o que estén descontaminados antes de abandonar el laboratorio.



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina, son comercializados en todo el mundo.

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

Na+

K+

Cl-

Ca⁺⁺

Li+



Industria Argentina
www.diestroweb.com
info@diestroweb.com

Comuníquese
con nosotros:
+ 54 11 4709 7707

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

Procedimientos técnicos

- Evitar la inhalación de agentes biológicos. Use buenas técnicas para minimizar la formación de aerosoles y gotas al manipular muestras.
- Evite la ingestión de agentes biológicos y el contacto con la piel y los ojos.
- Use guantes desechables en todo momento cuando manipule muestras.
- Evite el contacto de las manos enguantadas con la cara.
- Proteja o proteja de otro modo la boca, los ojos y la cara durante los procedimientos donde pueden producirse salpicaduras.
- Siempre que sea posible, reemplace cualquier material de vidrio con material de plástico.
- Para trabajos que requieran tijeras, use tijeras con extremos romos o redondeados en lugar de aquellos con extremos puntiagudos.
- Manipule todos los objetos punzantes, jeringas y agujas, si es necesario, con cuidado para evitar lesiones e inyecciones de agentes biológicos.
- Use abridores de ampollas para manejar con seguridad las ampollas.
- Nunca vuelva a tapar, cortar o quitar las agujas de las jeringas desechables.
- Deseche los materiales punzantes (por ejemplo, agujas, agujas combinadas con jeringas, cuchillas, vidrio roto) en recipientes a prueba de pinchazos o resistentes a pinchazos equipados con tapas selladas.
- Prevención de la dispersión de agentes biológicos:
 - deseche las muestras y los cultivos para su eliminación en recipientes a prueba de fugas con la parte superior debidamente asegurada antes de su eliminación en contenedores de residuos específicos;

- considere abrir los tubos con una gasa / gasa empapada con desinfectante;
- descontamine las superficies de trabajo con un desinfectante adecuado al final de los procedimientos de trabajo y si algún material se derrama u obviamente se contamina;
- asegúrese de que el desinfectante sea eficaz contra el patógeno que se manipula y se deje en contacto con los materiales de desecho infecciosos durante el tiempo suficiente para lograr la inactivación completa.

>>> BIBLIOGRAFIA

- 1- Informe SARS-CoV-2. Sociedad Argentina de Virología, Asociación Argentina de Microbiología 25.03.2020
- 2- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. Review.
- 3- Recomendaciones de uso de EPPs. Ministerio de Salud, Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/recomendaciones-uso-epp>
- 4- Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html>
- 5- Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19) Interim guidance. WHO/WPE/GIH/2020.2, marzo 19
- 6- Guidance COVID-19: safe handling and processing for samples in laboratories. Updated 28 March 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories/wuhan-novel-coronavirus-handling-and-processing-of-laboratory-specimens>
- 7- SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Biosafety Advisory. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/biosafety-directives-advisories-notifications/novel-coronavirus-january-27.html>
- 8- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 4. pii: S2468-1253(20)30057-1. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

9- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.2020; JAMA. Doi:10.1001/jama.2020.3786.

10- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report68.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

11- Recomendaciones de SADEBAC –AAM para el procesamiento de muestras en la era del Coronavirus. SADEBAC- Asociación Argentina de Microbiología, marzo 2020.

12-Bioseguridad en laboratorios de microbiología y biomedicos 5° Edición CDC-NIH

13-Tan SS, et al. Practical laboratory considerations amidst the COVID-19 outbreak: early experience from Singapore. J Clin Pathol 2020; 01–4. doi:10.1136 / jclinpath-2020-206563.

14-Appendix F5— Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associa-tedwith SARSCoV <https://www.cdc.gov/sars/guidance/f-lab/app5.html>

15-Anexo 1.- Guía rápida para el uso de la Cabina de Seguridad Biológica Clase II para la manipulación de muestras clínicas

1- Propósito.- Describir el uso de la cabina de Bioseguridad Clase II para la manipulación de materiales clínicos.

2- Responsables.- Profesionales y técnicos capacitados para el uso de la misma. ■



AADEE S.A.



PORQUE
PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES

12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS
SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA
INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO

μGASES

Analizador de pH y Gases
en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

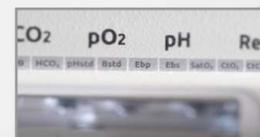
**INGRESO DE MUESTRA POR
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.**

**ELECTRODOS Y REACTIVOS
INDIVIDUALES**

FÁCIL MANTENIMIENTO

**DATOS DE ALMACENAMIENTO
ILIMITADOS**

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.com info@aadee.com.ar company/aadee-s.a

Av. Triunvirato 4135 5° piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291





Soluciones para Banco de Sangre

>>> Los bancos de sangre requieren de una alta especificidad, sensibilidad y confiabilidad a la hora de entregar los productos sanguíneos, para ello Roche Diagnóstica nos ofrece un portafolio integral para el tamizaje de enfermedades infecciosas en bancos de sangre y de plasma incluyendo Serología y NAT en plataformas totalmente automatizadas.

>>> Los bancos de sangre requieren soluciones confiables y eficientes que les permitan suministrar productos sanguíneos seguros a tiempo. La compañía está fuertemente comprometida con su rol de socio estratégico de los laboratorios y bancos de sangre. Por eso ha desarrollado soluciones que proporcionan confiabilidad, eficiencia y seguridad:

- la tecnología innovadora de sus productos contribuye a una sangre más segura y mantiene un adecuado flujo de trabajo, minimizando la intervención del usuario, previniendo la contaminación cruzada y ofreciendo completa trazabilidad de las muestras.

- la alta especificidad de los ensayos Elecsys® junto a los cortos tiempos de reacción y la automati-

zación generan ahorros de tiempo considerables.

- la elevada sensibilidad de nuestras pruebas y la amplia cobertura en términos de genotipos permiten una detección confiable de las infecciones, aún en sus etapas más tempranas, contribuyendo a elevar la seguridad de los productos sanguíneos a transfundir.

Los analizadores cobas® brindan confianza para un tamizaje seguro y al mismo tiempo proporcionan procesos altamente estandarizados que reducen la intervención manual y el riesgo de error.

Las múltiples opciones y combinaciones que ofrecen las plataformas cobas e se ajustan a las necesidades cambiantes de los bancos de

sangre y laboratorios, con foco en la obtención de sangre segura y resultados veloces. Estas plataformas con tecnología de electroquimioluminiscencia (ECL) constituyen una solución veloz y confiable para el tamizaje serológico en banco de sangre. Por su parte, el tamizaje de las donaciones con la tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) en los instrumentos cobas s201, permite elevar la seguridad de la sangre a transfundir, con una detección precoz del período de ventana.

Portafolio Roche para Banco de Sangre:

Serología:
HIV combi PT
anti-HCV II
HBsAg II
anti-HBc II
anti-HBc II
HTLV-I/II
Syphilis
CMV IgG
HIV Duo
Chagas
NAT:
TaqScreen MPX 2.0

A lo largo de su trayectoria Roche ha demostrado su esfuerzo por mejorar continuamente y satisfacer las necesidades de evolución de los bancos de sangre. Esto incluye desarrollar nuevos sistemas pre-analíticos y analíticos de alto rendimiento y también innovar en nuevos paneles de ensayos para ampliar el portafolio de pruebas. Su liderazgo garantiza soluciones robustas, de alta calidad y un nivel de servicio de excelencia.

Durante la pandemia, y a fin de mantenernos en contacto con la comunidad médica científica, Roche acompañó la realización del webinar organizado por la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología (AAHITC) titulado “Panorama epidemiológico e impacto del COVID-19 en la Medicina Transfusional”, el cual contó con la participación de más de 300 personas. Los disertantes fueron la Dra. Karina Martínez (Dirección de sangre y Med. Transfusional - DiSaMeT), el Dr. Oscar W. Torres (Pre-sidente de AAHITC), y Dra. Silvina Kuperman (Jefa del Centro Regional de Hemoterapia. Htal. Garrahan). Aquellos interesados en acceder a la grabación pueden consultarlo en: www.aahitc.org.ar (reunión científica 3 de junio).

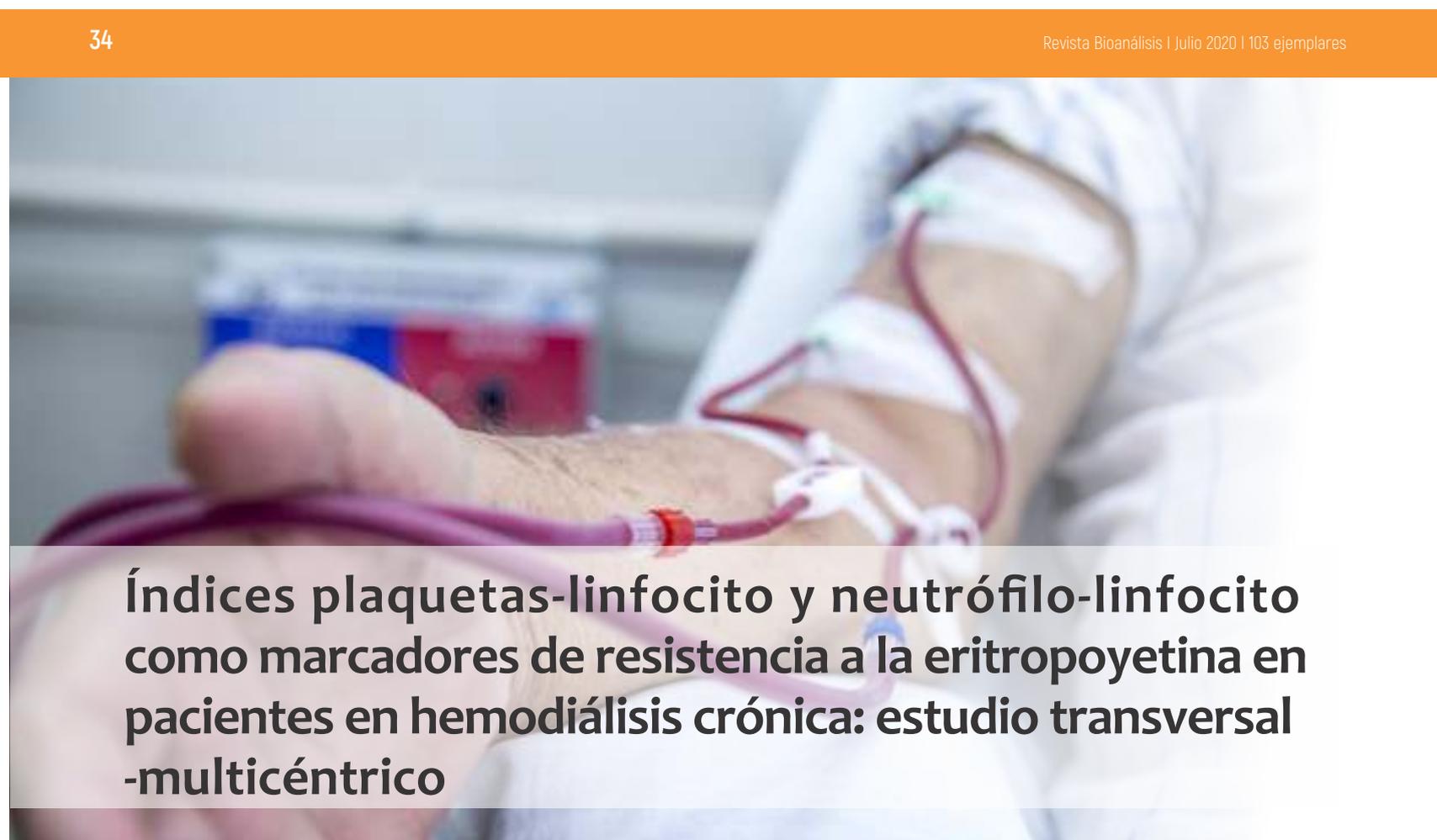
Productos aprobados por A.N.M.A.T



>>> DATOS DE CONTACTO

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150 - Ricardo Rojas
Tigre, Buenos Aires - Argentina

www.roche.com.ar



Índices plaquetas-linfocito y neutrófilo-linfocito como marcadores de resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica: estudio transversal -multicéntrico

>>> En los últimos años surgió un nuevo marcador de inflamación y disfunción endotelial Los índices plaquetas-linfocito (IPL) y neutrófilo-linfocito (INL). Su bajo costo, fácil obtención y el hecho que sea una analítica de rutina hace que sea útil en múltiples patologías. En el siguiente trabajo se estudia su posible relación con la resistencia a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis

>>> AUTORES

Francisco Valga(a,b) , Tania Monzón(a,b), Fernando Henríquez (a,b,c,d) Angelo Santana-del-Pino (e) y Gloria Antón-Pérez(a,b,c,d)

(a)Centro de diálisis Avericum-Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Islas Canarias, España

(b) Centro de diálisis Avericum-Guía, Santa María de Guía, Islas Canarias, España

(c) Centro de diálisis Avericum-Telde, Las Palmas de Gran Canaria, Islas Canarias, España

(d) Centro de diálisis Avericum-Lanzarote, Arrecife, Islas Canarias, España

(e) Departamento de matemática, universidad de las palmas de gran canaria, las palmas de gran canaria, islas canarias, España

>>> CORRESPONDENCIA

Mail: fvalga@hotmail.com (F. Valga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.007> 0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Palabras clave: Hemodiálisis crónica Resistencia a la eritropoyetina Índice plaqueta-linfocito Índice neutrófilo-linfocito

>>> RESUMEN

Introducción: Los índices plaquetas-linfocito (IPL) y neutrófilo-linfocito (INL) son marcadores emergentes de inflamación. La resistencia a la eritropoyetina está relacionada con una mayor morbimortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica y está influida, entre otros factores, por la inflamación. Por lo tanto, cabría esperar una relación entre estos marcadores y la resistencia a la eritropoyetina.

Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

MP
MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG, IgA,
IgM y NS1Ag**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 20 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Dengue IgG**
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**
Elisa x 96 tests

Zika

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Zika IgM Captura**
Elisa x 96 tests

CHEMBIO
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

- **DPP Zika IgM/IgG**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Chikungunya IgG**
Elisa x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**
Elisa x 96 tests



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "1" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

Métodos: Estudio transversal-multicéntrico. Se estudiaron los registros de las sesiones de hemodiálisis de 534 pacientes pertenecientes a 4 de nuestros centros de diálisis. Se excluyó a 137 pacientes, por lo que el número final de pacientes estudiado fue de 397. Se calculó el INL, el IPL y, como medida de resistencia a la eritropoyetina, se calculó el índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE).

Resultados: Se dividió el IRE en cuartiles y se compararon con las medias de INL e IPL de los 4 grupos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,00058$). En los análisis de regresión, el valor de INL pudo predecir el IRE de forma significativa ($p < 0,0001$) ($R^2 = 0,029$). Asimismo, el valor de IPL también predijo el IRE de forma significativa ($p < 0,0001$) ($R^2 = 0,103$). La capacidad del IPL para predecir resistencia a la eritropoyetina se midió con el área bajo la curva ROC (AUC = 0,681) (IC 95%: 0,541-0,821). Un punto de corte de IPL de 125,5 resultaría en un 80,95% de sensibilidad y 42,82% de especificidad.

Conclusiones: Tanto el IPL como el INL podrían considerarse unos aceptables marcadores de resistencia a la eritropoyetina. El IPL resultó ser un mejor predictor que el INL para el IRE.

>>> INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica y se encuentra asociada a una mayor comorbilidad y mortalidad (1-4). Una de las causas más importantes es el déficit de secreción de eritropoyetina (5,6). Por ello, dentro del manejo de la anemia en estos pacientes, se incluye el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis ^{(AEE)(5,7-10)}.

La mayor parte de los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un adecuado control de su anemia con dosis medias de estos fármacos (7). Sin embargo, un porcentaje significativo de ellos (desde un 5% hasta un 10%, según algunos estudios (4,10,11)) presentan requerimientos más altos de AEE debido a múltiples causas: ferropenia, hemólisis, neoplasia, infecciones, inflamación, deficiencias vitamínicas, tóxicos y diálisis inadecuada (10,11).

Esta condición clínica, en su conjunto, se denomina “resistencia a la eritropoyetina», la cual está relacionada con un peor pronóstico en los pacientes en hemodiálisis (12,13). Cabe destacar que es un concepto clínico difícil de definir. Una definición arbitraria, pero basada en datos, son las que aportan las guías europeas de 1999: «Fracaso en obtener los valores objetivo de hemoglobina recibiendo más de 300 UI/kg/semana o 20.000 UI/semana de eritropoyetina» y matizando «o una continua necesidad de esas dosis para mantener el objetivo de niveles de hemoglobina» (14)

Por otro lado, se ha descrito la utilidad del índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE) como un buen marcador de resistencia a la eritropoyetina y un factor asociado a ocurrencia de efectos adversos en hemodiálisis crónica (11,15-18). Algunos grupos han establecido que un índice de respuesta a la eritropoyetina mayor de 9 UI/kg/semana/g/dl se podría considerar como resistente (19,20). En un estudio se demostró que valores de IRE por encima de 15 UI/kg/semana/g/dl tenían mayor mortalidad (15). De manera análoga, otros autores han planteado que los requerimientos de eritropoyetina mayores de 109 UI/kg/semana, sin tomar en cuenta los valores de hemoglobina, son un signo de alerta de una posible resistencia a la eritropoyetina (21)

Por otra parte, los índices plaquetas-linfocito (IPL) y neutrófilo-linfocito (INL) son marcadores biológicos emergentes de inflamación y disfunción endotelial (11,12) inicialmente aplicados a pacientes cardiopatas (22-24) y, más recientemente, en población con enfermedad renal crónica terminal (11,25,26).

En el momento actual, existen pocos estudios sobre la relación entre estos índices y la resistencia a la eritropoyetina. Uno de los más representativos incluye una muestra de 104 pacientes pertenecientes a un solo centro (11)

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la relación entre estos índices y la resistencia a la eritropoyetina en nuestra población prevalente en hemodiálisis crónica.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

El protocolo del estudio fue diseñado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los datos fueron recogidos en un registro que garantizó el anonimato de los participantes y conocido solamente por el equipo investigador.

Se trató de un estudio transversal realizado en 4 centros Avericum distribuidos en la provincia de Las Palmas (España). Se valoraron los registros de las sesiones de hemodiálisis de 534 pacientes prevalentes en junio de 2017. La prescripción de diálisis fue de 3,5-4 h con un flujo de sangre entre 300-450 ml/min, usando un concentrado de diálisis estándar de bicarbonato y filtros de hemodiálisis de alta permeabilidad (Modelo Elisio® Nipro®) polietersulfona con una superficie mayor de 1,7 m² y un coeficiente de ultrafiltración mayor de 74 ml/h/mmHg). El agente estimulante de la

eritropoyesis utilizado en todos los pacientes fue la Epoetina Beta (Neorecormon® - Roche Farma AG®).

Los criterios de exclusión fueron el no estar recibiendo en el momento del estudio tratamiento con AEE (n = 76) y condiciones clínicas que pudieran haber influido en el recuento de los números absolutos de plaquetas, linfocitos y hemoglobina: Ingreso en el hospital por causas infecciosas, oncológicas y hematológicas en los 3 meses anteriores (n = 24). Transfusión en los últimos 3 meses (n = 4). Enfermedades oncohematológicas activas (n = 13) y pacientes con tratamiento esteroideo (n = 26). Algunos de los pacientes cumplieron más de un criterio de exclusión (total de pacientes excluidos: n = 137). Por lo tanto, después de aplicar los criterios, la muestra de estudio fue de 397 pacientes.

Se definió resistencia a la eritropoyetina a aquellos enfermos que tuvieron dosis de eritropoyetina semanales mayores de 20.000 UI y valores



Test rápido, sin dieta previa y de un solo paso, para detección de Sangre Oculta en Materia Fecal

Prueba inmunocromatográfica Actim® Fecal Blood Test para detectar sangre oculta en materia fecal. Método rápido, de fácil uso e higiénico. Específico para hemoglobina humana, no requiere dieta previa. El kit incluye todo el material requerido para el ensayo.

actim®
FECALBLOOD



Actim® Fecal Blood

Allende 3274 (C1417BMV)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar



de hemoglobina menores de 11 g/dl¹⁴. Para el cálculo del IPL se obtuvo el cociente entre el valor absoluto de las plaquetas y el valor absoluto de los linfocitos en el hemograma. Para la obtención del INL se calculó el cociente entre el valor absoluto de los neutrófilos y el valor absoluto de los linfocitos en el hemograma. Y, finalmente, el IRE se obtuvo calculando la dosis semanal de eritropoyetina (UI) dividida por el peso seco (kg) y dividida, a su vez, por los niveles de hemoglobina sérica (g/dl) (11,15,16).

Otras variables analizadas fueron: albúmina, hierro sérico, ferritina, índice de saturación de transferrina (IST) y proteína C reactiva (PCR).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el programa R versión 3.3.2 (2017) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>). Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor p fue menor que 0,05. Las variables continuas se han resumido en media \pm desviación típica (variables normales) o mediana y cuartiles (variables no normales). Las variables categóricas se han resumido en porcentajes. La normalidad de las variables se analizó mediante el test Shapiro-Wilk. Se usó el coeficiente de Pearson para las correlaciones. Para evaluar si existían diferencias significativas según el cuartil de IRE se utilizó el test de Kruskal-Wallis en el caso de las variables cuantitativas, y el test chi-cuadrado en el caso de variables categóricas.

Cuando se detectaron diferencias significativas entre cuartiles de IRE se llevaron a cabo los respectivos test post-hoc, utilizando el procedimiento de Tukey, cuando la transformación de la variable a escala logarítmica permitía conseguir normalidad y homocedasticidad, y utilizando el test de Dunn en caso contrario.

Para evaluar la capacidad predictiva del IPL y el INL sobre el IRE se ajustaron modelos de regresión en los que se utilizó log (IRE) como variable respuesta. Los modelos se ajustaron además por edad, sexo y peso del individuo. En el caso del INL, para evaluar el efecto particular de

los valores de neutrófilos y linfocitos (que participan en la definición del INL), se introdujeron estas variables en el modelo de regresión y se aplicó un método paso a paso para seleccionar el conjunto de variables con mejor capacidad predictiva. Se procedió de modo análogo con el IPL, introduciendo en este caso las plaquetas y los linfocitos como variables adicionales para, a continuación, aplicar el procedimiento paso a paso.

Asimismo, para llevar a cabo un análisis de la capacidad del IPL para diagnosticar resistencia a la eritropoyetina se estimó un modelo de regresión logística, ajustado por edad y sexo. Se aplicó además un método paso a paso para simplificar el modelo y eliminar variables no explicativas. Se llevó a cabo el cálculo de la curva ROC cuando se utiliza solo IPL como criterio diagnóstico para predecir resistencia a la eritropoyetina.

>>> RESULTADOS

Características basales de la población

Las características basales de los pacientes incluidos están descritas en la tabla 1. Se realizó una estratificación del IRE en cuartiles (Q1 = 0,59-4,08, Q2 = 4,08-7,04, Q3 = 7,04-12,55, Q4 = 12,55-80,65) y se compararon los valores de las distintas variables entre los grupos así definidos (tablas 2 y 3). El peso seco, los linfocitos, la hemoglobina, los niveles de hierro sérico, la albúmina y la proteína C reactiva mostraron diferencias significativas entre los cuartiles de IRE.

>> **Tabla 1:** Características basales de la población.

Variable	Participantes (n = 397)
Sexo femenino, n (%)	130 (32,75)
Edad (años) (mediana) (q25-q75)	67 (58;75)
Fumadores activos, n (%)	65 (16,3)
Etiología, n (%)	
No filiada	108 (27,20)
Nefroangioesclerosis	44 (11,08)
Nefropatía diabética	132 (33,25)
Glomerulonefritis crónica	38 (9,57)
Poliquistosis hepatorrenal	24 (6,05)
Enfermedades sistémicas	9 (2,27)
Nefropatía tubulointersticial	27 (6,80)
Otros	15 (3,78)

>> Tabla 2: Características basales según cuartiles de IRE

Variable	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Sexo femenino (%)	24 (32,75%)	38 (24,24%)	33 (38%)	35 (33,33%)	0,1851
Edad (años) (mediana q25-q75)	68 (59;74,5)	70 (60;78)	64(55;73)	67(58;75,5)	0,0855
Fumadores activos (%)	18 (18,18%)	11 (11%)	16 (16,16)	20 (20,2)	0,3328
Peso seco (kg) (mediana q25-q75)	78 (68,75;90,5)	75 (61,88;84,62)	71 (63,5;81,5)	69,5 (60,25;79,25)	0,0003
Hemoglobina (g/dl) (mediana q25-q75)	11,8 (11,4;12,2)	11,4 (10,9;12)	11,4 (10,75;12,1)	10,9 (10,1;11,55)	> 0,0001
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{l}$) (mediana q25-q75)	4,3 (3,5;5,25)	4,17(3,44;5,42)	4,21 (3,35;5,05)	4,41 (3,32;5,32)	0,9066
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$) (mediana q25-q75)	173 (145,5;211,5)	181(154;225)	188 (153;239)	210 (151;243)	0,0618
Linfocitos ($10^3/\mu\text{l}$) (mediana q25-q75)	1,5 (1,11;1,87)	1,62 (1,18;1,9)	1,37 (1,04;1,73)	1,2 (0,9;1,56)	< 0,0001

IST (%) (mediana q25-q75)	24,14(19,67;29,37)	23,22 (19,31;31,54)	23,61 (18,63;29,96)	21,52 (1565-29,01)	0,452
Hierro sérico ($\mu\text{g/dl}$) (mediana q25-q75)	59,04 (48;72)	53 (41,5;66)	49 (38,75;62,71)	43,5 (32;60,08)	0,0001
Ferritina (ng/ml) (mediana q25-q75)	276,38 (179,62;426,03)	333,8 (220,36;461,25)	322,33 (224,38;458,03)	314,34 (196,55-431)	0,168
PCR (mg/l) (mediana q25-q75)	3,65(1,42;7,65)	3,8 (1,5;7,9)	3,74(1,69;7,5)	6,52 (2,84;23,31)	0,0001
Albumina (g/dl) (mediana q25-q75)	3,79(3,52;3,99)	3,76 (3,53;3,96)	3,79 (3,5;4)	3,62 (3,34;3,9)	0,023

>> Tabla 3: Cuartiles de IRE vs. medias de INL e IPL

	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4
INL	3,22 ($\pm 1,68$)	3,15 ($\pm 1,53$)	3,49 ($\pm 1,91$)	4,21 ($\pm 2,46$)
IPL	128 ($\pm 49,10$)	134,61 ($\pm 54,04$)	151,63 ($\pm 60,49$)	185,49 ($\pm 85,87$)
IRE	2,43 ($\pm 1,13$)	5,85 ($\pm 0,94$)	10,33 ($\pm 1,74$)	25,19 ($\pm 13,62$)

Los valores de los índices no tienen unidades.



GLYMS
Información en tiempo real

Software para laboratorios

- ▶ Ingreso de Ordenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
- ▶ Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
- ▶ Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
- ▶ Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
- ▶ Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
- ▶ Gestión de cambios
- ▶ Turnero por totem y pantalla
- ▶ Página web de resultados

Tel.:(11) 4331-4512 email: administracion@glyms.com

Algunos de nuestros clientes y amigos:

Rapela Laboratorios (Caba)
Sanatorio Finochietto (Caba)
Fares Taie (Mar del Plata)
Laboratorio Dra Ibañez (Salta)
Clinica Raña (Neuquén)
Hospital Scaravelli (Mendoza)
Lab. Perez Navas (San Juan)
Laboratorio LES (Bariloche)
Clínica San Agustín (Neuquén)
Milani Laboratorio (Junín)
Instituto Rossi (Buenos Aires)
LEA (Villa la Angostura)
LAC (Neuquén)
LER (Caba)

20
AÑOS

Creciendo juntos!

www.glyms.com

La realización de los test post-hoc de Tukey (transformando previamente las variables a escala logarítmica) mostró, para todas estas variables (salvo la hemoglobina), que el primer, segundo y tercer cuartil no mostraron diferencias significativas entre sí, y que las diferencias significativas se produjeron con respecto al cuarto cuartil. En el caso de la hemoglobina, el test post-hoc de Dunn mostró que su valor es significativamente más alto en el primer cuartil de IRE, no mostró diferencias significativas entre el segundo y el tercero, y mostró un valor significativamente más bajo en el cuarto cuartil.

Se calculó la correlación entre las distintas variables del estudio y el valor de log (IRE) (tabla 4). La correlación es significativa para todas las variables salvo la edad y los neutrófilos. Asimismo, se realizaron correlaciones entre distintos parámetros de inflamación y ferrocínética con el log (IRE) (tabla 5).

>> Tabla 4: Correlación entre log (IRE) y las diferentes variables independientes

	Correlación	p
Edad	-0,5744	0,2535
Peso seco	-0,3124	< 0,0001
Neutrófilos	0,01114	0,8248
Plaquetas	0,1442	0,0040
Linfocitos	-0,2009	< 0,0001
Hemoglobina	0,3933	< 0,0001
INL	0,1728	0,0005
IPL	0,3203	< 0,0001

>> Tabla 5: Correlación entre log (IRE) y diferentes parámetros de inflamación y ferrocínética.

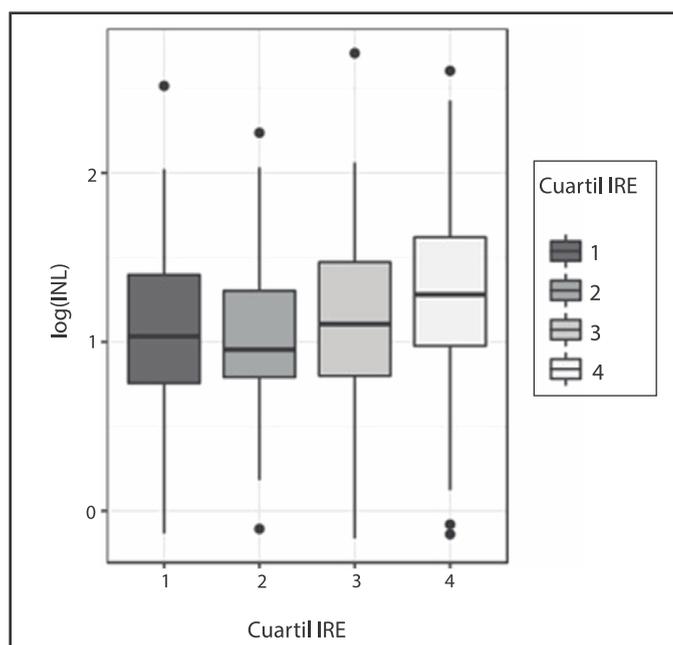
	Correlación	p
Albúmina	-0,1198	0,0103
Fe sérico	-0,2161	< 0,0001
Ferritina	0,07254	0,1215
IST	0,00179	0,9764
PCR	0,2514	< 0,0001

Relación entre el índice neutrófilo-linfo-cito (INL) y el índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE)

Dada la asimetría de la variable INL para cada cuartil de IRE, la comparación de los valores de INL entre los 4 cuartiles de IRE se realizó inicialmente mediante el test no paramétrico Kruskal-Wallis: este test mostró diferencias significativas en la distribución del IRE para los diferentes cuartiles de IRE ($p = 0,00058$). Para determinar entre qué cuartiles se producen dichas diferencias se utilizó el ANOVA y un test post-hoc. Para ello, se corrigió la asimetría, transformando los valores de INL a escala logarítmica. El análisis de la varianza del log (INL) confirmó que existen diferencias significativas en los valores de log (INL) según los cuartiles de IRE ($p = 0,0004296$).

El test de Shapiro-Wilk no encontró evidencia de falta de normalidad en los residuos ($p = 0,3808$) y el test de Levene no detectó heterocedasticidad entre grupos ($p = 0,4492$), lo que valida la realización del ANOVA (fig. 1). Se empleó el test de comparaciones múltiples de Tukey para determinar entre qué cuartiles se encuentran las diferencias de INL: los valores de log (INL) para el cuarto cuartil de IRE difieren significativamente de los valores en el primer y segundo cuartil. El valor de log (INL) en el tercer cuartil de IRE no se diferencia de manera significativa de los demás.

>> Figura 1: log(INL) vs. cuartiles de IRE.





Dificultades globales, soluciones reales



Ensayos PCR, Anticuerpos ELISA y CLIA, Antígenos FIA.
Hisopos, Medios de Transporte y Controles Moleculares.
Extracción Automatizada de Ácidos Nucleicos
para Diagnóstico de
COVID-19

Anatoia
geneworks



SENTINEL
DIAGNOSTICS

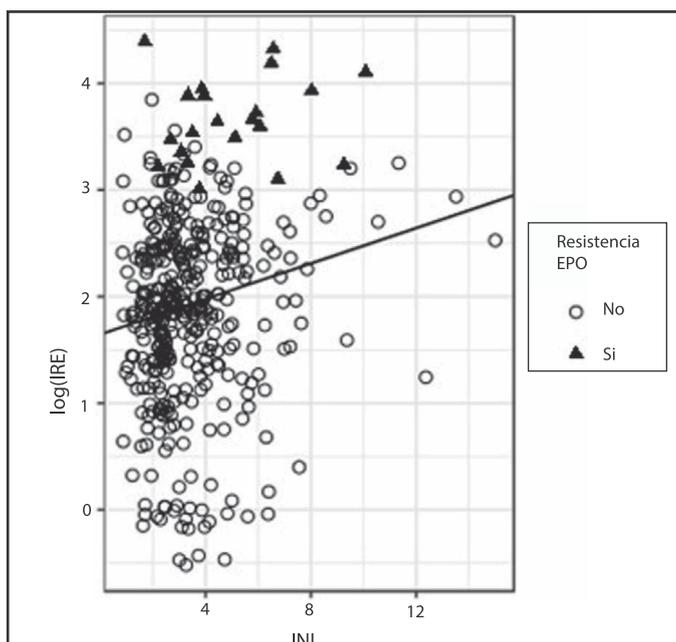
vircell
MICROBIOLOGISTS

Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina -Tel:+5411 4555 4601
Mail: pl@bioars.com.ar - Web: www.bioars.com.ar



Para evaluar la capacidad predictiva del INL sobre el log (IRE) se ajustó un modelo de regresión; si bien el efecto de INL sobre log (IRE) resultó significativo (beta estandarizado = 0,173, $p < 0,0001$), el valor del R^2 resultó muy bajo ($R^2 = 0,029$), lo que indica que, si bien el valor de IRE tiende a crecer con el INL, la capacidad predictiva de esta última variable es escasa. La figura 2 muestra la recta de regresión global ajustada a todos los datos, en la que se aprecia la tendencia creciente del IRE con el INL en la que se aprecia la presencia de mucha variabilidad. Si analizamos con cuidado este gráfico podemos observar que, en particular, la mayor parte de los sujetos (el 90%) presentan valores de INL inferiores a 6; dentro de este grupo, solo un 3,9% tiene resistencia a la eritropoyetina; los sujetos con $INL > 6$ son solo un 10% del total; pero dentro de ese grupo hay proporcionalmente más sujetos con resistencia a la eritropoyetina (un 18,9%). Dicho de otra forma, el riesgo de resistencia a la eritropoyetina es mayor entre los sujetos con valores de INL altos.

>> **Figura 2:** Análisis de regresión entre log (IRE) e INL.



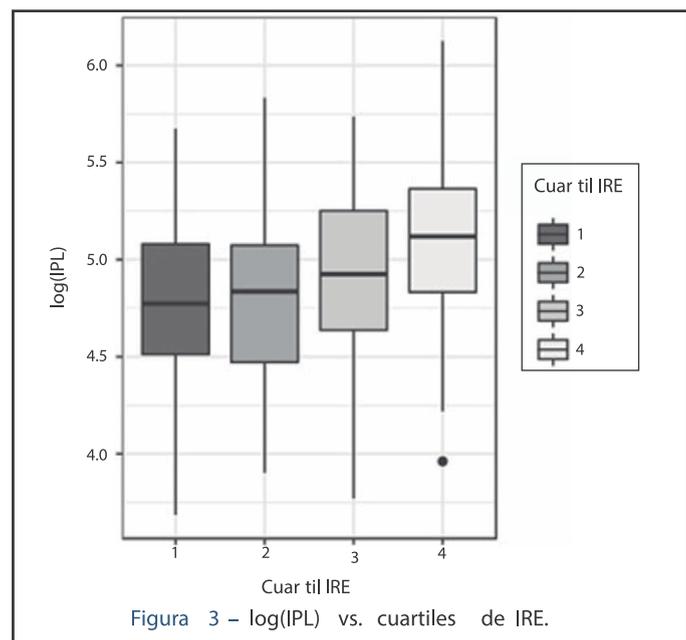
Ello invita a ajustar un modelo de regresión logística para predecir la resistencia a la eritropoyetina en función del INL. Con dicho modelo obtenemos que la OR de padecer resistencia a la eritropoyetina es de 1,32 ($p < 0,0001$; IC 95%: 1,118-1,544) por cada unidad de incremento en INL.

Relación entre el índice plaquetas linfo-

cito (IPL) y el índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE)

Al igual que con INL, la asimetría de las distribuciones de IPL para cada cuartil de IRE llevó a hacer las comparaciones de IPL según cuartiles de IRE utilizando el test de Kruskal-Wallis, resultando las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,00001$) (fig. 3).

>> **Figura 3:** log(IPL) vs. cuartiles de IRE.

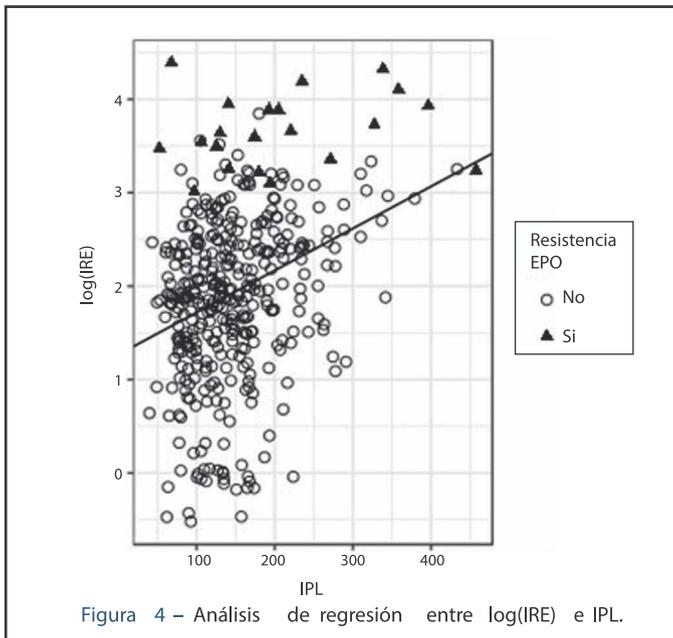


Igualmente, para decidir en qué cuartiles se producen dichas diferencias se realizó un ANOVA del log (IPL), siendo las diferencias significativas ($p < 0,0001$). La normalidad de log (IPL) fue analizada con el test de Shapiro-Wilk ($p = 0,65$) y la homocedasticidad con el test de Levene ($p = 0,737$).

El test de Tukey indicó que las diferencias estuvieron en el cuarto cuartil de IRE respecto al resto. En los otros 3 cuartiles no se detectan diferencias significativas en la distribución del log (IPL).

En el ajuste de la regresión para predecir el log(IRE) en función del IPL, se obtuvo una pendiente positiva significativa (beta estandarizado = 0,32, $p < 0,0001$), si bien, nuevamente el valor de R^2 resultó bajo ($R^2 = 0,103$) aunque mayor que el obtenido con INL, lo que quiere decir que la capacidad predictiva de IPL es mejor que la de INL (fig. 4).

>> **Figura 4:** Análisis de regresión entre log (IRE) e IPL.



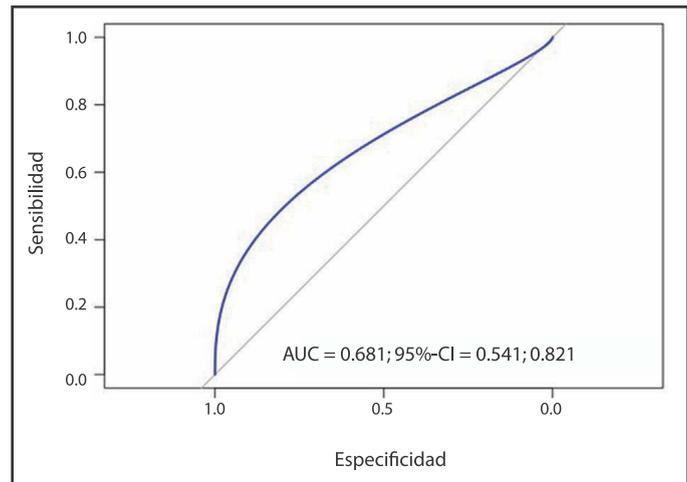
Al igual que ya ocurrió con INL, se aprecia que el log (IRE) se incrementa con el valor de IPL; como en aquel caso, el 90% de los valores de IPL están por debajo de 233; en este grupo hay un 3,9% de pacientes con resistencia a la eritropoyetina; sin embargo, cuando la IPL está por encima de 233 son resistentes a la eritropoyetina el 17,5% de los sujetos; por tanto, el riesgo de ser resistente a la eritropoyetina se incrementa con el valor de IPL.

Para valorar este riesgo el modelo de regresión logística indica que un incremento de una unidad en el IPL se traduce en una OR de 1,011 ($p < 0,0001$; IC 95%: 1,005-1,015) de presentar resistencia a la eritropoyetina. Un cálculo adicional permite estimar que la OR de padecer resistencia a la eritropoyetina se duplica por cada incremento de 67 unidades en el valor de IPL. Por otro lado, se realizó un análisis de regresión múltiple que en el que se incluyeron variables como el IST, el hierro sérico, la proteína C reactiva y el IPL. La correlación de IPL con logIRE siguió siendo significativa ($p < 0,0001$), siendo la capacidad predictiva total del modelo, medida en términos de R^2 , de un 17,26%.

Para analizar la capacidad del IPL para predecir resistencia a la eritropoyetina se midió el área bajo la curva ROC (AUC = 0,681) (IC 95%: 0,541-0,821). Un punto de corte de IPL de 125,5 resultaría en un 80,95% de sensibilidad y 42,82% de

especificidad (fig. 5).

>> **Figura 5:** Curva ROC que analiza la capacidad del IPL para predecir resistencia a la eritropoyetina.



>>> DISCUSIÓN

El riesgo cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis es ampliamente conocido (1). Desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación corre un papel muy importante.

Históricamente se han enumerado múltiples parámetros para medirla: proteína C reactiva, albúmina sérica, péptido natriurético tipo B, entre otros. Los índices INL e IPL han surgido en los últimos años como marcadores de inflamación y daño endotelial en diferentes tipos de pacientes.

Dada su fácil obtención, bajo costo y su extracción rutinaria en los pacientes en hemodiálisis, constituyen un parámetro analítico muy interesante en este grupo de pacientes (6,25,26).

Asimismo, el manejo de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis y hierro intravenoso se han erigido como los pilares del tratamiento de los pacientes en hemodiálisis desde hace muchos años (5,10)

El IRE es un buen marcador de resistencia a la eritropoyetina y está relacionada tanto con procesos intercurrentes (neoplasias, infecciones, etc.) como con un peor pronóstico en los pacientes en hemodiálisis, por lo que es muy importante su detección y seguimiento (10,11,15,16).

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la resistencia a la eritropoyetina está relacionada con los índices INL e IPL. Cabe destacar que en el estudio se descartaron los enfermos que cursaron ingreso hospitalario por causas infecciosas, oncológicas y hematológicas; los que recibieron transfusión sanguínea en los últimos 3 meses; los que presentaron comorbilidades oncohematológicas activas y los que estaban recibiendo tratamiento esteroideo. Todos estos factores que, a priori, podrían alterar el recuento de estas células sanguíneas.

A diferencia de un estudio previo, que encontró una asociación significativa del IRE solo con IPL (y no con INL) (11), nuestro estudio ha encontrado asociación con ambos parámetros. Una explicación podría ser que el número bajo de linfocitos, el parámetro común de ambos índices, podría ser el factor más importante. De forma aislada, la disminución del número absoluto de linfocitos ha sido utilizada como marcador de cardiopatía isquémica (27,28). Un factor a tener en cuenta, encontrado en nuestro trabajo, es que el cuartil cuarto tuvo los niveles de albúmina y peso seco más bajos. A pesar de que este resultado podría deberse a una influencia de la desnutrición, serían necesarios otros estudios para determinar, realmente, cuál de las causas de hipoalbuminemia es la que más influye en este hallazgo (por ejemplo: desnutrición, inflamación, hepatopatía, etc.).

Cabe destacar que el estrés fisiopatológico produce liberación de cortisol (no analizado en nuestro estudio) que disminuye los niveles de linfocitos. Esto podría traducirse en una respuesta inmunológica alterada que desembocaría en una resistencia a la eritropoyesis. Por otra parte, la linfocitopenia podría ser causada por apoptosis de dichas células en lesiones arterioescleróticas (22).

Individualmente, las plaquetas están involucradas en la arterioesclerosis, en la activación de citocinas proinflamatorias y, al interactuar con el endotelio, probablemente también estén relacionadas con la quimiotaxis leucocitaria y con la inflamación en la pared arterial (29,30).

Los neutrófilos han demostrado un papel

importante en la disfunción endotelial, aterogénesis y desestabilización de la placa. Los neutrófilos activados se adhieren y penetran la pared endotelial con facilidad y están involucrados en la generación y liberación de radicales libres, enzimas hidrolíticas y citocinas (31).

En nuestro estudio, el IPL tiene una correlación significativa con el logIRE similar a la que presentan la proteína C reactiva y el hierro sérico, lo cual es coherente dado que las principales causas de resistencia a la eritropoyetina son la inflamación y la ferropenia (14)

En cuanto al INL, la correlación con el logIRE es significativa pero menor que la encontrada con el IPL. Nuestros resultados mejoran aspectos vislumbrados por otros autores, probablemente, debido a que nuestro estudio contó con un mayor número de muestra (32). Sin embargo, las razones de esta diferencia aún no se conocen, pero se postula que el IPL sería superior porque, a su vez, es un mejor marcador de inflamación que el INL (11,25).

Sin embargo, dado el bajo valor de R^2 en ambas correlaciones, el poder predictivo de estas asociaciones es bajo. Sin embargo, al juntarse con otras variables de inflamación y ferrocínica, el IPL sí aporta capacidad explicativa adicional. Las fortalezas del estudio son su tamaño muestral, que fue mucho mayor que el de estudios previos, y su carácter multicéntrico (25).

Dentro de las limitaciones del estudio se puede mencionar: su diseño transversal, el hecho de que la población reclutada pertenece a una sola provincia de España y que los resultados obtenidos si bien demuestran asociaciones estadísticamente significativas, tienen un limitado poder predictivo.

En vista de los resultados obtenidos, los valores de la media de los 2 índices podrían ser utilizados como puntos de corte para posteriores estudios que estimen necesaria la estratificación de estos parámetros.

En conclusión, los valores altos de los índices INL e IPL estuvieron asociados con mayo-

res valores de IRE en una población de alto riesgo cardiovascular como son los pacientes prevalentes en hemodiálisis. Ambos índices pueden ser un buen marcador coste-efectivo para la monitorización de la resistencia a la eritropoyetina.

>>> AUTORÍA

Diseño del estudio: F.V.A, T.M.V.

Conducción del estudio: F.V.A, T.M.V, F.H.P, y G.A.

Recolección de datos: F.V.A, T.M.V, F.H.P, y G.A.

Análisis de los datos: F.V.A, T.M.V, F.H.P, A.S.D.P y G.A.

Interpretación de los resultados: F.V.A, T.M.V, F.H.P, y G.A. Elaboración del manuscrito: F.V.A, T.M.V, F.H.P, A.S.D.P y G.A. Revisión del contenido del manuscrito: F.V.A, T.M.V, F.H.P, A.S.D.P y G.A.

Aprobación de la versión final del manuscrito: F.V.A, T.M.V, F.H.P, A.S.D.P y G.A.

F.V.A, A.S.D.P y G.A aceptan la responsabilidad de la integridad del análisis de los datos.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Tuelgel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017;103:1848–53.
2. Baek HS, Kang HG, Choi HJ, Cheong HI, Ha IS, Han KH, et al. Health-related quality of life of children with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:2097–105.
3. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X, Cappellini MD, Formiga F. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Intern Emerg Med*. 2017;12:749–56.
4. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzman M, Praena-Fernandez JM. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrología*. 2012;32:343–52. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrología.pre2012.Jan.11111>.
5. Rivera RF, Alibrandi MTS, Di Lullo L, Fioccarri F. [Clinical management of anemia in patients with CKD]. *G Ital Nefrol*. 2017;34 Suppl. 69:20–35.
6. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Nefrología*. 2016;36:397–403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>.
7. Birnie K, Caskey F, Ben-Shlomo Y, Sterne JA, Gilg J, Nitsch D, et al. Erythropoiesis-stimulating agent dosing, haemoglobin and ferritin levels in UK haemodialysis patients 2005-13. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:692–8.
8. Lopez Oliva MO, Del Castillo Caba D, Fernandez Fresnedo G. [Managing anaemia in kidney transplant patients with chronic kidney disease]. *Nefrología*. 2009;29 Suppl. 1:25–30.
9. Hazara AM, Owen SJ, Bhandari S. The impact of lowering haemoglobin targets on patterns of erythropoiesis-stimulating agent use in patients on haemodialysis. *Blood Purif*. 2016;41:287–92.
10. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia al tratamiento con

eritropoyetina. *Nefrología*. 1999;19 Supl. 3:4–11.

11. Taymez DG, Ucar E, Turkmen K, Ucar R, Afsar B, Gaipov A, et al. The predictive value of platelet/lymphocyte ratio in hemodialysis patients with erythropoietin resistance. *Ther Apher Dial*. 2016;20:118–21.
12. Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, Hirakata H, Fujimi S, Tsuruya K, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *J Nephrol*. 2015;28:217–25.
13. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2014;37:106–12.
14. Guideline 14: Causes of an inadequate response to epoetin treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl. 5:25–7. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.suppl.5.25>.
15. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*. 2008;S75–81.
16. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, Carretero D, Rodriguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2494–501.
17. Kuragano T, Kitamura K, Matsumura O, Matsuda A, Hara T, Kiyomoto H, et al. ESA Hyporesponsiveness is associated with adverse events in maintenance hemodialysis (MHD) patients, but not with iron storage. *PLoS One*. 2016;11:e0147328. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147328>.
18. Perez-García R, Rodríguez-Benitez P, Villaverde MT, Valderrábano F. [Is the index of response to erythropoietin (IRE) a good marker of adequate dialysis?]. *Nefrología*. 2001;21:606–7.
19. Aviles B, Coronel F, Perez-García R, Marcelli D, Orlandini G, Ayala JA, et al. [Anemia management in haemodialysis. EuCliD database in Spain]. *Nefrología*. 2002;22:555–63.
20. Arrieta J, Bajo MA, Caravaca F, Coronel F, Garcia-Perez H, Gonzalez-Parra E, et al. [Guidelines of the Spanish Society of Nephrology. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis]. *Nefrología*. 2006;26 Supl. 4:1–184.
21. Otero Gonzalez A, Conde Olasagasti J, Martín de Francisco AL, Gonzalez Parra E. [Hemodialysis centers guides]. *Nefrología*. 2006;26 Supl. 8:1–4.
22. Neuen BL, Leather N, Greenwood AM, Gunnarsson R, Cho Y, Mantha ML. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Renal Fail*. 2016;38:70–6.
23. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653–7.
24. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111:636–42.
25. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013;17:391–6.
26. Turkmen K, Tufan F, Selcuk E, Akpınar T, Ofllaz H, Ecder T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, insulin resistance, and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2013;23:34–40.
27. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1995;122:335–41.
28. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;79:812–4.
29. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:51–61. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.51>.
30. Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2004;14:18–22.
31. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110:875–88. <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.111.257535>.
32. Pineault J, Lamarche C, Bell R, Lafrance JP, Ouellet G, Leblanc M, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with inflammation and erythropoietin resistance in chronic dialysis patients. *Can J Kidney Health Dis*. 2017;4,2054358117735563. ■



El análisis rápido de gases en sangre es una herramienta vital para tratar pacientes con COVID-19

>>> Uno de los análisis vitales para los pacientes con COVID-19 son los gases en sangre, una herramienta fundamental sobre todo en aquellos que se encuentran en UTI. Siemens Healthineers nos brinda la más alta tecnología en equipamiento para este tipo de determinaciones.

>>> DATOS DE CONTACTO

Siemens Healthineers
[siemens-healthineers.com/ar/](https://www.siemens-healthineers.com/ar/)

>>>

Las pruebas de gases en sangre juegan un papel fundamental en el tratamiento de pacientes asistidos por respirador y aquellos sometidos a evaluación por dificultades respiratorias.

El RAPIDPoint 500e de Siemens Healthineers permite responder a la demanda sin precedentes de pruebas de gases en sangre en pacientes con afecciones respiratorias.

Su tecnología se integra a la perfección en las redes de hospitales con el Ecosystem™ de Siemens Healthineers Point of Care, que ofrece una gestión remota.

La pandemia por coronavirus (SARS COV-2), causante de la enfermedad conocida por COVID-19, continúa extendiéndose, enfrentando a profesionales de la salud de todo el mundo con desafíos clínicos y operativos sin precedentes. En Argentina, mientras se trabaja arduamente en evitar la propagación del virus, son muchos los que luchan por ganarle a la enfermedad dentro de los hospitales. Siemens Healthineers quiere acompañarlos, proporcionando la más alta tecnología en cada etapa de la atención al paciente.

Los enfermos más críticos, con soporte de un respirador, necesitan monitoreo frecuente de gases en sangre (gasometría) para determinar la calidad del intercambio de oxígeno (O₂) y dióxido de carbono (CO₂) en los alvéolos pulmonares, siendo esta una de las formas más efectivas para valorar la función pulmonar.

Este examen permite a los profesionales de la salud calibrar la efectividad de la oxigenoterapia, por lo que sus resultados deben obtenerse en forma rápida y precisa para tratar la variedad de problemas de salud que pueden surgir como parte de COVID-19. En respuesta a esto, Siemens Healthineers dispone del analizador RAPIDPoint 500e, un instrumento esencial en la lucha contra la pandemia que ya se ha cobrado cerca de 507.000 vidas en todo el mundo.

Las pruebas de gases en sangre proporcionan el estado de los niveles de oxigenación del paciente y permiten a los proveedores de atención médica determinar si se requieren ajustes en la configuración del respirador artificial u otros tratamientos.

“Los equipos de los puntos de atención (Point of Care) que monitorean las condiciones respiratorias en entornos de cuidados críticos necesitan una solución de prueba de gases en sangre que ofrezca resultados rápidos y precisos y aumente la eficiencia del flujo de trabajo”, dijo Christoph Pedain, Vicepresidente de Diagnóstico de Point of Care de Siemens Healthineers, y agregó que “un entorno operativo seguro en medio de las crecientes preocupaciones sobre las amenazas de ciberseguridad en la atención médica también es importante”.

El analizador eleva la confianza en los resultados del paciente con la tecnología Integri-sense™, una serie integral de comprobaciones funcionales automatizadas diseñadas para ofrecer resultados de pruebas precisos en el

punto de atención.

En Europa, el analizador RAPIDPoint 500e, se ha convertido en un instrumento confiable en el esfuerzo de muchos países para combatir el coronavirus, abordando una demanda sin precedentes de pruebas de gases en sangre en pacientes con afecciones respiratorias. Además, su tecnología se integra a la perfección en las redes hospitalarias con el Siemens Healthineers Point of Care Ecosystem™, que ofrece una gestión conveniente y remota de operadores y dispositivos ubicados en múltiples sitios.

“Como médico intensivista, sé que los valores que manejo durante una emergencia deben permitirme tomar decisiones con seguridad para salvar vidas. El sistema RAPIDPoint es fácil de usar y permite no preocuparme por la máquina y centrar la atención en los pacientes” dijo el Dr. Daniel Martin, Royal Free Hospital, Londres.

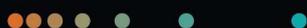
Para obtener más información sobre el analizador de gases en sangre RAPIDPoint 500e, visite:

<https://www.siemens-healthineers.com/rapidpoint500e>

Para obtener más información sobre el portafolio de Siemens Healthineers en el contexto de COVID-19, consulte:

<https://www.corporate.siemens-healthineers.com/covid-19>

Inspirado en pacientes. Potenciado por la tecnología.



Transformando la prestación de atención elevando su solución de Gases en Sangre

Sistema de Gases en Sangre
RAPIDPoint® 500e



SIEMENS
Healthineers



Primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante

>>> El siguiente informe describe el primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante del SNC, hasta el momento no se había asociado con COVID-19.

>>> AUTORES

Renan Barros Domingues, Maria Cássia Mendes-Correa, Fernando Brunale Vilela de Moura Leite, Ester Cerdeira Sabino, Diego Zanotti Salarini, Ingra Claro, Daniel Wagner Santos, Jaqueline Goes de Jesus, Noely Evangelista Ferreira, Camila Malta Romanoy Carlos Augusto Senne Soares

>>> CORRESPONDENCIA

Renan Barros Domingues.
Mail: renan.domingues@senneliqor.com.br

>>> RESUMEN

La asociación entre coronavirus y lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) se ha demostrado previamente. Sin em-

bargo, hasta ahora no se ha descrito ningún caso de una asociación entre el nuevo coronavirus (SARS-COV-2) y la enfermedad desmielinizante del SNC. El SARS-COV-2 se detectó previamente en una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con encefalitis. Sin embargo, la identidad del virus no fue confirmada por la secuenciación profunda del SARS-COV-2 detectado en el LCR. Aquí, presentamos un caso de un paciente con síntomas respiratorios leves y manifestaciones neurológicas compatibles con el síndrome clínicamente aislado. El genoma viral de SARS-COV-2 se detectó y secuenció en LCR con una similitud de 99.74 a 100% entre el virus del paciente y las secuencias mundiales.

Antecedente

El nuevo coronavirus (SARS-COV-2) está

STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Duo Test

- ✓ Autorizado por ANMAT
- ✓ Alta sensibilidad y especificidad
- ✓ Made in Korea



BENEFICIOS

- Resultado rápido: detección de anticuerpos anti-SARS-CoV en 10 minutos.
- Sólo requiere 10 µL de muestra: sangre entera, suero o plasma humanos.
- Adecuado para Point of Care: no requiere lectura con equipos.

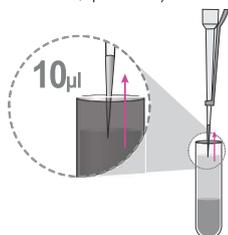
ESPECIFICACIONES

INFORMACIÓN	DETALLE
Tiempo de lectura	10 minutos
Almacenamiento y condiciones de operación	2 - 40 °C
Vida útil	24 meses
Tipo de muestra	Sangre entera / suero / plasma
Especificidad	95%(95/100)

PROCEDIMIENTO

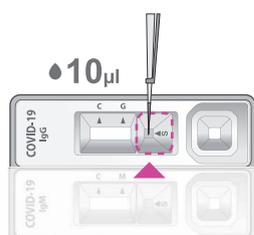
1 Recolección de muestra

Usando una de las micropipetas provistas por el kit, aspire 10 µL de muestra (sangre entera / suero / plasma)



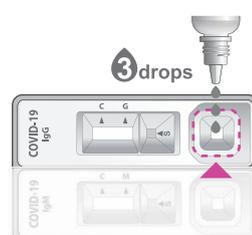
2 Añada la muestra

Dispense la muestra aspirada con la pipeta en el pocillo de la muestra del cassette.



3 Agregue el buffer

Agregue 3 gotas (90 µL) del buffer provisto por el kit en el pocillo del buffer presente en el cassette.



4 Lectura del resultado

Lea el resultado de la prueba luego de los 10 minutos de comenzada la prueba. No debe ser leído luego de los 15 minutos.



Leer a los
10 min.
No leer luego
de 15 min.



No leer los resultados luego de los 15 minutos. Puede llevar a obtener falsos positivos. Descarte el cassette según las regulaciones locales.

asociado con síntomas respiratorios. Ha habido informes de manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19. El genoma viral se demostró mediante la técnica RT-PCR en una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que sugiere que el virus tiene la capacidad de infectar el sistema nervioso central (SNC) (1). Se ha estudiado la asociación entre otros coronavirus y lesiones desmielinizantes del SNC (2,3). Sin embargo, hasta ahora no se ha descrito ningún caso de una asociación entre el SARS-COV-2 y la enfermedad desmielinizante del SNC.

Reporte de un caso

Un paciente de 42 años, residente en São Paulo, buscó una consulta neurológica debido a parestesias de la extremidad superior izquierda, que luego progresaron a hemitórax izquierdo y hemiface. Tras un examen neurológico, tenía hipostesia en las regiones mencionadas anteriormente. Él paciente también tuvo síntomas respiratorios leves que incluyeron coriza y obstrucción nasal sin fiebre durante 3 semanas. Se realizó RT-PCR para SARS-COV-2 de torunda nasal y faríngea y líquido cefalorraquídeo (LCR). Ella tenía un cuadro clínico neurológico similar hace 3 años con recuperación total espontánea de los síntomas. Como los síntomas eran exclusivamente sensibles y debido a la asociación con la infección por SARS-COV-2, el paciente no fue tratado con corticosteroides. Él paciente se recuperó por completo después de 3 semanas. Especificadores y sonda de ARN específicos de SARS-COV-2 dirigidos al gen RDRP-2 descrito por la OMS (Charité, Berlim) fueron utilizados. Se realizó un examen de control de LCR 16 días después.

Los recuentos de células sanguíneas, transaminasas, bilirrubina, CPK, coagulograma, electrolitos, función renal y proteína C reactiva fueron normales. El análisis de LCR mostró 1 WBC / mm³, proteína de 32 mg / dl y glucosa de 68 mg / dl. No se demostraron bandas oligoclonales de LCR. La resonancia magnética cerebral (IRM) fue normal. La resonancia magnética cervical se muestra en la figura 1. La tomografía de tórax fue normal. La serología para VIH, hepatitis viral, sífilis, así como anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-SSA y anti-SSB fueron todos negativos. Los niveles de

vitamina B12 y ácido fólico estaban dentro de los rangos normales. La hipótesis del diagnóstico clínico fue un síndrome clínicamente aislado (CIS). RT-PCR para SARS-COV-2 fue positivo en la primera muestra de LCR, negativo en muestras nasales y faríngeas y negativo en el LCR de control.

>> **Figura 1:** Médula espinal cervical con una pequeña lesión ventral lateral izquierda con hiperseñal T2 / STIR, sin efecto de masa, sin realce de gadolinio, que mide aproximadamente 0,4 cm en su plano sagital.



Para confirmar la identidad del virus en el LCR identificado en la muestra de LCR, secuenciamos profundamente el material utilizando la plataforma MinION de la tecnología Oxford Nanopore como se describe en (<https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencingprotocol-bbmuk6w>). Las lecturas se mapearon contra el genoma de referencia MN908947.3 usando CLC genomic workbench v.16 (Qiagen). Debido a la baja carga viral reenviada en la LCR, no se obtuvo un con-

senso del genoma completo. Las regiones que tienen la mejor cobertura del genoma (> 200) se utilizaron para el análisis. Por lo tanto, se obtuvieron dos fragmentos de ORF1a y se concatenaron, lo que dio como resultado una secuencia larga de 1580 nucleótidos que se alineó múltiplemente a 200 genomas de referencia de SARS-COV-2 representativos a nivel mundial (disponibles en GISAID). Se generó una matriz de identidad que reveló una similitud de 99.74 a 100% entre el virus del paciente y las secuencias mundiales. No se obtuvieron regiones adicionales del genoma del SARS-COV-2 de los pacientes que no sean las utilizadas para el análisis de similitud con la calidad suficiente para permitir una investigación más detallada sobre supuestas sustituciones particulares de nucleótidos o aminoácidos. Se obtuvo la aprobación de la Junta Ética Institucional y el consentimiento por escrito.

>>> DISCUSIÓN

Aquí, informamos un caso de infección por SARS-COV-2 con una presentación clínica compatible con CIS (4) El diagnóstico de CIS se estableció, ya que el paciente tuvo un ataque clínico que involucraba una sola región anatómica y no tenía diseminación en el espacio, ni clínicamente ni por resonancia magnética, no se encontraron bandas oligoclonales, y no se encontró una mejor explicación en la investigación clínica (4). El sitio de la lesión parece justificar los síntomas, incluidos los síntomas faciales, debido a la posible participación del núcleo espinal del trigémino.

Hasta donde sabemos, la enfermedad desmielinizante del SNC no se ha asociado con COVID-19 hasta ahora; sin embargo, otros coronavirus se asociaron previamente con enfermedades autoinmunes desmielinizantes del SNC, incluidas las exacerbaciones de la EM (5) y células T autorreactivas capaces de reconocer antígenos de mielina (6,7) Una posible explicación es que la entrada de SARS-COV-2 en el SNC puede haber provocado esta exacerbación.

Un solo informe describe la positividad del LCR para el SARS-COV-2 mediante la técnica RT-PCR (1) Hasta donde sabemos, este es el primer informe que confirma la identidad de SARS-COV-2 en LCR con secuenciación profunda. Existen múltiples mecanismos propuestos para la entrada de SARS-COV-2 en el SNC. Como ya se estudió para otros coronavirus, el SARS-COV-2 podría moverse a través del nervio olfativo (8) o por diseminación hematogena (9). El hecho de que la PCR fuera negativa en el hisopo orofaríngeo puede deberse a la duración de los síntomas, ya que el paciente tuvo síntomas respiratorios durante 3 semanas cuando se recogió el hisopo. Sin embargo, el presente caso no sugiere infección crónica del SNC, ya que el control de CSF RT-PCR fue negativo. Una posibilidad es que la infección por CoV-2 del SARS sea más persistente en el SNC, ya que es un sitio más privilegiado. Otra posibilidad es que después de la etapa inicial de replicación en las células del sistema respiratorio, el SARS-COV-2 infecta las células sanguíneas que pueden atravesar la barrera hematoencefálica permitiendo que el virus pase

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
- Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsionantes ● Inmunosupresores

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día



al SNC(10).

Este informe de caso sugiere una posible asociación entre los síntomas focales del SNC compatibles con la enfermedad desmielinizante y la infección por SARS-COV-2. Este informe debe alertar a los médicos sobre esta posible asociación, incluso en ausencia de signos relevantes de infección del tracto respiratorio superior.

>>> AFILIACIONES

1. Senne Liquor Diagnóstico, São Paulo, SP, Brasil
Renan Barros Domingues, Fernando Brunale Vilela de Moura Leite y Carlos Augusto Senne Soares
2. Sección de Virología (LIM-52), Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
Maria Cássia Mendes-Correa
3. Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
Ester Cerdeira Sabino, Ingra Claro, Jaqueline Goes de Jesus, Noely Evangelista Ferreira y Camila Malta Romano
4. Rede D'Or, Hospital São Luiz Jabaquara, São Paulo, SP, Brasil
Diego Zanotti Salarini y Daniel Wagner Santos

>>> CONFLICTO DE INTERÉS

En nombre de todos los autores, el autor correspondiente declara que no hay conflicto de intereses.

>>> CITA ESTE ARTÍCULO

Domingues, RB, Mendes-Correa, MC, de Moura Leite, FBV et al. Primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante. *J Neurol* (2020).

<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09996-w>

>>> BIBLIOGRAFÍA

- 1) Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi

H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S (2020) Un primer caso de meningitis / encefalitis asociada con SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94:

55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

2) Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL (2001) Coronavirus en el tejido cerebral de pacientes con esclerosis múltiple. *Acta Neuropathol* 101 (6): 601–604 (PMC7086566)

CAS Artículo Google Académico

1.3) Arbor N, Côté G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ (1999) Infección aguda y persistente de líneas celulares neurales humanas por coronavirus humano OC43. *J Virol* 73 (4): 3338–3350 (PMC104098)

CAS Artículo Google Académico

2.4) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetsee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinstenker BG, Reingold SC, Cohen JA (2008) Diagnóstico de esclerosis múltiple: revisiones de 2017 de Los criterios de McDonald. *Lancet Neurol* 17 (2): 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Artículo Google Académico

3.5) Hovanec DL, Flanagan TD (1983) Detección de anticuerpos contra coronavirus humanos 229E y OC43 en sueros de pacientes con esclerosis múltiple y sujetos normales. *Infect Immun* 41 (1): 426–429 (PMC264797)

CAS Artículo Google Académico

4.6) Boucher A, Desforgues M, Duquette P, Talbot PJ (2007) Clones de células T reactivos cruzados de coronavirus-mielina humana a largo plazo derivados de pacientes con esclerosis múltiple. *Clin Immunol* 123 (3): 258–267 (PMC7106099)

CAS Artículo Google Académico

5.7) Desforgues M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ (2014) Coronavirus humanos: factores virales y celulares implicados en la neuroinvasividad y la neurogénesis.

Virus Res 194:145-158. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

6. 8) Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S (2008) La infección grave por coronavirus del síndrome respiratorio agudo causa la muerte neuronal en ausencia de encefalitis en ratones transgénicos para ACE2 humana. *J Virol* 82 (15): 7264–7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

7.9) Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS (2005) Infección de múltiples órganos y la patogénesis del SARS. *J Exp Med* 202 (3):

415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

8. 10) Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S (2020) Neuropatogénesis y manifestaciones neurológicas de los coronavirus en la era de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065> (publicado en línea antes de la impresión)

Artículo PubMed Google Académico ■



SCREENING O PESQUISA NEONATAL MP

Metodología ELISA-RIA -IRMA

- TSH • FENILALANINA • TRIPSINA • GALACTOSA
- BIOTINIDASA
- 17 OH PROGESTERONA NEONATAL

TARJETA REGLAMENTARIA PARA TOMA DE MUESTRA neonatal, medicina forense, filiación.

Autorizadas por ANMAT (PM 128-3)

• MSUD o leucinosis o Enf. de Jarabe de Arce

NUEVO


25(0h) Vitamina D
Calbiotech.

- Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL
- Linealidad: 90% - 111%
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3
- Método MicroElisa



NUEVO

Tests Rápidos All Tests:

- MARCADORES CARDÍACOS
- MATERIALES PCT
- MATERIALES DE INFLAMACIÓN SSA
- URINALISIS
- MARCADORES DE INFLAMACIÓN PCR



LABORATORIOS BACON

Tel. +54(11) 47090171/70

ASESORAMIENTO CIENTÍFICO TÉCNICO

www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar



Efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la literatura

>>> El cáncer bucal es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo y, por lo general es inadvertido por la población común. La detección temprana y posterior tratamiento ofrecen una posibilidad de curación ya que la tasa de supervivencia es muy baja. En la siguiente revisión se propone la utilización de la saliva como fluido de diagnóstico, pronóstico y seguimiento en el tratamiento de muchas enfermedades bucales.

>>> AUTORES

Álvaro González (1), Carlos Pérez (1), Eduvigis Solórzano (1), María de Los Ángeles León (2), Oscar Morales (3)

1. Laboratorio Integrado de Biología Molecular y Celular. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.

2. Clínica Estomatológica. Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela.

3. Departamento de Investigación. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.

>>> CORRESPONDENCIA

Eduvigis Solórzano

Email: duvysolorzano@gmail.com

>>> RESUMEN

Introducción Artículo de investigación de revisión sistemática, derivado de la investigación de la “efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la literatura” desarrollada del año 2014 al 2016 el cual se ha iniciado y culminado en la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes. La saliva es un biofluido que puede ser usado para el diagnóstico, prevención y monitoreo de enfermedades a través de los biomarcadores. Presenta ventajas en comparación con el plasma sanguíneo, ya que el método de recolección de muestra es “no invasivo” y puede ser tomada directamente por el mismo individuo, no hay necesidad de personal ni equipo especializado para su obtención y almacenamiento, es, además, de bajo costo. Más de 100

biomarcadores han sido descritos en la literatura para la detección de enfermedades bucales de origen neoplásico.

Metodología: Investigación descriptiva de diseño documental, dado que las fuentes de información fueron estudios secundarios publicados en un período comprendido entre los años 2005 y 2015. Se realizó una búsqueda exhaustiva durante los meses de febrero hasta noviembre del año 2015.

Las bases de datos que se utilizaron para la búsqueda de información fueron: Medline, Elsevier, Lilacs, Scielo, Biblioteca Cochrane y Dialnet.

Para la selección de los estudios, se consideraron varios criterios de exclusión y para realizar el análisis de los datos de esta investigación, se procedió a la revisión de los textos por partes, todo esto con el fin de buscar patrones y así poder categorizar la información y mostrar los resultados de una manera clara y detallada.

Resultados: De los artículos consultados se puede afirmar que las citoquinas son las más específicas para el diagnóstico de cáncer bucal. Específicamente la IL-6 y la IL-8; se sabe que la CD44 es eficaz para detectar lesiones premalignas. En este orden, los miARN se consideran moléculas de alta especificidad; cuya característica permite atestiguar que tienen potencial para ser excelentes herramientas de pronóstico en esta patología.

Conclusión: Se ha podido evidenciar claramente la efectividad del uso de estos biomarcadores obtenidos a través de la saliva, ya que permiten el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de enfermedades cancerígenas al encontrarse alterados en las pruebas respectivas. Asimismo, los biomarcadores mencionados pueden ser usados para la clasificación de la enfermedad y factores de riesgo en pacientes con lesiones premalignas de la cavidad bucal o que no tienen acceso a un odontólogo especializado.

Palabra clave: Saliva, biomarcadores, diagnóstico, cáncer oral

>>> INTRODUCCIÓN

La cavidad bucal por su posición anatómica especial, sus múltiples funciones, así como su exposición permanente ante agentes físicos, químicos y biológicos, merece una cuidadosa atención médica tanto en la prevención, como en la detección precoz de cualquier afección neoplásica. Es por eso que, se requiere conocer de forma actualizada los adelantos más importantes en oncología, en especial a lo atinente al origen del cáncer bucal, apoyados fundamentalmente en el desarrollo logrado en la ingeniería genética y la biología molecular (1)(3).

El cáncer bucal es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo y, por lo general es inadvertido por la población común, en comparación con los carcinomas sistémicos como el cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de seno, entre otros; el cáncer bucal es el sexto cáncer humano más frecuente. No obstante, existe una variabilidad geográfica con una mayor prevalencia en América del Sur, Sudeste Asiático y sobre todo en la India, en la cual el cáncer bucal representa el 40% de todos los tumores malignos (25). Así mismo, en Venezuela, el cáncer constituye una de las causas más frecuentes de muerte, ocupa la segunda posición en la mortalidad general detrás de las enfermedades del corazón. La proporción indica que una de cada cuatro personas, si alcanza la edad de 74 años, será afectada por algún tipo de cáncer y una de cada siete tiene el riesgo de fallecer por el mismo.

En tal sentido, las manifestaciones bucales del cáncer bucal son cada vez más frecuentes, así como el cáncer bucal propiamente dicho (20). Sin embargo, también puede ser muy agresivo si no se diagnostica y se trata a tiempo, aun incluso en etapas iniciales de la lesión. La detección y tratamiento temprano ofrece la mejor oportunidad para su curación, la tasa de supervivencia es muy baja, más o menos de unos 5 años (1).

El cáncer bucal pertenece al grupo de cáncer de cabeza y cuello que puede surgir como una lesión primaria en cualquier parte de la cavidad bucal u orofaringe, o por metástasis desde un sitio distante de origen.

Es más común que se presente en lengua, piso de la boca, mucosa bucal, encía y labios.

Puede ser un pequeño problema en términos numéricos, pero se considera como altamente letal en la población mundial (2). La detección y el diagnóstico se basan actualmente en el examen clínico, la evaluación histopatológica y métodos moleculares. Varios medios de diagnóstico se han desarrollado a lo largo de los años para la detección precoz del cáncer bucal (3). En los últimos años la prevalencia del cáncer bucal ha aumentado, se estima que en total 350.000 nuevos casos se registran anualmente en todo el mundo, de estos el 10% ocurren en los Estados Unidos. El riesgo es más alto en hombres mayores de 40 años, fumadores, consumidores de alcohol y en personas con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello (3). Aunque existe un creciente esfuerzo dedicado a la investigación del cáncer, concentrada en la identificación de biomarcadores en saliva para el diagnóstico precoz y agresividad biológica (3) son pocos los odontólogos, investigadores, y demás personal del área de la salud que se pueden enfrentar a cantidades inmanejables de información relativa a este tipo de investigación científica y es poco probable que todos dispongan del tiempo y los recursos necesarios para evaluar e identificar esta evidencia e incorporarla a las decisiones clínicas (4). Por lo tanto, en este estudio se plantea realizar una revisión sistemática de la literatura, que recopile de forma actualizada y en español toda la información que se encuentra disponible, es por eso que surge la necesidad de realizar esta revisión sistemática debido a que en Venezuela no se ha reportado este tipo de investigación que reúna información específica y relevante referente a la efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión actualizada y sistemática de la literatura; que permita a los profesionales de la salud conocer la importancia de la saliva y las técnicas empleadas en el análisis de los biomarcadores presentes en dicho fluido biológico y al mismo tiempo agilizará su aplicación en la terapia clínica con la finalidad de tener diagnósticos más precisos y así ofrecer un tratamiento más eficaz.(5)

Saliva:

La saliva es un líquido incoloro, insípido, algo espumoso y muy acuoso. Es producto de secreción de las glándulas salivales, es un jugo digestivo que durante la masticación se mezcla con los alimentos para formar el bolo alimenticio, facilitando la deglución e inicia la digestión. El término saliva se utiliza como sinónimo de fluido bucal para describir la combinación de líquidos que hay en la boca, el mismo está compuesto por pequeñas partículas alimentarias, microorganismos, secreción de fluido gingival, entre otros. La saliva es un fluido complejo que contiene un 99% de agua y un 1% aproximadamente de sustancias orgánicas e inorgánicas.

También se hallan gases disueltos en ella, como dióxido de carbono y oxígeno. La misma es estéril cuando sale de las glándulas salivales, pero deja de serlo inmediatamente al mezclarse con el fluido crevicular, restos de alimentos, microorganismos, células descamadas de la mucosa bucal, entre otros (16)(17)

Funciones:

a) Lubricación: La saliva es un lubricante muy activo, además del agua, la presencia de la mucina y de glicoproteínas ricas en prolina contribuye con las propiedades lubricantes de la saliva, facilita la formación del bolo alimenticio por su capacidad humectante, y humedecen los alimentos transformándolos en una masa semisólida o líquida para que puedan ser deglutidos con facilidad y permitir que se tenga sensación de gusto (20)(18).

Capacidad amortiguadora o buffer: La función amortiguadora de la saliva se debe principalmente a la presencia del bicarbonato ya que la influencia del fosfato es menos extensa. La capacidad amortiguadora es la habilidad de la saliva para contrarrestar los cambios de pH. Esta propiedad ayuda a proteger a los tejidos bucales contra la acción de los ácidos provenientes de la comida o de la placa dental, por lo tanto, puede reducir el potencial cariogénico del ambiente. Los amortiguadores funcionan al convertir una solución ácida o alcalina altamente ionizada, la cual tiende a alterar el pH, en una solución más débilmente ionizada (20)(3).

b) Participación en la formación de la película adquirida Por la presencia de proteínas ricas en prolina: La capa de saliva sobre los dientes y la mucosa puede crear superficies cargadas e influenciar las uniones microbianas, además de crear una capa de lubricación y protección contra el exceso de humedad, la penetración de ácidos y una débil barrera a la salida de minerales (20).

c) Antibacteriana: El tener presente numerosos sistemas antimicrobianos ayuda a controlar la flora bacteriana y en la protección de los tejidos bucales.

Las IgA actúan como anticuerpos salivales, cuya función es participar en la agregación bacteriana y prevenir su adhesión a los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal. La agregación bacteriana también puede suceder por la interacción entre glicoproteínas mucosas y las adhesinas que son las moléculas receptoras de la superficie bacteriana. Hay proteínas como las histaminas que son un compuesto de sustancias antimicóticas. Además, se debe tomar en cuenta la lucha que mantienen las bacterias entre ellas para poder sobrevivir en el medio bucal, por lo que el producto del metabolismo de alguna especie bacteriana puede ser fatal para otra (20).

d) Lavado y eliminación (aclaramiento salival): Definida como la eliminación de una sustancia presente en la saliva en un tiempo determinado. Este es uno de los roles más importantes de la saliva, ya que diluye los substratos bacterianos y azúcares ingeridos. Se encuentra estrechamente vinculado a la tasa de flujo salival, ya que una tasa de flujo salival disminuida trae como consecuencia que la capacidad de lavado o aclaración de los azúcares en saliva sea menor, aumentando la presencia de lesiones cariosas, lo cual es más evidente en la vejez (20).

e) Mantenimiento de la integridad de los tejidos duros (remineralización; mantenimiento de pH): Cuando los dientes hacen erupción, no se encuentran cristalográficamente completos, por lo que la saliva va a proporcionar los minerales necesarios para que el diente pueda completar su maduración, la cual hará que la superficie dentaria sea más dura y menos permeable al medio bucal (20).

f) Gusto: El agua diluye los componentes sólidos y excita a las células de las papilas gustativas. Lava las papilas y las deja en condiciones de ser estimuladas (21).

g) Diluyente y atemperadora: La saliva aumenta de forma brusca y masiva tras la penetración de sustancias acidas con el fin de diluirlas y mantener el pH; pero también, logra por el mismo mecanismo enfriar los alimentos calientes o calentar los fríos (21).

h) Excretora: La saliva es la ruta por la que se van a eliminar productos orgánicos y productos introducidos en el organismo (21).

i) Acción sobre la coagulación: La saliva activa en su conjunto la coagulación de la sangre por la presencia de lisozima y calcio salival, aunque de manera muy discreta (21).

Uso de la saliva como un medio de diagnóstico

La saliva como medio de diagnóstico permite reconocer las concentraciones de una serie de componentes tanto endógenos como exógenos presentes en el organismo. durante la llegada de la tecnología más novedosa, se ha aumentado de forma rápida las investigaciones relacionadas con las glándulas salivales y su producto “la saliva” esto ha permitido que la misma sea utilizada como una herramienta que facilite a los profesionales de la salud llegar a diagnósticos más precisos, toda la tecnología y aparatología que se pone a prueba para estas investigaciones facilitan conocer la función de las glándulas salivales (fisiología), y por ende la cantidad, y calidad de la saliva (xialometría) y todos los componentes que ella excreta (sialoquímica). Y de esta manera permite detectar sustancias y alteraciones anómalas que jamás se creían manifestar a través de las glándulas salivales y su fluido la saliva (23).

Es importante destacar que mientras más se sepa de las glándulas salivales se piensa llevar mucho más adelante el uso de la saliva como fluido de diagnóstico, pronóstico y seguimiento en el tratamiento de muchas enfermedades bucales y sistémicas que comprometen la salud del individuo

como lo es el cáncer bucal (23). La saliva ofrece superioridad debido a que tiene un método de recolección no invasivo, no requiere de adiestramiento, su obtención es muy fácil, en especial en casos de niños, personas con discapacidad, altos niveles de ansiedad, obesidad y hemofílicos. Por lo que en la actualidad se ha mostrado interés en el empleo de la misma para ser utilizada como una alternativa de diagnóstico, predicción y progresión de diversas enfermedades con relación a otros fluidos corporales, de esta manera su uso como diagnóstico de enfermedades ofrece muchas ventajas a diferencias de otros fluidos como es la sangre (23).

Sumado a esto, la saliva constituye una muestra biológica, de bajo costo e indolora. Sin embargo; muchos odontólogos u otros profesionales no la usan ante lesiones que son muy evidentes en la cavidad bucal como la xerostomía, sialorrea, hipersalia, hiposalia, lesiones tumorales en las glándulas salivales, o procesos inflamatorios locales. En muchas especialidades médicas pueden detectarse inmunoglobulinas, factor reumatoideo, β_2 , microglobulinas, hormonas y drogas como la digoxina, teofilina, el metotrexano, etc. también se utiliza para determinar antígenos como el citomegalovirus, herpes simple o anticuerpos de (HIV, hepatitis.) *Helicobacter pylori* y marcadores tumorales responsables del diagnóstico de cáncer bucal.

Cáncer bucal

El cáncer bucal son todas aquellas neoplasias malignas desarrolladas a partir de la mucosa bucal, la cual comprende las siguientes áreas: labios y comisura labial, mejillas, piso de boca y lengua móvil, paladar duro y el istmo de las fauces (24).

La palabra cáncer se emplea para referirse a un grupo de más de 100 enfermedades distintas con más de 1000 variedades histopatológicas que comparten como característica común las divisiones mitóticas descontroladas de las células, y producen lesiones en su ADN como consecuencia de sustancias químicas, virus, y radiaciones. Estas células con daños en su material genéticos son capaces de invadir tejidos y órganos próximos y

distantes, que si no son tratadas a tiempo ocasionan la muerte de los individuos en cuyo seno se desarrollan (24).

El término carcinoma hace referencia al cáncer derivado de las células epiteliales (90% de los casos de cánceres). Hablamos de neoplasia cuando se produce una proliferación incontrolada de células somáticas producto de un cambio irreversible en las mismas. El exceso de tejido persiste, aunque cese el estímulo. Las neoplasias pueden ser benignas, si son localizadas y no invaden los tejidos adyacentes ni se diseminan por el resto del cuerpo, o malignas, si invaden y destruyen tejidos con capacidad de diseminarse (24).

Clasificación de los tumores malignos de los tejidos blandos bucales

- a) Carcinoma bucal de células escamosas o epidermoide: Es el cáncer que comienza en las células escamosas, encontrándose éstas en piel, revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y en los pasajes de los tractos respiratorio y digestivo. Supone el 4% de todos los cánceres del organismo y el 90% de todos los cánceres de la cavidad bucal (23).
- b) El carcinoma verrugoso: Consiste en un carcinoma epidermoide descrito aparte por ser su comportamiento distinto, ya que poseen menor grado de malignidad, tienen un crecimiento lento y este no es invasivo (23).
- c) El carcinoma de células fusiformes: Comprende un tumor bimórfico que muestra en la superficie focos de carcinoma epidermoide y más en profundidad células fusiformes (23).
- d) El melanoma: Es una neoplasia de los melanocitos de alto grado de malignidad que es poco frecuente pero importante ya que puede confundirse con una pigmentación de la mucosa bucal (23).
- e) El adenocarcinoma o carcinoma mucoepidermoide: Se define un cáncer que afecta a las glándulas salivales (23).

Los lectores en cuarentena
aumentaron un 80%.
¡ES HOY TU OPORTUNIDAD!

**EN CUARENTENA
AUMENTÁ TUS VENTAS Y
POSICIONÁ TU MARCA**
publicá con nosotros

PARA MÁS INFOMARCIÓN



261 681-6777



ventas@revistabioanálisis.com



www.revistabioanálisis.com



f) El carcinoma basocelular: Consiste en un cáncer que se origina en la capa más profunda de la epidermis (estrato basal), sobretodo en áreas expuestas al sol (23).

Signos y Síntomas

Los pacientes con desarrollo de cáncer bucal habitualmente, al examen clínico presentan lesiones rojas (eritoplasia), y blancas (leucoplasia) de aspecto papilomatoso que crecen como placas multifocales, frecuente en encía, lengua, piso de boca y mucosa geniana. La coexistencia de la leucoplasia puede observarse adyacente a los carcinomas. Según Santana, el carcinoma epidermoide tiene 7 formas principales de presentación en etapas iniciales: úlcera plana y de bordes emergentes, mancha eritematosa, mancha blanquecina, nodular submucosa, exofítica hundida o infiltrante y excavada. A medida que los procesos tumorales crecen, las lesiones son visibles y en algunos casos palpables en los labios, la lengua y otras áreas en boca, y pueden volverse ulcerativa y comenzar a sangrar. El desarrollo de la mucosa y la ulceración, el dolor en el oído, el mal aliento, la dificultad al hablar, al abrir la boca y al masticar, el dolor en la deglución, e l de sangramiento, la pérdida de peso y la hinchazón del cuello son los síntomas comunes en los cánceres orales avanzados localizados. Los cánceres extremadamente desarrollados presentan proliferación de úlceras con áreas de necrosis y extensión a estructuras como el hueso, el músculo y la piel. En los estadios finales los pacientes pueden presentar fístulas y generar anemia severa. Los rasgos clínicos pueden variar de acuerdo con la zona intraoral afectada (32):

Lengua: área roja dispersa con nódulos o úlceras y dolor.

1. Piso de la boca: área roja con úlceras pequeñas o lesiones papilares.
2. Labio inferior: borde bermellón (margen rosado expuesto del labio) con costra o úlceras.
3. Labio superior: son raros, normalmente en la piel y se extienden a la mucosa
4. Encía: crecimiento ulcero proliferativo (32).

Diagnóstico del cáncer

El diagnóstico precoz del cáncer bucal es un objetivo prioritario, en el que los profesionales de la salud bucal pueden jugar un papel fundamental. La detección debe conducir a menos daño que la terapia del cáncer y esto es esencial para un mejor pronóstico. Aproximadamente del 5% al 15% de la población general puede tener una lesión en la mucosa bucal, aunque la mayoría son benignas, el examen clínico por sí solo no puede diferenciar qué lesiones son potencialmente precancerosas, y cancerosas y cuáles son benignas (33).

La presentación clínica clásica de una lesión premaligna o maligna incluye una leucoplasia, eritoplasia o una úlcera que no cura o cicatriza. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje son malignas; y un examen bucal lamentablemente no puede discriminar entre lesiones que son potencialmente malignas, de las benignas (33).

Actualmente existe un número de técnicas novedosas que pueden ayudar de diversas formas en el diagnóstico de malignidad bucal. La biopsia es el método diagnóstico para evaluar las lesiones bucales sospechosas que pueden ser precancerosas o cancerosas (33).

>>> METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, para identificar, evaluar, interpretar y sintetizar la información disponible desde 2005 y 2015, producto de las investigaciones relevantes sobre la saliva y su capacidad diagnóstica para el cáncer bucal. Así, se espera compilar la evidencia existente para facilitar la discusión sobre un componente de la causalidad de la enfermedad, propiciando consensos entre los profesionales.

Recolección de los datos del estudio

Para la búsqueda de los estudios se utilizaron como fuentes de información las bases de datos como Medline (vía PubMed), Elsevier (vía ScienceDirect), Lilacs (vía Bireme), SciELO, Biblioteca Cochrane y Dialnet. También, se llevó a cabo la búsqueda en otros directorios como Doaj, Google Scholar (beta) y el catálogo público

electrónico de los Servicios Bibliotecarios de la Universidad de Los Andes SERBIULA y saber-ULA.

Selección de los estudios

Se establecieron como criterios de inclusión para la selección de los artículos, considerando los siguientes criterios:

- La presencia explícita de dos o más descriptores en el título del trabajo, y uno de ellos necesariamente el cáncer bucal. Para esto se leyeron los títulos de los artículos encontrados. Textos que hayan sido sometidos a un proceso de evaluación: revistas científicas, tesis y trabajos de grado, libros arbitrados, libros de editoriales reconocidas, o memorias de eventos científicos. Para ello se realizó una evaluación de las fuentes de información (vigilancia epistemológica).
- Que comprendan estudios tales como: revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios experimentales, ensayos clínicos, estudio de cohorte y de caso control. Con este propósito, se revisaron los artículos para identificar información, título, resumen, palabras claves y la sección de metodología.

En tal sentido se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Aquellos que no estén identificados de forma explícita el autor o los autores.
- Estudios in-vitro. Estudios con animales.
- Revisiones sistemáticas en las que no se indique de forma explícita los criterios de búsqueda y selección.

>>> RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados producto de la revisión de los estudios que reportan la efectividad de los biomarcadores salivales para el diagnóstico del cáncer bucal. De tal manera que los datos que se presentan a continuación están estructurados bajo la siguiente estructura numérica:

Descripción de los estudios

Una vez culminada la búsqueda, se estableció una selección de los artículos que se incluyeron en la revisión sistemática; considerando la credibilidad y experiencia de diversos autores para la temática en cuestión. El número total de referencias identificadas por los diferentes medios fue de 110 artículos.

Como resultado del proceso de investigación, se consiguieron 62 estudios clínicos y 48 revisiones sistemáticas, que cumplieron con los criterios de selección. Del total, 86 artículos publicados en idioma inglés y 24 en español.

A continuación, se procedió a la lectura crítica de los documentos. La validez de los artículos seleccionados estuvo dada por el grado de evidencias demostrado, por las recomendaciones expuestas y la aplicabilidad a nuestro contexto.

Los principales estudios seleccionados para esta revisión establecen que el diagnóstico del cáncer bucal se determina al usar el fluido salival, debido a que la saliva contiene abundantes marcadores moleculares o biomarcadores que hacen posible un poderoso diagnóstico ante el carcinoma bucal, ya que proporciona información adicional al examen clínico e histopatológico. Es una alternativa eficaz y cómoda con respecto a los ensayos en sangre (38).

En tal sentido, se han descrito biomarcadores específicos en saliva relacionados con la carcinogénesis bucal, tales como: Ciclina D1, Cyfra 21-1, endotelina-1, galectinas 1, 3 y 7, Ki67, lactato deshidrogenasa, metaloproteinasas 2 y 9, proteína p53, proteína de unión a calcio (S100P), telomerasa, CD44 e interleuquina.

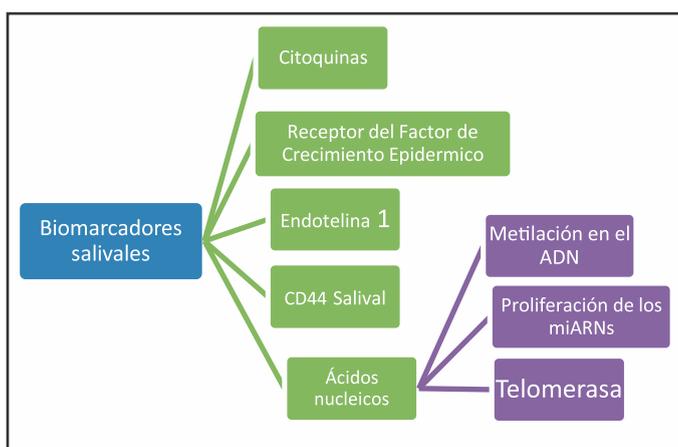
Posteriormente, se exponen los resultados producto de la revisión de los estudios que reportan el uso de biomarcadores salivales para el diagnóstico del cáncer bucal. Luego se subcategorizan las características que debería cumplir dicho medio de diagnóstico. Igualmente, estos resultados son acompañados por su respectivo análisis y discusión. En consecuencia, para exponer los resultados se ha decidido asumir los biomarcadores como las categorías que funda-

mentan la evidencia científica, considerando los biomarcadores existentes y con mayor manifestación cuando hay cáncer bucal.

Biomarcadores en saliva

Los biomarcadores, en un sentido amplio, se podrían definir como un xenobiótico en un fluido biológico o como las alteraciones inducidas por el mismo sobre los componentes celulares, bioquímicos o funciones en un organismo vivo, que son cuantificables en un sistema biológico o muestra (39). Estas son moléculas que, al detectarse en tejidos biológicos, sirven como indicadores de las funciones normales o patológicas de un organismo. Un biomarcador ideal debe adaptarse a una serie de criterios en función de cómo va a utilizarse; debe ser accesible a través de métodos no invasivos, específico para la patología de interés y confiable para la detección de la enfermedad (40). Los resultados se categorizaron en el siguiente gráfico considerando los biomarcadores presentes en la saliva, ante un proceso de carcinogénesis (Ver gráfico1).

>> Gráfico 1: Biomarcadores en saliva



Hallazgos en los niveles de Citoquinas (IL-6, IL-8, IL-1 β , FNT α). Las citoquinas son proteínas solubles de bajo peso molecular, mediadoras del crecimiento celular, de la inflamación, la inmunidad, la diferenciación y la reparación, entre otras funciones. Ante una invasión microbiana sirven para iniciar la respuesta inflamatoria y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmunitaria específica (52). Un subgrupo de estas citoquinas lo constituyen las proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina 1 (IL-1) y la interleuquina 6 (IL-6) y la inter-

leuquina 8 (IL-8), que median y modulan la activación del sistema inmune; así mismo, dirigen los cambios metabólicos que se producen como consecuencia de la inflamación (53). Por tal motivo, diversos autores han estudiado estas proteínas para el diagnóstico precoz del cáncer bucal, como se evidencia en el cuadro 1. La endotelina 1 es un péptido vasoconstrictor aislado inicialmente del cerdo de donde procede su denominación. Es considerado como el más potente vasoconstrictor conocido por el hombre, es incluso 10 veces más potente que la angiotensina II. Existen tres isoformas y están distribuidas en diversas células y tejidos que intervienen en la modulación del tono vascular, proliferación celular, producción hormonal, balance del sodio, neurotransmisor y como biomarcador ante procesos patológicos (68). La endotelina-1, está conformado por 21 aminoácidos y se han descrito 3 isoformas estrechamente relacionadas: endotelina-1, endotelina-2 y endotelina-3 (ET-1, ET-2 y ET-3 respectivamente), que difieren en pocos aminoácidos constitutivos.

>> Cuadro 1: Hallazgos en los niveles de Citoquinas (IL-6, IL-8, IL-1 β , FNT α)

AÑO	AUTOR(ES)	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2008	Saheb y cols	Casos y controles	9 pacientes con COCE 9 pacientes sanos	Comparar la concentración de TNF α , IL 1 α , IL 6, IL 8 en la saliva de los pacientes con COCE con un grupo de control analizadas con la prueba ELISA	IL 6 \uparrow en pacientes con COCE (p < 0,05) TNF α , IL 1 α y IL 8 en grupo con COCE no fue significativa (p > 0,05)	Se necesitan más estudios para aceptar la utilidad de estas citoquinas en la predicción o el diagnóstico de COCE o la evaluación del tratamiento
2008	Katakura y cols	Casos y controles	19 pacientes con cáncer bucal (edad promedio de 60 años) 20 pacientes sanos (edad promedio de 32 años)	Detectaron niveles de IL β IL 6 IL 8 y osteopontina mediante la prueba ELISA	IL 1 β Casos: 158 pg/ml Controles: 14,1 pg/ml. IL 6 Casos: 85,6 pg/ml Controles: 0 IL 8 y osteopontina no mostraron diferencias	IL 1 β , IL 6 están elevadas ante el cáncer bucal, sin embargo IL 8 y osteopontina no presentaron diferencias significativas
2009	Maie y cols	Casos y controles	19 pacientes con COCE y 32 pacientes del grupo control	Compara los niveles de IL 6 e IL 8 en pacientes con (COCE) con PCR y ELISA	IL 6 de pacientes con carcinoma fueron (87 pg/ml) que en la del grupo control (0 pg / ml)	La IL 6 aumenta en los pacientes con COCE

2012	Punyani y Sathawane	Casos y controles	25 pacientes con lesiones premalignas bucales y COCE 25 controles	Niveles salivales de IL-8 mediante prueba ELISA	IL 8 [↑] en COCE en comparación con lesiones precancerosas (p < 0,0001) y controles sanos (p < 0,0001) No hay diferencias entre el grupo premaligno y controles (p = 0,738)	La IL- 8 puede ser utilizada como un biomarcador efectivo para COCE, pero no es confiable para lesiones premalignas bucales
2012	Juretic y cols	Casos y controles	57 pacientes en 3 grupos: 19 con lesiones premalignas, 19 con COCE, 19 controles	Detección de TNF α y IL 6 con la prueba ELISA	Niveles de TNF α estadísticamente significativos en todos los grupos IL6 más elevada en pacientes con COCE y menor en el grupo control	TNF α y IL 6 son efectivos a la hora de diagnosticar el cáncer bucal
2014	Cheng y cols	Casos y controles	18 pacientes con COCE, 21 Pacientes con PC, 21 pacientes con LPO enfermedad activa, 20 pacientes con LPO inactivo, 21 controles	IL 8 y IL 6 fueron estudiadas por medio de la prueba ELISA	Pacientes con COCE: IL 6 > que en pacientes con periodontitis, LPO enfermedad activa (p = 0,001), LPO enfermedad inactiva (P < 0,001). Controles (P < 0,001)	La IL6 salivales es un biomarcador útil y eficaz en la detección de COCE, inconfundible con la periodontitis crónica o el liquen plano oral

La expresión de endotelinas y sus receptores se asocia con un alto grado de agresividad, invasión y metástasis. Hay aumento de los niveles sistémicos de las endotelinas en los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos. Los mecanismos por los cuales las endotelinas inducen un fenotipo invasivo incluyen la interacción entre las células tumorales, los macrófagos infiltrantes y el microambiente del tumor. Esta compleja interacción conduce a la modulación de las metaloproteinasas de matriz, la expresión de citoquinas, la apoptosis y la expresión de las mismas. Algunos autores (69) (70) (71). Han reportado una elevación significativa de ET-1 en casos de carcinomas bucales. Ver cuadro 2.

Proliferación de CD44 en el fluido salival

Es una glicoproteína transmembrana de tipo I que se encuentra en varios tipos de células mesenquimales funcionales, es de origen neuroectodérmico y es una molécula de adhesión importante. La interacción entre el ácido hialurónico y la CD44 influye en la adherencia a los componentes de la matriz extracelular, y está implicado en la

estimulación de la agregación, la proliferación, la migración celular, y la angiogénesis. Todas estas propiedades biológicas son esenciales para la fisiología celular, pero en ciertas condiciones están asociadas con actividades patológicas, en particular los de las células cancerosas. El enlace entre el ácido hialurónico y la molécula de adhesión CD44 puede iniciar una serie de eventos que comienzan con modificación de adhesión a la matriz y continuar con la activación de otras moléculas tales como factores de crecimiento y de degradación celular. Todos estos mecanismos influyen en el desarrollo de metástasis (72).

>> Cuadro 2: Presencia de Endotelina 1 en fluido salival

AÑO	AUTOR(ES)	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2011	Cheng y cols	Caso y controles	111 pacientes divididos en cinco grupos: pacientes con (COCE) activa (grupo A); pacientes con (COCE) en remisión (Grupo B); pacientes con lesiones de liquen plano activa (Grupo C); los pacientes liquen plano en remisión (Grupo D); y los controles normales (grupo E)	Las muestras salivales de ET-1 se realizaron mediante un ensayo inmunoenzimático ELISA, y los resultados se analizaron mediante la prueba de <i>Mann Whitney</i>	ET1 salival en el Grupo A fue significativamente mayor que la encontrada en los demás grupos. No hubo diferencias significativas (p > 0,05) en los niveles de ET 1 salival entre los grupos A y B; Grupos B y C; Grupos B y D; Grupos B y E; Grupos C y D; Grupos C y E; o Grupos D y E	La ET 1 salival podría ser un buen biomarcador para el monitoreo del desarrollo de la enfermedad en pacientes que presenten Liquen plano oral y pudiesen progresar a una potencial enfermedad de cáncer bucal, sin embargo, la ET1 salival parece no ser un buen biomarcador para la detección de la recidiva del cáncer bucal en pacientes ya tratados
2007	Pickering V y cols	Caso y controles	20 pacientes con diagnóstico de COCE, 20 pacientes sanos como grupo control	Las muestras salivales fueron analizadas por el método de PCR ELISA	Los investigadores hallaron niveles salivales de ET 1 significativamente elevados en el grupo de COCE (4,37 \pm 1,35 pg/ml), en relación con el grupo control (1,16 \pm 0,29 pg/ml)	Estos resultados demuestran la utilidad potencial de la ET1 por medio del análisis salival, y su potencialidad para diagnosticar y controlar a pacientes en riesgo de COCE

>> Cuadro 3: Proliferación de CD44 en el fluido salival

AÑO	AUTOR(ES)	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2007	Franzmann y cols	Caso y controles	26 pacientes con HNSCC 10 pacientes sanos	Utilizaron una prueba ELISA para determinar la CD44 soluble. También se usó una prueba WESTERN BLOT a partir de 2 líneas celulares	solCD44: 7,85 ng/ml en pacientes con HNSCC. solCD44: 1,09 ng/ml. En pacientes sanos	La prueba ELISA sobre el solCD44 salival parece detectar efectivamente el HNSCC en todas las etapas. Continuando el estudio se indica ya que la detección temprana es claramente importante en esta enfermedad
2009	Franzmann y cols	Casos y controles	102 pacientes con HNSCC 69 pacientes con enfermedades benignas del tracto digestivo como control	Utilizaron la prueba de ELISA para detectar la solCD44 por medio de enjuagues bucales	Pacientes con HNSCC: solCD44 24,4 32,0 ng/ml Pacientes con tumores benignos: 9,9 16,1 ng/ml	La solCD44 aparece elevada en la mayoría de HNSC. puede distinguir el cáncer de una enfermedad benigna, lo que quiere decir que tiene alta especificidad, mientras que carece de sensibilidad por la solCD44, pero el estado de metilación de la CD44 ayuda complementar esta prueba, lo que indica que juntas estas pruebas podrían detectar el HNSCC
2012	Ghalwash K y cols	Casos y controles	10 pacientes control sanos. 10 pacientes con lesiones bucales premalignas con cambios displásicos. 10 pacientes con lesiones bucales premalignas sin cambios displásicos. 10 pacientes con COCE	Los niveles de CD44 soluble (solCD44) se midieron en la muestra de saliva no estimulada (WUS) mediante el método de ELISA	Los niveles de solCD44 salival manifestaron un rango de 19,2 a 20,4 ng/ml en los pacientes con COCE y en pacientes con lesiones premalignas con displasias esto podría indicar transformación maligna dentro de las lesiones de la mucosa bucal	Los investigadores llegaron a la conclusión que el solCD44 posee un alto potencial como biomarcador en las lesiones malignas y premalignas bucales

Alteraciones en los ácidos nucleicos

Metilación del ADN: La regulación de la expresión génica, mediante la metilación del ADN

se puede llevar a cabo de dos maneras: directa e indirectamente. Directamente cuando interrumpe la unión de factores de transcripción, e indirectamente propiciando la estructura "cerrada" de la cromatina (77). El ADN presenta regiones de 1000-1500 pb ricas en dinucleótidos CpG que son reconocidas por las enzimas ADN- metiltransferasas, las cuales, durante la replicación del ADN metilan el carbono5 de las citosinas de la cadena recién sintetizada, manteniéndose así la memoria del estado metilado durante la replicación en la nueva molécula de ADN. En general, se considera que la metilación es un proceso unidireccional, de esta manera, cuando una secuencia CpG adquiere metilación, esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal. Por otra parte, la hipometilación que no es más que la pérdida de metilación genómica, se asocia comúnmente con el proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad (77).

>> Cuadro 4: Metilación del ADN

AÑO	AUTOR(ES)	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2009	Rosas S y cols	Casos y controles	30 Pacientes con cáncer de cabeza y cuello 30 pacientes sanos	Estudiaron los patrones de metilación de los genes p16, MGMT y DAP- K en carcinomas y en muestras de saliva de 8 pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Con PCR específica de metilación	Detectaron patrones anormales de hipermetilación en ambos tipos; p16, MGMT y DAP- K	Concluyen que esta técnica permite una detección eficaz y sensible de ADN tumoral y es potencialmente útil para detectar y monitorizar recurrencias en estos pacientes

Proliferación de miARN

Los micro ARN (miARN) en la saliva humana se han convertido recientemente en un campo emergente en la investigación para el diagnóstico y su posible papel en implicaciones biológicas (99). Recientemente, se ha observado que estas moléculas reúnen muchas características de buenos biomarcadores; por ejemplo, son estables en muchos fluidos corporales, y las secuencias de la mayoría se conservan entre especies diferentes. Además, el nivel de expresión de los miARN puede evaluarse con facilidad por varios métodos, entre los que se incluye la PCR. Otra ventaja de los miARN como biomarcadores, es su

expresión específica para los tejidos y representa muy bien su estado fisiológico. El perfil de expresión miARN definido se ha observado en patologías que van desde el cáncer hasta enfermedades parasitarias (40). Los miARN son pequeños ARN no codificantes de proteínas que funcionan como reguladores de la expresión génica, tienen como función regular diversos procesos biológicos tales como el crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis y han sido ampliamente estudiados en la carcinogénesis. Los miARN pueden exhibir actividad supresora oncogénica o tumoral en el cáncer, y dependen del contexto biológico y el tipo de célula. Los patrones de expresión alterados de miARN en cáncer podrían servir como biomarcadores moleculares para el diagnóstico del tumor, el pronóstico y la predicción específica de la enfermedad ante la terapéutica (100). El mismo autor indica que la regulación de miR-21, miR-221, miR-184 y en la expresión de miR-133a, miR-375 y let-7b son el perfil principal en el cáncer bucal (100).

>> Cuadro 5: Proliferación de miARN

AÑO	AUTOR(ES)	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2009	Noh Jin P. y cols	Casos y controles	12 pacientes con cáncer bucal 12 pacientes control	Estos autores iniciaron analizando la saliva sobrenadante para evitar la contaminación de los miARN por las células y de tal manera comparar la concentración de miR-200a y miR-125a y miR-142-3p y miR-93 en los pacientes del grupo control y pacientes con cáncer. Las muestras se analizaron con las pruebas de reacción simplificada RT y RT-preamplificado q-PCR	Los valores de miR-200a y miR-125a fueron diferentes entre los dos grupos: 0,01 y 0,03. Los valores de miR-142-3p y miR-93 eran 0,18 y 0,17 lo que indica que estos miARN no son significativamente diferente entre los dos grupos; control y cáncer. En conjunto, estos datos sugieren que miARN miR-200a y miR-125a están presentes en niveles significativamente más bajos en la saliva de los pacientes con cáncer.	Los autores llegaron a la conclusión que los valores de miR-200a y miR-125a manifiestan valores significativos más bajos en pacientes diagnosticados con cáncer bucal
2012	Chung Ji y cols	Casos y controles	45 pacientes con COCE 10 pacientes con leucoplasia verrugosa oral 24 pacientes sanos como grupo control	Las muestras fueron analizadas por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)	Los resultados demostraron que la miR-31 salival fue significativamente mayor en los pacientes con COCE en todas las etapas clínicas, con tumores muy pequeños. Sin embargo, el análisis preliminar no mostró aumento de miR-31 salival en pacientes con leucoplasia verrugosa oral en comparación con los de grupo control	La miR-31 salival es un marcador sensible para la malignidad bucal. Después de la extirpación de un carcinoma bucal, la miR-31 salival se redujo notablemente, lo que indica que la mayoría de esta procedía de los tejidos tumorales

Presencia la Telomerasa

Las investigaciones sobre el carcinoma escamoso celular de cabeza y cuello mostraron que la actividad de la telomerasa se expresó en el 75% de los tejidos tumorales, por lo que se sugiere que la detección de la actividad de la telomerasa podría ser de potencial valor diagnóstico en el cáncer bucal (105). Sin embargo, para Zhong y cols, aunque la presencia positiva de la actividad de la telomerasa en la saliva fue del 75%, no existe diferencia entre los pacientes en estadios iniciales y finales de la lesión, así como entre los pacientes con y sin metástasis a los ganglios linfáticos, por lo tanto, el valor diagnóstico es limitado, considerándose solo como un marcador coadyuvante para el diagnóstico de cáncer bucal.

>> Cuadro 6: Actividad de la telomerasa

AÑO	AUTOR(ES)	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
2007	Chen Z y cols	Casos y controles	32 pacientes con COCE 30 pacientes sanos como grupo control	La actividad de la telomerasa fue procesada por el método de PCR-ELISA	Pacientes con COCE fue 75,0% (24/32). Pacientes sanos: 6,67% (02/30)	La telomerasa salival, podría ser utilizada como un marcador efectivo para el COCE, sin embargo, se recomienda un estudio más amplio para confirmar el valor diagnóstico

La telomerasa salival, podría ser utilizada como un marcador efectivo para el COCE, sin embargo, se recomienda un estudio más amplio para confirmar el valor diagnóstico.

>>> CONCLUSION

Los nuevos medios tecnológicos: la bioinformática, la metabolómica, la genómica y la proteómica han hecho que la saliva suponga una gran herramienta de estudio, por lo tanto para finalizar podemos derivar lo siguiente: Los biomarcadores salivales son un medio de diagnóstico eficaz y factible debido a que el método para recolectarlos supone un procedimiento de muestreo fácil, además de ser indoloro y económico que permite tomar varias muestras al día con un enfoque rentable en estudios poblacionales; por ser la saliva un fluido a TIEMPO REAL debido a que las

glándulas salivales son exocrinas. Por otra parte, se concluye que los biomarcadores salivales son altamente efectivos para el diagnóstico del cáncer bucal, considerando que la IL-6 cuando está por encima de 2 pg/ml y la IL-8 mayor a 12 pg/ml reflejan el potencial de malignidad de dicha patología.

Asimismo, sucede con el resto de los biomarcadores salivales, tal es el caso de los CD44 y las telomerasas que proliferan a gran velocidad ante el cáncer bucal; al igual que las alteraciones genéticas propias del ADN y ARN inducidas por la carcinogénesis y que se resumen en una afección de estas moléculas, denominada metilación. Y por último el Factor de Crecimiento Epidérmico que en el cáncer bucal se hace presente con un valor por encima de 200.000 copias. Es importante destacar que a pesar de la extensa disponibilidad bibliográfica en la temática de biomarcadores, no se ha logrado un consenso sobre cuál sería el biomarcador universal para cáncer bucal, dada la diversidad de proteínas expresadas y la heterogeneidad celular en carcinomas.

>>> REFERENCIAS

- Pérez C, Méngnola M, Picciotti P, Messana I, Fanali C, Fiorita A, Cabras T. Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011 Dec; 31(6):347-57.
- Cheng Y, Rees T, Wright J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. *Clin Transl Med.* 2014 Feb 24; 3(1):3.
- Majid S, Munaza S. Saliva as a diagnostic tool: a review. 2014; 9(1):09-14.
- Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary Diagnostics: A Brief Review. *ISRN Dent [Internet].* 2014 Jan 29 [cited 2015 Jun 17]; 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926256/>
- Buelvas A. Cáncer oral: el papel del odontólogo en la detección temprana y control. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia [Internet].* 2009 Dec 16 [cited 2015 Jun 17]; 21(1).
- Juárez A. Radiomarcado del péptido c-dota-rgd y c-dota-rgdf con 177Lu y evaluación de su estabilidad in vitro e in vivo. [Toluca, México]: Universidad autónoma del estado de México; 2010.
- Casals E. Campaña mes de la salud bucal. Barcelona; p. 51.
- Pérez J. Methylation in oral cancer and pre-cancerous lesions (Review). *Oncology reports.* 2011; 25.
- Llena C. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. 2006; 11:E449-55.
- Akerman J, Zambrano Y. Efecto de los antiasmáticos inhalados sobre la tasa de flujo salival. [Mérida, Venezuela]: Universidad de los Andes; 2014.
- Molina L, Balda R, González O, Solórzano A, González A. Actividad Cariogenica y su Relación con el Flujo Salival y la Capacidad Amortiguadora de la Saliva. *Acta Odontológica Venez.* 1999 Dec; 37(3):10-7.
- Purca Taylor. Efectividad antibacteriana "in vitro" del extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* (romero) sobre flora salival. [Lima, Perú]: Universidad Nacional mayor de San Marcos; 2013.
- Sánchez N, Sosa M, Urdaneta L, Chidiak S, Jarpa Patricio. Cambios en el flujo de pH salival de individuos consumidores de chimó. 2009; 4(1):6-13
- Bermejo F. Medicina Bucal Tomo I Enfermedades mucocutaneas y de las glándulas salivales. 1era ed. Madrid (España): Editorial Síntesis S.A. 2000.
- García V, Bascones A. Cáncer oral: Puesta al día. *Av En Odontostomatol.* 2009 Oct; 25(5):239-48.
- García Evelin. Prevalencia de cáncer en mucosa oral en el servicio de estomatología quirúrgica del hospital nacional Arzobispo Loayza en el período 2008 al 2012. [Lima - Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
- Pfaffe T, Peter B, Kostner K. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications. 2011; 57:675-87.
- Cawson R, Fundamentos de medicina y Patología Oral. 8va ed. Barcelona (España): ELSEVIER; 2009.
- Espín J, Acosta, Olano M. Acerca del cáncer cervicouterino como un importante problema de salud pública. 2012; 28(4):735-46.
- Mortalidad por cáncer bucal en pacientes de la provincia Holguín. [Cited 30. Piemonte E. Cáncer bucal: diseño y evaluación de un índice de riesgo multifactorial. [Argentina]: Universidad Nacional de Córdoba; 2015.
- García V, González M. Bases moleculares del cáncer oral. *Revisión bibliográfica Av Odontostomatol.* 2010; 6:287-95.
- Espín J. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. *Rev Médica Univ Veracruzana.* 10(1):30-7.
- Mehrotra R, Gupta D. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol.* 2011 Jul 28; 3:33.
- Chimenos E, Font I, López J. Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares. *Med Oral Patol Oral Cirugía Bucal Ed Impresa.* 2004 Dec; 9(5):377-84.
- Panta P, Venna VR. Salivary RNA Signatures in Oral Cancer Detection. *Anal Cell Pathol.* 2014 Dec 10; 2014
- Yakob M, Fuentes L, Wang M, Abemayor E, Wong D. Salivary Biomarkers for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma: Current State and Recent Advances. *Curr Oral Health Rep.* 2014 Mar 21; 1(2):133-41.
- Hernández S, Collado F, Baptista Lucio. Metodología de la Investigación. 4a Edición. México: McGraw-Hill; 2006. 839 p.
- Somacarrera L, Díaz M. La saliva, fluido vital. 2013; 247.
- Fernando Gil. Biomarkers as biological indicators to xenobiotic exposure. 2014; 32.
- Mario R, Rodríguez P. Detección de microRNAs extracelulares y su potencial como biomarcadores moleculares. 2014; 71:10.
- Lee D, Ellen K. Role of Biomarkers in Identifying and Understanding Environmentally Induced Disease. *CUNICAL CHEMISTRY.* 40(7):5.
- Rosana F, Nora P, Felisa C. Niveles de citoquinas megacariocitopoyéticas en pacientes con trombocitemia esencial y su relación con características clínicas y bioquímicas. *Cancer Prev Res.* 2006; 6(6):540-6.
- Fernández J, Pérez V. El receptor de EGF (EGFR): una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 31(6):637-43.
- González G, Lage A. Cancer Vaccines for Hormone / Growth Factor Immune Deprivation: A Feasible Approach for Cancer Treatment. *Current Cancer Drug Targets.* 2007; 7:191-201
- Werkmeister R, Brand B. Clinical relevance of erbB-1 and -2 oncogenes in oral carcinomas. 1. 36:100-5.
- Germanà P, Esteban I. Expression of ErbB-3 and ErbB-4 protooncogenes proteins in oral squamous cell carcinoma: a pilot study. 5. 2009; 8.
- Gómez M, Diego L, Romina G, Hernán G. Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. 1. 2014; 74:69-76.
- Allsopp R, Harley C. La evidencia de una longitud de los telómeros crítico en fibroblastos humanos senescentes. *Exp Cell Res.* 2007; 219:130-6.
- Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer.* 2008; 33:703-9.
- Vaziri H, Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol.* 2007; 8:279-82.
- Bodnar A, Kim N, Effros R. Mechanism of telomerase induction during T cell activation. *Cell Res.* 2007; 228:58-64.
- Lyle L, Michael B, John M. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. 4. 2009; 28:12.
- Pentón G, Cervantes M, Martínez G. TNF- α and IL-10 down regulation and marked oxidative stress in Neuromyelitis Optica. 18. 2009; 6:9.
- Maie A, Carlo Montemagno, Yang Li, Xiaofeng Zhou. Interleukin 6 and Interleukin 8 as Potential Biomarkers for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130:7.
- Fang Wei, Prabhudas P, Wei L, Kishore C. Electrochemical Sensor for Multiplex Biomarkers Detection. 13. 2009; 15.
- Katakura A, Isao K, Nobuo T. Comparison of Salivary Cytokine Levels in Oral Cancer Patients and Healthy Subjects. *Bull Tokyo Dent Co.* 2007; 48:199-203.
- Yi-Shing Lisa heng, Jordan L, Mitreyi L, Emet Schneiderman. Salivary Interleukin-6 and -8 in Patients with Oral Cancer and Patients with Chronic Oral Inflammatory Diseases. 7. 2014; 85:956-65.
- Punyani S, Shankarrao R. Salivary level of interleukin-8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma. 2. 2013; 17:517-24.
- Juretić M, Cerović R, Belušić-Gobić M, Brekalo Pršo I. Salivary levels of TNF- α and IL-6 in patients with oral premalignant and malignant lesions. *Folia Biol (Praha).* 22:7.
- Brinkmann O, Dragana A, Milovan V. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population. *Oral oncology.* 2011; 47:51-5.
- Mahnaz S, Mohammad E, Fazele A, Abdolfattah S. Salivary concentration of TNF α , IL1 α , IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma. 5. 2008; 13.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. 2. 2001; 2:127-37.
- Olayioye M, Neve R, Lane H. The ErbB signaling network: receptor

- heterodimerization in development and cancer. *13*. 2014; 19:59–67.
63. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *3*. 2000; 103:211–25.
64. Diaz S, A. Gallego G, López C. Cyclooxygenase-2 (COX-2) and epidermal growth factor (EGF) in oral premalignant epithelial lesions. *3*. 2009; 31:7.
65. De Vicente J, Expresión de las proteínas de los proto-oncogenes ErbB-3 y ErbB-4 en el carcinoma oral de células escamosas: estudio piloto. *Med Oral*. 2003; 8:374–81.
66. Bernardez V, Gleber-Netto F, Sousa S, Maria Cássia F Aguiar. Clinical significance of EGFR, Her-2 and EGF in oral squamous cell carcinoma: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010; 40:29–40.
67. Neil Flores Valdez. Endotelina-1: vasoconstrictor intrínseco del endotelio vascular. [Perú]: Universidad Privada de Tacna; 2013.
68. Terry R, Jordan I, Lance Oxford, Huey-Shys Chen. Salivary endothelin-1 potential for detecting oral cancer in patients with oral lichen planus or oral cancer in remission. *Oral oncology*. 2011; 47:12.
69. Kavita Malhotra Pattani, Zhe Zhang, Semra Demokan, Chad Glazer. Endothelin receptor type B gene promoter hypermethylation in salivary rinses independently associates with risk of oral cavity cancer and premalignancy. *3*. 2009; 9:1093–103.
70. Pickering V, Jordan R. Elevated salivary endothelin levels in oral cancer patients a pilot study. *1*. 2007; 43:37–41.
71. Trapasso S, E Allegra E. Role of CD44 as a marker of cancer stem cells in head and neck cancer.
72. Reategui E, Mayolo A, Das P, Astor F. Characterization of CD44v3- containing isoforms in head and neck cancer. *8*. 2009; 9:9.
73. Franzmann E, Reategui E, Carraway K. Salivary soluble CD44: a potential molecular marker for head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 3:9.
74. Franzmann E, Reategui E, Pedroso F. Soluble CD44 is a potential marker for the early detection of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 7:7.
75. Ghalwash K, Shaker H. The diagnostic and prognostic value of salivary sCD44 level determination in oral malignant and potentially premalignant lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 8:22–7.
76. Contreras S. Metilación del ADN: marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. *11*. 2015; 25:03–4.
77. Carmona F. Estudio de las alteraciones en la metilación del ADN en progresión tumoral. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2013.
78. Esteller M. Epigenetics in Cancer. *The new england journal of medicine*. 2008; 18:1118–59.
79. Wolfgang S. Qualified Promise: DNA Methylation Assays for the Detection and Classification of Human Cancers. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2009; 3
80. Garinis G, Patrinos G, Spanakis N. DNA hypermethylation: when tumour suppressor genes go silent. *11*. 2002; 2:115–27.
81. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *7*. 2012; 13:484–92.
82. Feinberg A, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 2009; 89–92.
83. McGuire W. Current status of estrogen receptors in human breast cancer. *2*. 2009; 32:638–44.
84. Dierlamm J, Michaux L, Criel A. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia and their clinical and prognostic implications. *1*. 2009; 94:27–35.
85. Harbeck N, Salem M, Ulrike Nitz. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions. *Cancer Treat*. *8*. 2010; 36:584–94.
86. Salazar R, Roepman P, I Capella G. Gene Expression Signature to Improve Prognosis Prediction of Stage II and III Colorectal Cancer. *18*. 2010; 28:199–203.
87. Agustín F. Fernandez, Assenov Y, Martin J, Balazs B. A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *2011*; 22:407–19.
88. Issa JP, HM Kantarjian. Targeting DNA methylation. *12*. 2009; 15:1–10.
89. Rosalyn A, J Wrangle J, Frank P. Vendetti, Sara C. Murphy. Combination Epigenetic Therapy Has Efficacy in Patients with Refractory Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer discovery*. 2011; 7:539.
90. Suhua Feng, Shawn J. Cokus, Xiaoyu Zhang. Conservation and divergence of methylation patterning in plants and animals. *19*. 2010; 107:8689–94.
91. Madeleine P Ball, Jin Billy, Yuan Gao, Je-Hyuk Lee. Targeted and genome-scale strategies reveal gene-body methylation signatures in human cells. *Nature Biotechnology*. 2009; 27:361–8.
92. Rauch T, Zhong X, Wu X, Wang M. High-resolution mapping of DNA hypermethylation and hypomethylation in lung cancer. *1*. 2008; 105:252–7.
93. Daudi Jingo, Andrew B. Conley, Soojin V. Yi, Victoria V. Lunyak, King Jordan. On the presence and role of human gene-body DNA methylation. *3*. 2012; 4:462–74.
94. Ravid Straussman, Deborah Nejman, Douglas Roberts, Israel Steinfeld. Developmental programming of CpG island methylation profiles in the human genome. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2009; 16:564–71. Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós A. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics*. 2012; 44:1236–42.
95. Peter W. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nature Reviews Cancer* *3*. 2009; 7.
96. Lopes S Bittencourt R, Wayne Koch, and DaCosta Carvalho. Promoter Hypermethylation Patterns of p16, O6- Methylguanine-DNA- methyltransferase, and Death- associated Protein Kinase in Tumors and Saliva of Head and Neck Cancer Patients. *20*. 2015; 75.
97. Janice M, David T, Wong W. Salivary MicroRNAs and Oral Cancer Detection. *Methods Mol Biol*. 10:11.
98. Ahmedin J Bray F, Melissa M, Jacques Ferlay, Elizabeth Ward, David Forman. Global Cancer Statistics. *69*. 2011; 61:90. Noh Jin Park, Hui Zhou, David Elashoff. Salivary microRNA: Discovery, Characterization, and Clinical Utility for Oral Cancer Detection. 2009; 6.
99. Chung-J, Shu-Chun Lin, Cheng C. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2012; 34:219–24.
100. Michael A, D Bajracharya, H Zhou. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Diseases*. 2010; 16:1–5.
101. Yukiharu H, Hidenobu K, Ryuichi K, Nobutaka S. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15.
102. Ries J, Hassfurth E, Steininger H, Kloss FR. Correlation of telomerase activity, clinical prognosis and therapy in oral carcinogenesis. *Anticancer Res*. 2001; 21:1057–64.
103. Zhong L, Chen G, Zhang X. activity in saliva from oral squamous cell carcinoma patients. *5*. 2005; 35:566–70.
104. Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer -A review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32:233–45.
105. Liao J, Mitsuyasu T, Yamane K, Ohishi M. Telomerase activity in oral and maxillofacial tumors. *Oral Oncol*. 2000; 36:347–52.
106. Diebel E, Neukam F, Wiltfang J, Ries J. Diagnostic and prognostic relevance of expression of human telomerase subunits in oral cancer. *Anticancer Res*. 2001; 21:1063–8.
107. Epstein J, Zhang L, Poh C, Nakamura H. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surg*. 2003; 95:45–50.
108. Collins, K, Mitchell, J. Telomerase in the human organism. *Oncogene*. 2002; 21:564–79.
109. Harrington, L. Does the reservoir for self-renewal stem from the ends? *Oncogene*. 2004; 23:7283–9.
110. Chen Z, Zhong G. Detection of telomerase activity in saliva from oral squamous cell carcinoma patients. *5*. 2007; 34:566–70.
111. Warnakulasuriya K, Tavassoli M, Johnson N. p53 overexpression to other cell cycle regulatory proteins in oral squamous cell carcinoma. *Oral journal*. 2008; 8:376–81.
112. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *1*. 2003; 14:47–62.
113. Srinivasan M. Evaluation of TGF- alpha and EGFR expression in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis by quantitative immunohistochemistry. *4*. 2001; 61:284–92.
114. Kang MK, Park N. Conversion of normal to malignant phenotype: telomere shortening, telomerase activation, and genomic instability during immortalization of human oral keratinocytes. *1*. 2001; 12:38–54.
115. Ya-Ching Lu, Yin-Ju Chen, Hung- Ming Wang. Oncogenic Function and Early Detection Potential of miRNA-10b in Oral Cancer as Identified by microRNA Profiling. *4*. 2012; 5:665–74.

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar

Líquidos de punción: Laboratorio Bioquímico-clínico

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

Tel: 54-342-4575216 int. 122

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail:

formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar

Web: www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos

Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

Temas de Perinatología

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

Laboratorio de Urgencias – Pautas de Gestión

Fecha: a definir

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

Bioquímica: Derechos del Paciente

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

Tópicos de hematología en el neonato 2020

Fecha: 13 de julio

Modalidad: Virtual

Organiza: ABA

Email: cursos@aba-online.org.ar

Web: https://www.aba-online.org.ar/

Infecciones bacterianas, de la clínica al laboratorio

Fecha: 20 de julio

Modalidad: Virtual

Organiza: ABA

Email: cursos@aba-online.org.ar

Web: <https://www.aba-online.org.ar/>

Aplicaciones de la citometría de flujo en la práctica clínica.

Fecha: 20 de julio

Modalidad: Virtual

Organiza: ABA, y Grupo rioplatense de citometría de flujo

Email: cursos@aba-online.org.ar

Web: <https://www.aba-online.org.ar/>

Actualización en el diagnóstico Viral

Fecha: 4 de agosto

Modalidad: Presencial

Organiza: ABA

Email: cursos@aba-online.org.ar

Web: <https://www.aba-online.org.ar/>

Curso de Inmunología celular

Fecha: 17 de agosto

Modalidad: Virtual

Organiza: ABA

Email: cursos@aba-online.org.ar

Web: <https://www.aba-online.org.ar/>

Diagnóstico de las Hemoglobinopatías y Talasemias: "A partir de casos clínicos"

Fecha: 17 de agosto

Modalidad: Virtual

Organiza: ABA

Email: cursos@aba-online.org.ar

Web: <https://www.aba-online.org.ar/>

>>> PRESENCIALES NACIONALES

ExpoMedical 2020

Fecha: 2021

Lugar: El predio de exposiciones Centro Costa Salguero está ubicado en el barrio de Palermo de la Ciudad de Buenos Aires

Modalidad: **REPROGRAMADO 2021**

Email: info@expomedical.com.ar

Tel: 4791-8001

Web: expomedical.com.ar

XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA

Fecha: 2021

Lugar: La Rioja

Modalidad: **REPROGRAMADO 2021**

Web: www.jornadasbioquimicasnoa.org

E-mail:

jornadasbioqNOA2020@gmail.com

CALILAB 2020

Fecha: 2021

Lugar: Mar del Plata - Bs As

Modalidad: **REPROGRAMADA 2021**

Web: www.calilab.fba.org.ar

>>> INTERNACIONALES

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

BIOAGENDA // EMPRESAS

>>> AADEE S.A.

Av. Triunvirato 4135 5° Piso (1431)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Te: 54-11-4523-4848
Fax: 54-11-4523-2291
www.aadee.com.ar

>>> Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. Butty 240, piso 12 (1001)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 5776 7311 / 7315
add_argentina_mkt@abbott.com
www.abbottdiagnostics.com

>>> Abbott Rapid Diagnostics

14 de Julio 616/628
Ciudad de Buenos Aires
Tel: 0800.555.9200
alere.ar@alere.com
www.alere.com

>>> Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Av. Libertador 110 P.2 (1638)
Vicente Lopez, Buenos Aires
Tel: (54 11) 4718 7900 - 0800 444 55 BD (23)
crc_argentina@bd.com
www.bd.com

>>> Bernardo Lew e hijos SRL

info@bernardolew.com.ar
www.bernardolew.com.ar
Bahía Blanca: Perú 150 (8000)
Tel. (54 291) 455-1794
Fax. 54-291-451-4416
Buenos Aires:
Cbtes. Malvinas 3087 (1427)
Tel. (54 11) 4523-9901
Fax. (54 11) 4522-4322
Mendoza: Juan B. Justo 561 (5500)
Tel. (54 261) 425-2002
Fax. (54 261) 425-9966
Neuquén: Castelli 455 (8300)
Tel. (54 299) 442-9888
Fax. (54 299) 447-3556
Santa Rosa: Allem 705 (6300)
Tel/Fax. (54 2954) 41-0011
Trelew: Inmigrantes 557 (9100)
Tel. (54 2965) 42-9790

Fax. (54 2965) 43-4277

>>> B.G. Analizadores S.A.

Aráoz 86 (1414)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (54 11) 4856 2024 / 2876 / 5734
Fax/Cont: (54 11) 4856 5652
bga@bganalizadores.com.ar
www.bganalizadores.com.ar

>>> BIOARS S.A.

Estomba 961 (1427)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel./Fax (54 11) 4771-7676/ 3783
pl@bioars.com.ar
www.bioars.com.ar

>>> Biocientífica S.A.

Iturri 232 (1427)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54-11) 4857-5005
Fax: (54-11) 4857-1004
www.biocientifica.com.ar

>>> Biodiagnostico S.A.

Av. Ing. Huergo 1437, PB (1107)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel/fax: (54 11) 4300 9090
info@biodiagnostico.com.ar
www.biodiagnostico.com.ar

>>> Diagnos Med S.R.L.

Conesa 859 (1426)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4552 2929
info@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com

>>> ETC Internacional S.A.

Allende 3274 (1417)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488 (líneas rotativas)
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar

>>> Gematec S.R.L.

Avalos 3651 (1605)
Munro - Buenos Aires
Tel: (54 11) 4794 7575 / 7676
Fax: (54 11) 4794 3184
info@gematec.com.ar
ventas@gematec.com.ar

>>> Genetrics S.A. - NextLAB

Av. del Libertador 8630 6to piso Of. 1 y 2 (1429
entrar así a baja cdad) - Ciudad de Buenos Aires
Tel. (54 11) 5263 0275 rotativo
E-mail: info@nextlab.com.ar
web: www.nextlab.com.ar

>>> GLYM SOFTWARE S.R.L

Piedras 519 - 8- A, Capital Federal, República
Argentina
Tel: Capital : +54 (011) 43314512 -- Mendoza + 54
(261) 4762331 - Córdoba +54 (351) 5685715 - Bahía
Blanca + 54 (291) 4851101
administracion@glyms.com

>>> JS Medicina Electrónica SRL

Bolivia 460 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel : 4709-7707 4709-7677 4709-1131
Fax: 4709-7707
info@jsweb.com.ar
www.jsweb.com.ar

>>> IACA LABORATORIOS

- San Martín 68, Galería Plaza (8000)
Bahía Blanca - Buenos Aires
Tel: (54 291) 459 9999
Fax: (54 291) 459 9996 / 8
- Suipacha 1322 PB "B"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel/Fax: (54 11) 4327 2602 / 4326 1806
laboratorios@iaca.com.ar
www.iaca.com.ar

>>> Laboratorio de Medicina

Olaya 1644 (1414)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4514 9370 al 76
info@labmedicina.com
www.labmedicina.com

>>> Laboratorio Bacon

Uruguay 136 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel: (54 11) 4709 0171

bacon@bacon.com.ar
www.bacon.com.ar

>>> MANLAB

Marcelo T. de Alvear 2263 (1122)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 6842 1200
derivaciones@manlab.com.ar
www.manlab.com.ar

>>> Meganalizar

Cede Laboratorio:
Montecaseros 2478 (5500) Mendoza
Tel. (54 261) 4373241/42
mega@analizar-lab.com.ar
Administración:
Belgrano 925 (5500) Mendoza
Tel. (54 261) 4236647/9125/9333
gerencia@abm.org.ar

>>> Montebio S.R.L.

Vera 575, Ciudad Autonoma de Buenos Aires
Tel/fax: (54 11) 4858 0636
info@montebio.com.ar
www.montebio.com.ar

>>> Productos Roche S.A.Q.e I.

Rawson 3150
B1610BAL Ricardo Rojas
Buenos Aires, Argentina
argentina.diagnostics@roche.com
www.roche.com.ar

>>> Siemens Healthineers

Julián Segundo Agüero N° 2830 (1605)
Munro, Buenos Aires
Tel.: +54 11 5432 6000
siemenshealthineers.ar.team@siemens-healthineers.com
Web: siemens-healthineers.com/ar/
Twitter: @SiemensHealthES

>>> Stambouliau Laboratorio

Av. Scalabrini Ortiz 676 (1414)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4858-7000
laboratorio@stambouliau.com.ar
www.stambouliau.com.ar

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
ETC Internacional S.A.

Bacteriología

Abbott Rapid Diagnostics
Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Biodiagnostico S.A.
Britania S.A.
ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Biología Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
ETC Internacional S.A.
Montebio S.R.L.
Tecnolab s.a.

Biología Molecular

Abbott Rapid Diagnostics
Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
ETC Internacional S.A.
Laboratorios Bacon S.A.I.C.
Montebio S.R.L.
Siemens Healthcare
Tecnolab s.a.

Birología

B.G Analizadores S.A

Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
B.G Analizadores S.A

Clínica General

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
Biodiagnostico S.A.
JS Medicina Electrónica SRL
Montebio S.R.L.
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healthcare

Cultivo Celular

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
ETC Internacional S.A.

Endocrinología

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biodiagnóstico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Laboratorios Bacon S.A.I.C.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healthcare

Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Montebio S.R.L.
Tecnolab s.a.

Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

Hematología

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
ETC Internacional S.A.
Gematec S.R.L.

Instrumental Bioquímico S.A.
Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healthcare
Tecnolab s.a.

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
B.G Analizadores S.A

Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL
Roche Diagnostics Argentina
Siemens Healthcare
Tecnolab s.a.

Marcadores Neoplásicos

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
Diagnos Med S.R.L.
Siemens Healthcare
Tecnolab s.a.

Micología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
Biodiagnostico S.A.

Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.
ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

Agitadores

BIOARS S.A.

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Laboratorios Bacon

Roche Diagnostics Argentina

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

B.G Analizadores S.A

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Balanzas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Centrífugas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Citómetros

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

ECLIA

Roche Diagnostics Argentina

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Stambouliau Laboratorio
(Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

Stambouliau Laboratorio
(Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB

Meganalizar

Stambouliau Laboratorio
(Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y

el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina (acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

Stamboulian Laboratorio (Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

MANLAB

(Laboratorio habilitado según Resolución N° 252-253/12 del INCUCAI, para la Tipificación de Receptores y Donantes para Trasplantes de Órganos)

Stamboulian Laboratorio (Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

Laboratorio receptor de derivaciones en Medicina Genómica

MANLAB

(Acreditado en Biología Molecular en Fundación Bioquímica Argentina)

Stamboulian Laboratorio (Laboratorio acreditado bajo la norma IRAM-NM-ISO 15189:2010 y el estándar MA2 de la Fundación Bioquímica)

Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Quimioluminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

Servicio Técnico

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Roche Diagnostics Argentina

GLYM SOFTWARE S.R.L

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

¡CHAU PAPEL!

Revista Bioanálisis se suma al cuidado del medio ambiente.
Sé parte de nuestra huella ecológica,
disfrutá la Revista desde cualquier plataforma digital.



Empezá a generar el cambio.

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalisis.com

**DISFRUTÁ NUESTROS EJEMPLARES
DESDE CUALQUIER PLATAFORMA DIGITAL**

Luego de realizar pruebas piloto con diversos métodos para obtener muestras de saliva, el que resultó más sencillo, higiénico, indoloro y confiable fue el reportado por E. Lorelius et al. (20) que consistió en dos torundas de algodón (hisopos) unidos, que se pasaban por la boca del lactante durante un minuto, con la inspección previa minuciosa de eventuales restos de leche y erosiones. Las muestras fueron enviadas inmediatamente al Laboratorio, donde fueron centrifugadas y congeladas a -20°C hasta su uso. El análisis se realizó por inmunoensayo, mediante electroquimioluminiscencia, equipo Roche Cobas e601. Coeficiente de variación interensayo del 6%.

Análisis estadístico

Cálculo de tamaño muestral: Asumiendo errores α 0,05 y β 0,8, para estimar la media aritmética de cortisol salival en los niños de 0 a 12 meses y teniendo en cuenta la ecuación $4Z^2S^2/W^2$, en la que $Z_{\alpha} = 1,96$ (intervalo de confianza (IC) del 95%), S (desvío estándar) = 7 nmol/l, W (precisión estimada) = 3, el tamaño muestral mínimo fue 84 individuos(21). Se le sumó un 10% por aquellas

Estudio a Docencia e Investigación el Comité de Ética (15/12/16) del Hospital Pirovano. Dispositivo adhirió a la convención de modificaciones de Ley Nacional 253 Personal (Hal

>>>

Análisis p

Un t...
co... n a
mar...
excluido...
trición; 6, po...
de drogas ilícitas...
pretérmino y/o te...
gestacional, y 7 se

<https://issuu.com/revista-bioanalisis>