

Revista

Bioanálisis

www.revistabioanálisis.com

Año 15 - N° 94

Octubre 2019

MANLAB[®]

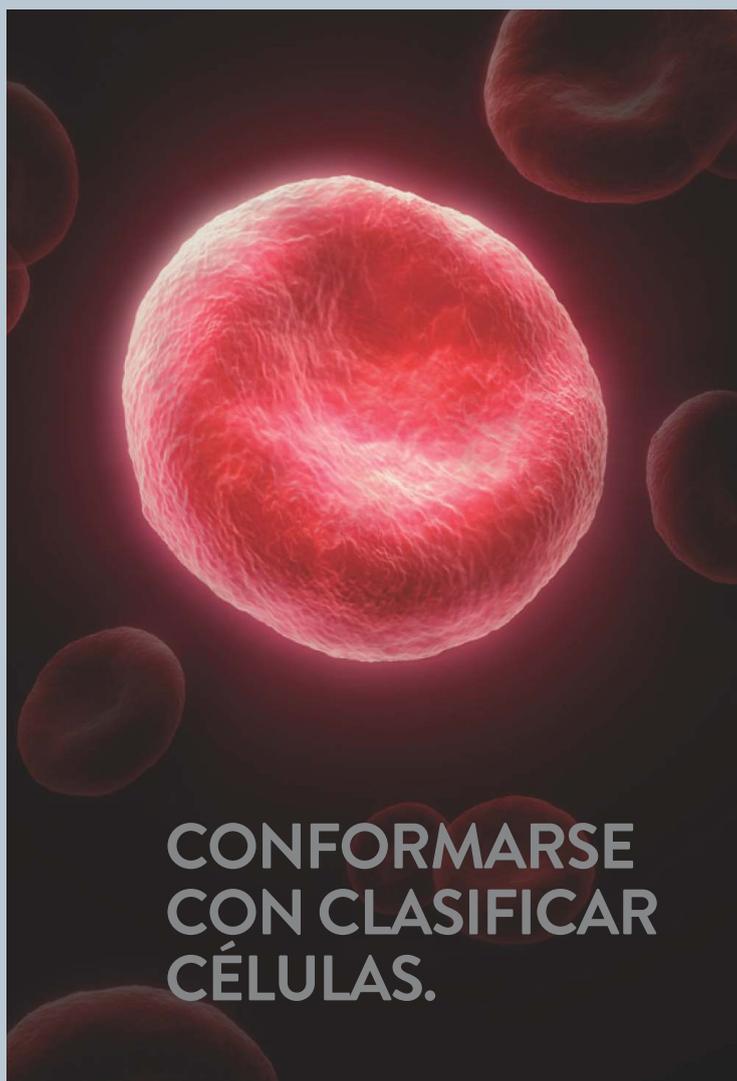
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Marcadores genéticos de cromosoma X para identificación humana y estudios de parentesco: Primera base de datos representativa de la población Argentina

Anticuerpos antipeptidos cíclicos
citrulinados como marcadores
de diagnóstico y actividad en artritis
reumatoidea temprana

Efecto de *Trichinella spiralis* y
de *Trichinella patagoniensis n.sp.*
sobre la desialización

Revisión de las alteraciones en la
expresión génica y vías apoptóticas
provocadas en la nefrotoxicidad
inducida por cisplatino



CONFORMARSE
CON CLASIFICAR
CÉLULAS.



O VER LA
INSPIRACIÓN
EN ACCIÓN.

Simplemente con un proveedor, su diagnóstico no podrá entregar más que resultados de examen. En Abbott Diagnostics, le ayudamos a cumplir con los compromisos clínicos y financieros que ha realizado a toda su institución. Analizamos todo el sistema hospitalario desde la recepción de la muestra hasta los resultados clínicos de los pacientes – conduciendo a la toma de decisiones médicas y económicas más inteligentes a través de la continuidad de la atención. Por eso, esta es una elección que puede transformar las decisiones que Usted toma con cada médico y cada paciente en su institución.

CHOOSE TRANSFORMATION

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. Butty 240 P.12

011-5776-7200

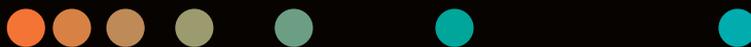
CORE LAB TRANSFUSION MOLECULAR POINT OF CARE INFORMATICS

Abbott

Modelando el futuro del cuidado de la salud

En Siemens Healthineers nuestro propósito es permitir que los proveedores de servicios de salud aumenten su valor, y los acompañamos en ese camino, expandiendo la medicina de precisión, transformando el cuidado de la salud y mejorando la experiencia del paciente, todo ello posibilitado por la digitalización del cuidado de la salud.

siemens-healthineers.com/ar/



Staff Revista Bioanálisis <<

Teléfono: (54 261) 681-6777 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.

Dirección General: Lic. Daniela Lamy | dlamy@revistabioanalisis.com

Directora de Marketing: Elda Bordin | mkt@revistabioanalisis.com

Directora de Contenidos: Dra. Evelina Rosales Guardia | info@revistabioanalisis.com

Diseño: / Eliana Salas | ventas@revistabioanalisis.com

>> Editorial

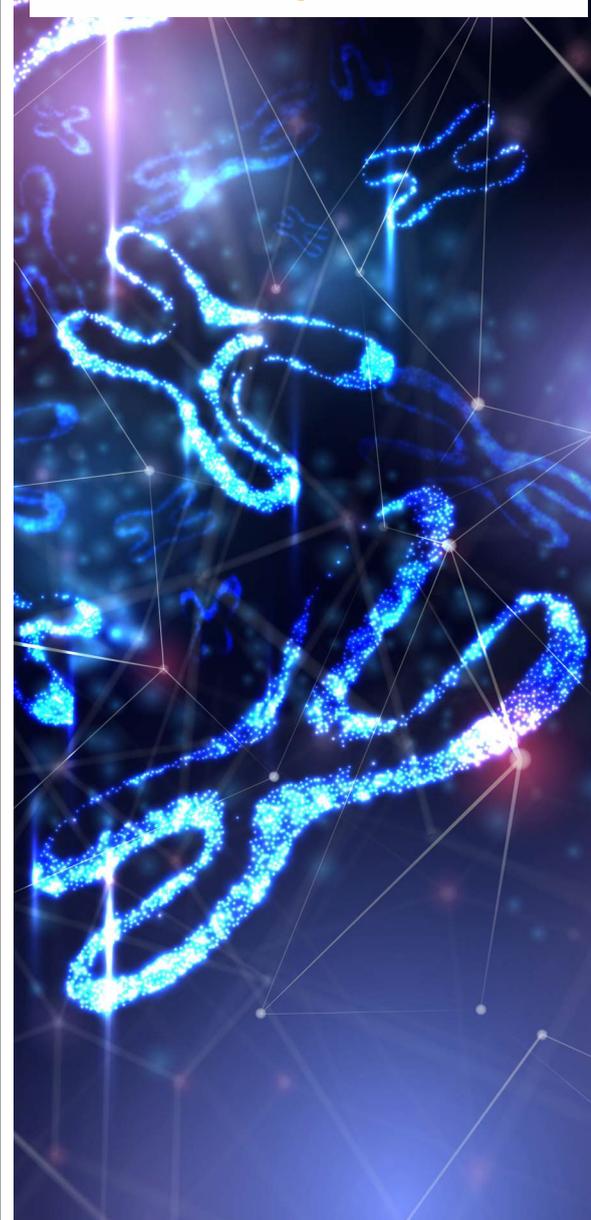
La Biología Molecular es en estos tiempos sinónimo de diagnóstico, tratamiento, investigación, actualidad. Son infinitos los usos que podemos describir. Es por ello que en esta edición número 94, MANLAB nos presenta la primera base de datos de marcadores genéticos de la población Argentina. Una revisión de las alteraciones en la expresión génica y vías apoptóticas provocadas en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino, nos propone un gran desafío hacia el futuro y nos recuerda los mecanismos de estas vías. El hallazgo de un nuevo genotipo de *Trichinella*, denominado *Trichinella patagoniensis* n.sp en la provincia de Río Negro, obliga a profundizar las investigaciones en este tema. El efecto de *Trichinella spiralis* y de *Trichinella patagoniensis* n.sp. sobre la desialización se abordan en un interesante trabajo. Roche Diagnostica nos presenta un nuevo portafolio con soluciones en el área de hemostasia. Los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados son marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana, su eficacia y especificidad vs el factor reumatoideo son estudiados en un trabajo de investigación que les acercamos.

Toda la información, actualidad, capacitación y más en esta nueva edición de Revista Bioanálisis.

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

Marcadores genéticos de cromosoma X para identificación humana y estudios de parentesco: Primera base de datos representativa de la población Argentina

Pág. 8.



>> Pág 38. Soluciones de Coagulación de Roche Diagnóstica

>> Pág 63. Biocientífica finalista de los Premios PYME 2019

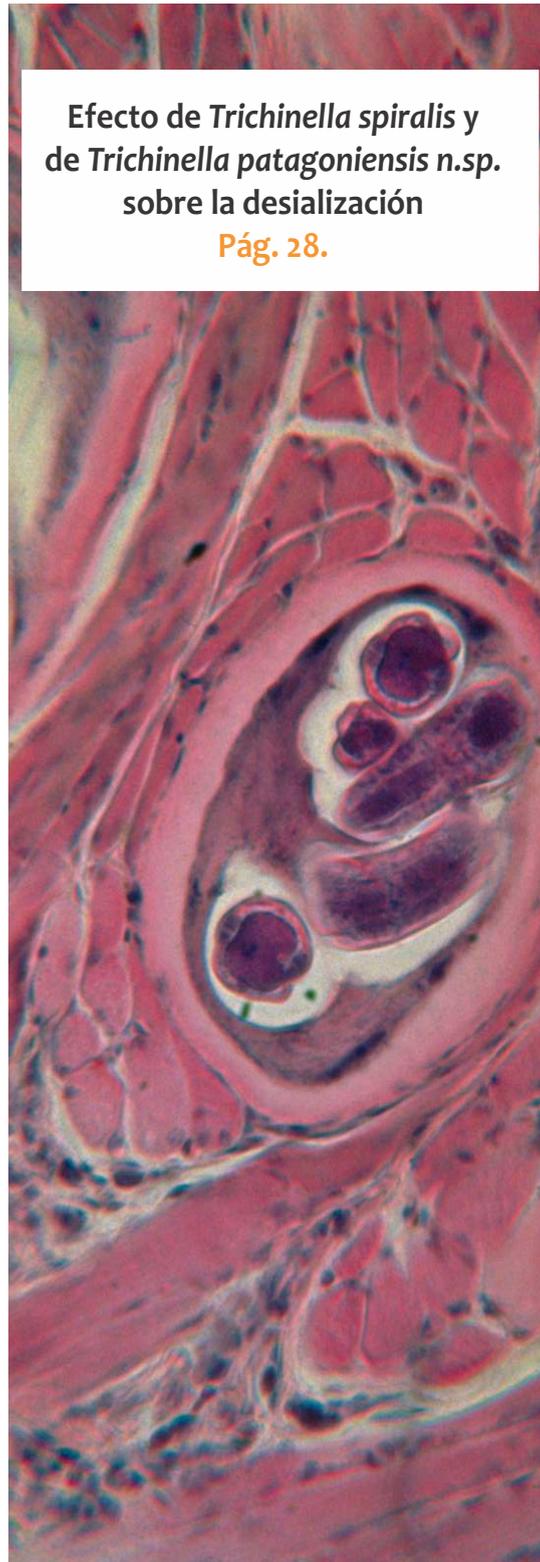
Formación de Posgrado. Pág 64. <<

BioAgenda // Empresas. Pág 67. <<



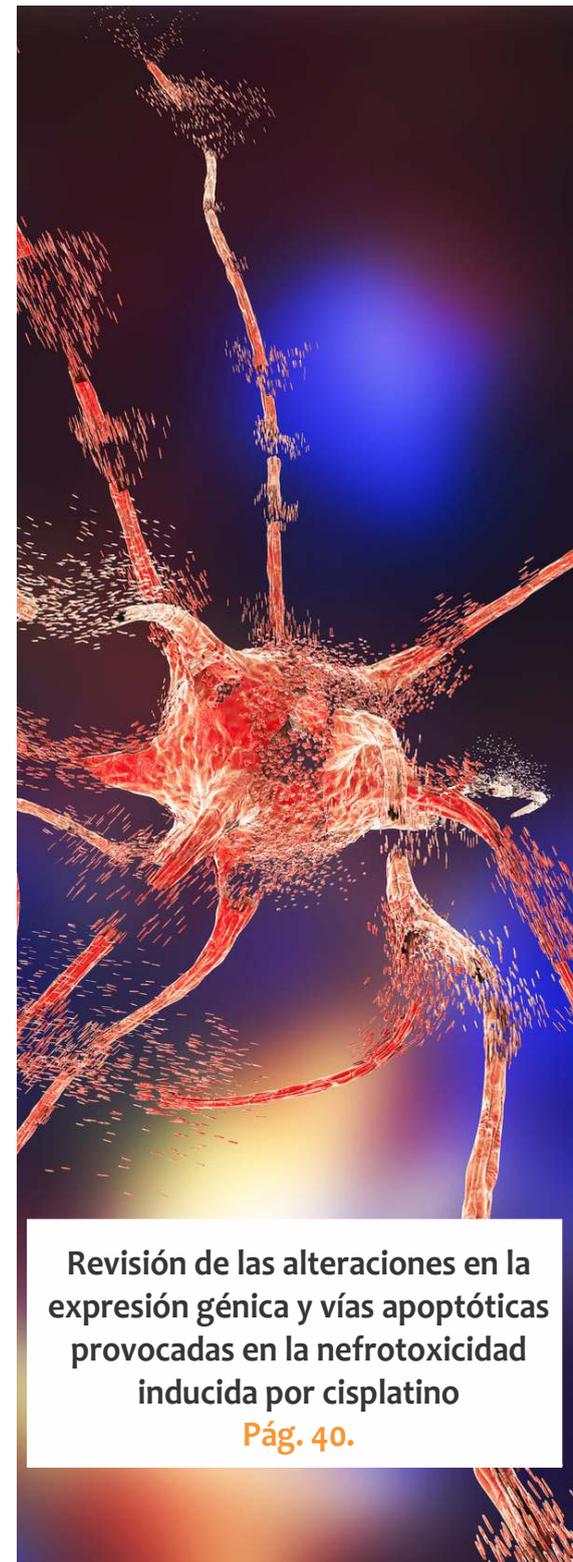
Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana

Pág. 12.



Efecto de *Trichinella spiralis* y de *Trichinella patagoniensis* n.sp. sobre la desialización

Pág. 28.



Revisión de las alteraciones en la expresión génica y vías apoptóticas provocadas en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino

Pág. 40.



Cierre de proyecto



Customización

Parámetros



Instalación



Kickoff

"El aseguramiento de la calidad y el diseño estratégico de nuestros procesos nos permite analizar más de **24.000 muestras diarias**"

*Nuevo software integral para el sistema de gestión de Calidad **LOYAL***



Migración

Programas de evaluación externa de la Calidad en todas nuestras áreas

Acreditación bajo estándares MA3 y Certificación bajo Norma ISO 9001:2015

Profesionales exclusivamente dedicados a la mejora de procesos



Cierre de proyecto



Instalación



Customización



Kickoff



Capacitación



Migración



Parametrización



MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

MANLAB SU SOCIO COMPLEMENTARIO



Marcadores genéticos de cromosoma X para identificación humana y estudios de parentesco: Primera base de datos representativa de la población Argentina

MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

>>> Los microsatélites o STRs (*Short Tandem Repeats*) son marcadores genéticos hipervariables, es decir que presentan una gran cantidad de variables alélicas lo que los hace de gran utilidad en estudios de identificación humana y estudios de parentesco. Esta herramienta tan valiosa es hoy en día aprovechada al máximo en nuestro país ya que contamos con la primera base de datos representativa de nuestra población que involucra 12 X-STRs.

>>> AUTORES

M.Gabriela García. Lic. en Biología
Jefa del Área Filiaciones – Manlab – Diagnostico
Bioquímico y Genómico

>>> CORRESPONDENCIA

M.Gabriela García
E-mail: gabriela.garcia@manlab.com.ar

>>> RESUMEN

Los microsatélites o STRs (*Short Tandem Repeats*) son marcadores genéticos altamente polimórficos, que presentan una gran cantidad de variantes alélicas en la mayoría de las poblaciones. Debido a esto se los conoce como marcadores hipervariables, siendo de gran utilidad en estudios de identificación individual.

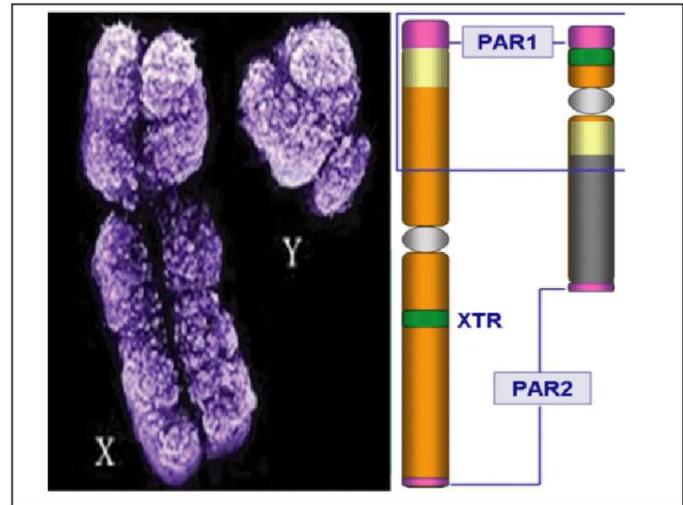
Por sus particularidades, los microsatélites

localizados en el cromosoma X (X-STRs) han ganado importante reconocimiento como una herramienta poderosa para complementar la información proporcionada por los marcadores autosómicos y del cromosoma Y, particularmente en casos complejos de establecimiento de vínculos biológicos, donde la mayoría de los perfiles a comparar corresponden a familiares de segundo o tercer grado, en casos de identificación humana e incluso cuando ocurren situaciones incestuosas donde el análisis de X-STRs permite distinguir entre ciertas relaciones, por ejemplo padre - hija vs. abuelo-hija, padre hija vs. medio hermano hija, entre otras [1].

A diferencia de las mujeres, en los hombres, dado su carácter hemigigótico para el cromosoma X, este se hereda a su descendencia femenina casi en ausencia de recombinación, a

excepción de las regiones pseudoautosómicas denominadas PAR1 y PAR2, las cuales recombinan con regiones homólogas en los extremos del cromosoma sexual Y (Figura 1)

>> Figura 1:



MicroScan



Microbiología Automatizada

Identificación y Sensibilidad

Microscan responde a las necesidades de atención eficaz de los pacientes mediante resultados automatizados rápidos de ID/AST sin reducir la exactitud.



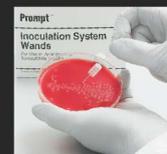
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus



autoSCAN4



Selección de colonias con PROMPT

Estandarización de inóculos sin pérdida de tiempo por turbidez gracias al sistema de inoculación PROMPT™.



Preparación de inóculos con PROMPT

La estabilidad del inóculo de hasta cuatro horas flexibiliza el flujo de trabajo.



Inoculación de panel con RENOK

La inoculación simultánea de los 96 pocillos del panel simplifica el flujo de trabajo.

Sistemas MicroScan

La línea se completa con múltiples opciones de paneles que han sido adaptados a la epidemiología local, de tipo Combo (ID/AST), solo CIM y solo identificación. También Paneles para identificación de levaduras, anaerobios y fastidiosos y Paneles especiales para sensibilidad de Microorganismos exigentes.

LabPro Software Suite

La mejora de la gestión de datos con el conjunto de aplicaciones de LabPro promueve la eficacia en el laboratorio al agilizar el flujo de trabajo y facilitar el acceso a la información del paciente. LabPro Manager, LabPro Alert y LabPro Connect en forma conjunta, le ayudan a estandarizar y consolidar las pruebas, adaptar la creación versátil de informes de resultados y aumentar su capacidad para identificar la emergencia de nuevas resistencias.

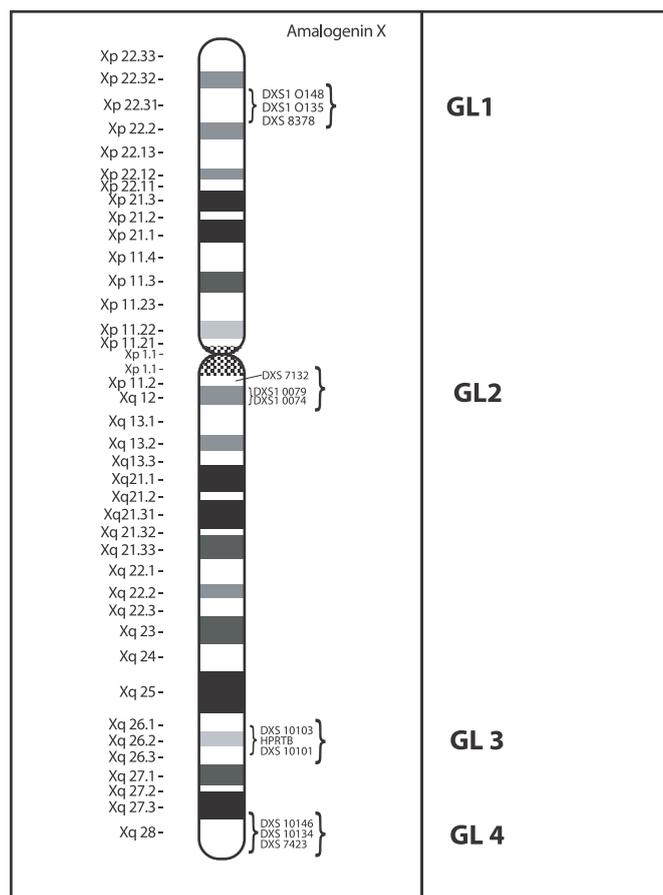
BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

De esta manera, los hombres transmitirán a toda su descendencia femenina el cromosoma X y a su descendencia masculina el cromosoma Y casi en ausencia de recombinación; por lo tanto, todas las hijas mujeres compartirán al menos un alelo para cada marcador del cromosoma X y todos los hermanos compartirán el haplotipo del cromosoma Y, a menos que ocurra una mutación [2,3]. Debido a que los X-STRs están ubicados en un mismo cromosoma (Figura 2), los alelos de dos o más marcadores pueden transmitirse juntos, lo cual aumenta la posibilidad de cosegregación no aleatoria de los alelos de diferentes loci o desequilibrio de ligamiento (LD, *linkage disequilibrium*).

>> Figura 2:



El desequilibrio de ligamiento (LD) entre STRs varía entre poblaciones ya que está influen-

ciado por fuerzas evolutivas tales como selección natural, mutación, deriva genética, efecto fundador, mezcla y estratificación de las poblaciones por lo tanto, es fundamental calcular este LD entre los microsatélites estudiados para cada población en particular y tener en cuenta que cuando existe desequilibrio de ligamiento, debe usarse para el cálculo de probabilidad de parentesco las frecuencias haplotípicas estimadas directamente a partir de muestras de la población de referencia, y no pueden ser calculadas a partir del producto de las frecuencias alélicas correspondientes, por separado, de cada locus [4].

A pesar de las grandes ventajas que ofrecen los X-STRs, la población Argentina no contaba hasta ahora con una base de datos representativa de nuestro país, lo cual limitaba sus aplicaciones en los análisis forenses de rutina. Por este motivo y luego de un muy laborioso trabajo experimental y de análisis estadísticos de los datos, hemos publicado la primera base de datos representativa de nuestra población que involucra 12 X-STRs incluidos en los cuatro grupos de ligamiento del Investigator Argus X-12 kit (Figura 2).

La base de datos se encuentra publicada en el artículo titulado "X-chromosome data for 12 STRs: Towards an Argentinian database of forensic haplotype frequencies", M.G. García, et al. *Forensic Science International: Genetics* 41 (2019) e8–e13.

El artículo contiene información sobre las frecuencias alélicas obtenidas por locus para los 12 X-STRs, las frecuencias haplotípicas calculadas por grupo de ligamiento y para el el set total de loci y las tasas de mutación, calculados a partir del análisis de los perfiles genéticos de 914 muestras pertenecientes a dúos padre-hija, a partir de los

cuales obtuvimos información de 914 haplotipos (no relacionados) de residentes de todas las provincias argentinas.

>>> **Figura 3.** Portada del artículo "X-chromosome data for 12 STRs; Towards an Argentinian database of forensic haplotype frequencies", publicado en Forensic Science International:



Los datos obtenidos podrán ser aplicados a partir de ahora en los cálculos estadísticos que involucren el análisis de marcadores genéticos de cromosoma X.

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

>>> REFERENCIAS

- [1]. N. Pinto, L. Gusmão, A. Amorim, X- chromosome markers in kinship testing: A generalisation of the IBD approach identifying situations where their contribution is crucial, *Forensic Sci. Int. Genet.* 5 (2011) 27–32.
- [2]. L. Gusmão, C. Alves, I. Gomes, P. Sánchez-Diz, Capillary electrophoresis of an X chromosome STR decaplex for kinship deficiency cases, *Methods Mol. Biol.* 830 (2012) 57-71.
- [3]. M. García, L. Gusmão, C. Catanesi, G. Penacino, N. Pinto, Mutation rate of 12 X-STRs from investigator Argus X-12 kit in argentine population, *Genetics Supplement Series 6* (2017) e562–e564. [4]. A.O. Tillmar, P. Mostad, T. Egeland, B. Lindblom, G. Holmlund, K. Montelius, Analysis of linkage and linkage disequilibrium for eight X-STR markers, *Forensic Sci. Int. Genet.* 3(1)(2008) 37–41

BD Vacutainer®

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:
Su interés y nuestro compromiso



Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)
o escribanos a: vacutainer@bd.com





Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados como marcadores de diagnóstico y actividad en artritis reumatoidea temprana.

>>> La artritis reumatoide (AR) se diagnostica fundamentalmente por los síntomas clínicos, la exploración física, con la determinación de marcadores serológicos, Factor reumatoideo (FR). En el siguiente trabajo se evalúa el valor diagnóstico de los Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados aCCP de segunda y tercera generación para AR de reciente comienzo y su comparación con factor reumatoideo.

>>> AUTORES

Debora Ingrid Sohn¹, Ana María Berón¹, María Selva Pino², María Cristina Lunic^{1,3}, Luis Seijo⁴, Gustavo Nasswetter^{4,5}

¹ Reumatóloga.

² Bioquímica

³ Psicoterapeuta.

⁴ Reumatólogo

⁵ Jefe de división. División Reumatología, Hospital

de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

>>> CORRESPONDENCIA

Debora Ingrid Sohn

E-mail: debysohn@yahoo.com.ar

>>> RESUMEN

Objetivos: Determinar el valor diagnóstico de los Ac aCCP de segunda y tercera generación para AR



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




STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

 2206-6000

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

 WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

de reciente comienzo y compararlos con el valor diagnóstico del FR. Evaluar la actividad de la enfermedad mediante el score DAS28 al establecer el diagnóstico de AR.

Resultados: Se analizaron los datos de 149 pacientes (75,3% mujeres y 24,7% varones). La edad media de los pacientes fue 58 ± 14 . Al final del estudio, 61 (40,9%) cumplieron criterios para AR. Los valores de cribaje de estos anticuerpos demuestran una sensibilidad superior para las dos generaciones de Ac aCCP con respecto al FR, con una especificidad similar para todos los anticuerpos. La actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico medida por DAS28 fue similar en todos los grupos.

Conclusiones: Los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de cribaje entre los Ac anti CCP de las dos generaciones para el diagnóstico de AR. Los valores de cribaje de estos anticuerpos demuestran una sensibilidad superior para las dos generaciones de Ac aCCP con respecto al FR, con una especificidad similar para todos los anticuerpos. No hubo diferencias en la actividad de la enfermedad al inicio.

Palabras clave: artritis reumatoidea temprana, artritis reumatoidea, Ac anti CCP, factor reumatoideo, DAS28.

>>> INTRODUCCIÓN

El término artritis reumatoidea (AR) fue acuñado por Sir Alfred Baring Garrod en 1852, aceptado por el Empire Rheumatism Council en 1922 y por el American Rheumatism Association en 1941 (actualmente American College of Rheumatology, ACR)¹. Es una enfermedad inflamatoria, de etiología desconocida, caracterizada por poliartritis simétrica de grandes

y pequeñas articulaciones, compromiso sistémico y evolución crónica, progresiva y discapacitante con un impacto socioeconómico importante.

El diagnóstico de enfermedades principalmente clínico. Hasta ahora no existen hallazgos al examen ni pruebas de laboratorio patognomónicas. El ACR desarrolla en 1987 un grupo de criterios para la clasificación pero muchos pacientes no los cumplen en especial al comienzo de la enfermedad, retrasando el diagnóstico. Este es un problema relevante ya que el pronóstico de la enfermedad depende en gran medida de un tratamiento precoz (2) y una demora de tan solo 3 meses en iniciar el tratamiento adecuado reduce la oportunidad de remisión de la enfermedad (3).

El único marcador serológico incluido en los criterios de clasificación del ACR es el Factor Reumatoideo IgM (FR), cuyas desventajas son su baja especificidad y su aparición tardía (no colabora en el diagnóstico precoz de AR)^(1,4). Por estos motivos, la búsqueda de marcadores tempranos de la enfermedad se ha profundizado en los últimos tiempos, teniendo en cuenta su importancia para iniciar un tratamiento adecuado y precoz que intente detener el daño articular.

Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Ac aCCP) son un grupo de autoanticuerpos específicos para AR dirigidos contra residuos citrulinados de la filagrina que prometen cumplir los requisitos para ser un marcador precoz de enfermedad^(5,6).

No fue hasta 1998, cuando Schellekens y colaboradores comprobaron que los autoanticuerpos no se dirigían contra toda la molécula de filagrina sino contra ciertos fragmentos citrulinados de esta molécula, y comprobaron que la citrulinización era necesaria para que las

moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los autoanticuerpos específicos de la Ar7.

Schellekens y col desarrollan un primer estudio con la técnica de enzoinmunoanálisis (ELISA) utilizando péptidos citrulinados de filagrina, con el que obtuvieron una sensibilidad del 76% y una especificidad del 96% para AR. El mismo grupo de trabajo consiguió, mediante el ciclado de algunos de los péptidos, el desarrollo de un ELISA de segunda generación que mejoró la sensibilidad y especificidad de los primeros ensayos (12). Por tratarse de una técnica semicuantitativa, permite su estandarización y la posibilidad de ser utilizada por la mayoría de los laboratorios de inmunología para su aplicación en la práctica clínica (13). No sustituyen al factor reumatoideo (FR) pero aportan datos complementarios importantes para el diagnóstico

temprano y pronóstico de la enfermedad y, por lo tanto, influyen en las conductas actuales de tratamiento (5,6).

Diversos trabajos han podido demostrar la sensibilidad y especificidad de los Ac aCCP2 en la artritis reumatoidea. En resumen, todos ellos muestran una sensibilidad de aproximadamente entre 65 y 75% para la artritis reumatoidea, con una alta especificidad que ronda el 95-99%, con un valor predictivo positivo de 83% y un valor predictivo negativo del 79% (15,16). La determinación conjunta del FR y los Ac aCCP, al inicio de los síntomas, mostró un valor predictivo positivo del 100% (17,18). Riedemamm y Kavanaugh, en una revisión publicada en 2005, hallaron un odds ratios de 37,8 para desarrollar AR en pacientes con poliartritis de reciente comienzo, sin diagnóstico previo con CCP2 positivo y de 15,9 en

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



GESTIÓN
DE LA CALIDAD

N.º 9009-462

Norma IRAM - ISO 9001:2015



ICNet
MANAGEMENT SYSTEMS



individuos sanos con CCP positivo¹¹.

Actualmente se postula que 70-80% de las AR son Ac aCCP positivo y estas determinan un “subgrupo o variante” más severa de la enfermedad con mayor actividad desde el comienzo (DAS28), mayor destrucción articular (progresión radiográfica por score van der Heijde modificado), peor respuesta a los DMARDS y mayor deterioro de la función articular a largo plazo (HAQ) (12-15). En una cohorte de 125 pacientes con diagnóstico de AR seguidos longitudinalmente por 10 años, se observó que los Ac aCCP son predictores independientes de progresión radiográfica por score van der Heijde modificado (OR = 4,0)¹⁶.

Por otro lado, estos anticuerpos suelen permanecer estables durante el curso de la enfermedad, lo que apoya la teoría de las variantes dentro de la Ar4.

En el año 2005 comenzaron a estar disponibles en el mercado equipos de ELISA con antígeno de tercera generación (CCP3) que permiten detectar anticuerpos anti CCP3 IgG. Algunos pacientes con AR tienen en el suero anticuerpos que no reaccionan con el antígeno de segunda generación (Ac aCCP2 negativo), pero sí lo hacen al enfrentarlos a otras proteínas citrulinadas, lo que sugiere la existencia de otros epítopes antigénicos que no están presentes en la secuencia del antígeno CCP2(29). Posteriormente se agrega el CCP3.1; el antígeno utilizado en el equipo de ELISA es el mismo que el del CCP3 (tercera generación) pero contiene un conjugado que permite detectar anticuerpos anti CCP3 clase IgA además de los habituales anticuerpos anti CCP3 IgG(18).

Como revisión de estos últimos 10 años de trabajo con Ac aCCP (desde que Schellekens y

colaboradores desarrollan el primer estudio), podemos sintetizar que estos autoanticuerpos son:

1. Marcadores serológicos específicos para AR temprana.
2. Predictores tempranos de variantes o subgrupos de AR más severa.
3. Indicadores tempranos de progresión del daño y función articular.
4. Existe una predisposición genética (HLADRB1 y PTPN22) para el desarrollo de este subgrupo de AR severa.
5. Se constata una asociación positiva con tabaco en pacientes genéticamente predispuestos (HLADRB1)¹⁹.

>>> OBJETIVOS

- Determinar el valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valor de verosimilitud) de los Ac aCCP de segunda y tercera generación para AR en pacientes con poliartritis/poliartralgias de reciente comienzo y compararlos con el valor diagnóstico del FR.
- Evaluar actividad de la enfermedad mediante el score

DAS28₂₀₋₂₁ al establecer el diagnóstico de AR en cada uno de los siguientes grupos y calcular el porcentaje de pacientes en cada grupo:

1. CCP3 positivo y FR negativo;
2. CCP3 positivo y FR positivo;
3. CCP3 negativo y FR positivo;
4. CCP3 negativo y FR negativo.

>>> MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes de ambos sexos, mayores de 16

- NUEVA PLANTA AUTOMATIZADA -

*Agilidad y eficiencia
diagnóstica*

*Diagnóstico
genético*

*Seguridad y
trazabilidad*

*40 años
de trayectoria*

AVANZAMOS

Con esfuerzo, inversión permanente en tecnología y profesionales con los más altos valores humanos inauguramos nuestra nueva planta automatizada con metodología Lean en sus procesos.

Un laboratorio de vanguardia al servicio de la salud.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS



CALIDAD ACREDITADA ISO 15189
Alcances en www.oaa.org.ar

www.labmedicina.com

años, con poliartritis de 6 semanas a 6 meses de evolución sin diagnóstico previo que consultaron al servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas, entre marzo 2004 y marzo de 2005.

2) Pacientes con poliartralgias sin componente inflamatorio que consultaron al servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas, entre marzo 2004 y marzo de 2005.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no concurren a las citas de seguimiento y control.

Todos los pacientes incluidos en el trabajo firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Definiciones:

Se establece el diagnóstico de AR a todo paciente con poliartritis, bilateral y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones que cumplan con los criterios de clasificación del ACR 1987 (Tabla 1).

El resto de los pacientes que no cumplieron con estos criterios fueron clasificados en otras enfermedades reumáticas de acuerdo a los criterios que reunieron al final del estudio.

DAS28: disease activity score.

Variables independientes:

Se analizaron las siguientes variables:

- FR por la técnica de aglutinación de látex en placa. Ac aCCP por ELISA de 2° y 3° generación (CCP3 y CCP3.1).

Valoración clínica. Cada paciente fue

evaluado con un promedio de 4,5 veces a lo largo del estudio.

Evaluación de la actividad de la enfermedad por DAS28.

Las extracciones de sangre se realizaron en fecha próxima a la primera consulta en tubos con aceleradores de la coagulación, el suero fue separado dentro de las 2 hs, frizándose las muestras a -20°C hasta su procesamiento.

El FR (IgM) se determinó por aglutinación de partículas de látex Artritest (Wiener®) semicuantificándose por diluciones al medio; se consideraron positivos valores superiores o iguales a la dilución 1/40.

En este trabajo se utilizó la técnica de aglutinación para determinar el FR, debido a esto podría haber alguna discrepancia con otros trabajos que utilizan como método la nefelometría o el ELISA.

Para la detección semicuantitativa de los Ac anti CCP en el suero de los pacientes se realizó un ensayo inmunoquímico por adsorción. Se utilizaron equipos ELISA QUANTA lite: CCP, CCP3 y CCP3.1 marca INOVA. Se consideran positivos valores iguales o mayores de 20 UA.

- INOVA llama al equipo de segunda generación de antígeno ELISA CCP en lugar de ELISA CCP2

El antígeno del equipo ELISA CCP3 es el mismo antígeno de tercera generación que el del equipo CCP3.1. Difieren en el conjugado, con el primero se detectan sólo anticuerpos anti CCP3 isotipo IgG mientras que con el conjugado del segundo equipo se detectan anticuerpos anti CCP3 tanto en el isotipo IgG como en el IgA.

Se realizó una evaluación por reuma-

tólogos expertos al momento de la consulta y cada 15 semanas por un período de 1,5 años. En cada consulta se evaluaron los datos expresados en la planilla de registro de datos. Los diagnósticos se realizaron en el momento de la consulta final.

Se registraron los siguientes datos para el cálculo de la escala DAS28 (primera consulta):

-Número de articulaciones dolorosas (N.A.D.).
Rango:0-28

-Número de articulaciones tumefactas (N.A.T.).
Rango 0-28

Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva. Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EAV.

Para el conteo articular no se consideran

las articulaciones de pies, tobillos y caderas.

Cálculo del DAS28:

Puede utilizarse con o sin evaluación global y, en acuerdo a ello, contar con tres o cuatro ítems a volcar en dos fórmulas diferentes:

- DAS - 28 - 4 (4 variables) = $0,56 (\sqrt{\text{N.A.D.-28}}) + 0,28 (\sqrt{\text{N.A.T-28}}) + 0,70 (\text{In VSG}) + 0,014 (\text{E.G.P.})$

- DAS - 28 - 3 (3 variables) = $0,56 (\sqrt{\text{N.A.D. 28}}) + 0,28 (\sqrt{\text{NAT 28}}) + 0,70 (\text{In VSG}) \times 1,08 + 0,16$

-El rango del DAS28 va de 0 a 9,4.

Interpretación del DAS28:

DAS28 $\leq 3,2$ = baja actividad.

DAS28 $> 3,2 - \leq 5,1$ = moderada actividad.



AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

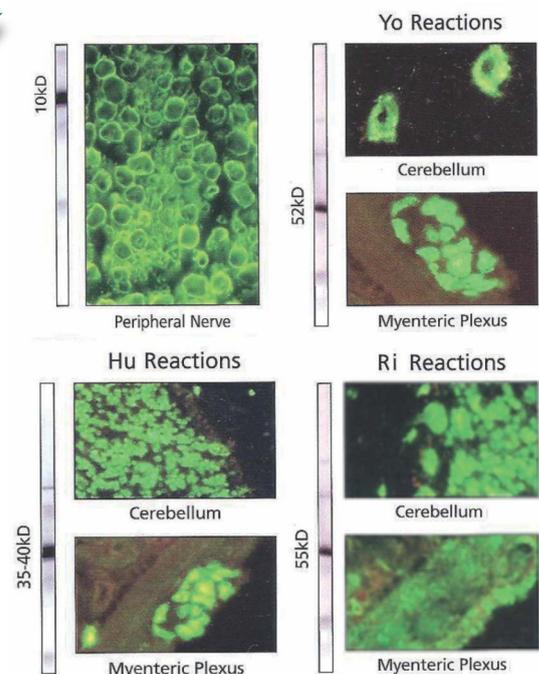
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización



DAS28 >5,1 = alta actividad.

>>> DISEÑO

Se realizó un estudio comparativo intra-sujeto, prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal.

Con muestras cegadas e independientes.

Procesamiento de datos:

Se utilizó una planilla de registro de datos, que fue llenada a mano por reumatólogos entrenados para este estudio, del servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas “José de San Martín” en cada consulta. Los datos recolectados en dicha planilla se almacenaron en computadora (PC) a través del programa Microsoft Office Excel 2007®, Windows XP Professional®.

Almacenamiento y procesamiento estadístico:

Los datos fueron volcados en una base de datos (Microsoft Excel 2003) y luego fueron analizados empleando el paquete estadístico (Medcalc 9.1 y VCCstat 2.0). Para todas las variables se estableció su distribución de frecuencias y/o porcentajes en relación con el total de casos. Para aquellas medidas en escala ordinal o superior, se computaron las siguientes estadísticas: número de casos, valor mínimo hallado, valor máximo hallado, media aritmética, desvío típico y error típico. Cuando fue necesario se realizaron las estimaciones de valores de cribaje (sensibilidad, especificidad, poderes predictivos y razones de verosimilitud), sus respectivos intervalos de confianza del 95% y se graficaron las curvas ROC junto con la estimación del área bajo la curva (ABC).

>>> RESULTADOS

Descripción de la muestra:

- Se analizaron los datos de 149 pacientes (75,3% mujeres y 24,7% varones).

-El promedio de edad fue 58 ± 14 (mínimo = 22, media-na = 58, máximo = 88).

Al final del estudio, 61 (40,9%) cumplieron criterios de clasificación suficientes para AR; 17 (11,4%) para LES; 3 (2%) para Artritis Psoriásica; 7 (4,7%) para Poliartritis Indeterminada; 50 (33,6%) para Fibromialgia y 11 (7,4%) para otras patologías.

El análisis de los diferentes métodos de diagnóstico para la detección de artritis reumatoidea se observa en las Tablas 1 y 2.

En estas tablas se describen los anticuerpos que presentaron los pacientes que cumplieron criterios suficientes para AR al final del estudio. Se tomaron los resultados para el cálculo de sensibilidad y especificidad que se describen en las tablas.

Los valores de cribaje de estos anticuerpos demuestran una sensibilidad superior para las dos generaciones de Ac aCCP con respecto al FR, con una especificidad similar para todos los anticuerpos. Los valores predictivos positivos también fueron similares para todos los anticuerpos. Es de destacar que la razón de verosimilitud (RVP) fue superior para los Ac aCCP principalmente para el Ac aC-CP3, con una amplia diferencia con respecto al FR. Esto indica que, si el resultado del test es mayor, estos pacientes presentan más chances de tener la enfermedad. Además, la RVP es independiente del número de determinaciones realizadas a diferencia de los valores predictivos, lo cual es útil en el caso de



Soluciones en Coagulación



COMPROMISO CON LA INNOVACIÓN.



SOLUCIONES DE VALOR.



EXPERIENCIA COMPROBADA.

Pruebas Point of Care

CoaguChek® XS
CoaguChek® XS Pro y
CoaguCheck Pro II
PT/INR - APTT



Pruebas Moleculares

cobas z 480
Factor V Leiden / Factor II



Laboratorio Centralizado

cobas t 411
cobas t 511
cobas t 711



Nuestra oferta global en coagulación brinda soluciones sinérgicas que cubren todas las áreas de atención médica.

muestras pequeñas, sin perder exactitud en los resultados. El PPP se asocia a la sensibilidad y el PPN a la especificidad y dependen del número de determinaciones realizadas, por tal motivo es posible encontrar resultados discordantes en este trabajo.

En este gráfico se comparan las áreas bajo la curva (ABC) ROC evidenciando que los anticuerpos aCCP tienen valores más cercanos al 1 que es el valor ideal. En este caso el Ac aCCP 3.1 es el que presenta un valor superior. Con esta determinación estadística, podemos diferenciar a la población sana de la enferma utilizando este método de diagnóstico.

Si observamos el trazado de la curva ROC, vemos que la curva de este anticuerpo tiene un valor levemente superior que el resto de los Ac aCCP, y mucho mayor que el FR.

Si analizamos las diferencias entre las ABC, hallamos valores estadísticamente significativos al comparar los Ac aCCP y el FR, con un valor más significativo al comparar el FR y el CCP3.1, ya que éste es el que presentaba el valor más alto. Los intervalos de confianza del 95% se hallan comprendidos en valores de más de una decena, debido a que las determinaciones realizadas fueron escasas.

La comparación entre los métodos fue representada en el Gráfico 1.

Las curvas ROC demuestran dos grupos de pruebas: las de los Ac aCCP y las del FR. Para los Ac aCCP, las curvas son muy similares entre sí y más cercanos al punto 0,1 que sería la clasificación perfecta, sin falsos positivos. Se observa una ligera superioridad para el Ac aCCP 3.1. La curva del FR está más cercana al punto 0,5, en el espacio ROC; ese punto indica que la mitad sería VP y la

otra mitad FP. Ya que el valor del eje de las X expresa los FP y el eje de las Y los VP, esto puede comprenderse bien.

La Tabla 5 describe los porcentajes de pacientes encontrados en cada grupo de anticuerpos. En el grupo 2 se presentaron el mayor número de pacientes. La actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico medida por DAS28 fue similar en todos los grupos ($p > 0,05$). A pesar de que en la literatura el Ac aCCP es un marcador de mayor actividad, nosotros no hallamos diferencias al menos al inicio de la artritis. Es de destacar que todos los grupos tenían características demográficas similares, todos los pacientes fueron evaluados al inicio de la enfermedad y ninguno de ellos estaba en tratamiento al momento de la determinación del DAS28.

El 37,7% (grupo 1) de los pacientes con AR tuvieron Ac aCCP positivo y FR negativo; en ese grupo, llamativamente el porcentaje de mujeres (95%; 22:1) fue mayor a lo descrito en la bibliografía (70%; 3:1).

El DAS28 al inicio de la enfermedad-promedio fue 5,85 (3,75 a 8,25).

De los 61 pacientes con diagnóstico final de AR, 32 presentaron FR negativo y dentro de este subgrupo 23 fueron positivos para CCP3 y 24 para CCP3.1.

>>> DISCUSIÓN

La determinación del RVP fue muy útil en nuestro trabajo ya que nos permitió independizar del número de casos estudiados a diferencia de los valores predictivos positivos y negativos (PPP y PPN).

La curva ROC es otra medida estadística que sirve para comparar test de diagnóstico; la curva que obtuvimos sugiere que el Ac aCCP tiene mayor sensibilidad y especificidad que el FR ya que sus valores son más cercanos al vértice superior izquierdo. Ese vértice expresa un valor de sensibilidad y especificidad de 100%. En un estudio prospectivo con AR establecida, Münevver y col compararon la sensibilidad y especificidad de ambos anticuerpos encontrando resultados similares (13).

El ABC también fue calculado y comparado para ambos anticuerpos, obteniendo diferencias estadísticamente significativas a favor del Ac aCCP. Si evaluamos el ABC, existe una leve diferencia a favor del Ac anti CCP3.1 con respecto al Ac anti CCP3. El intervalo de confianza (IC95%) obtenido no se halló entre la misma decena

debido a que el número de casos evaluados fue escaso.

La actividad de la enfermedad al inicio de la enfermedad fue similar en todos los grupos. El Ac aCCP no fue un marcador de mayor actividad al inicio de la enfermedad en nuestro estudio. En un estudio de Niewold y col, realizado en AR establecida y bajo tratamiento de DMARDS, tampoco se halló correlación entre el Ac aCCP y parámetros de actividad de la enfermedad como VSG, PCR, HLA, DAS y EAV13. Sin embargo, Münevver y col encontraron una correlación mayor entre el Ac aCCP y la actividad de la enfermedad en comparación con el FR (14).

>>> CONCLUSIONES

Los resultados indican que existen diferen-

GEMATEC
equipamiento para medicina



Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro
Buenos Aires, Rep. Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666

✉ ventas@gematec.com.ar
🌐 www.gematec.com.ar
📱 @Gematecarg

cias significativas en el valor diagnóstico de los Ac aCCP y del Factor Reumatoideo. La sensibilidad fue mayor y la especificidad similar al FR. Un resultado similar fue obtenido por Kitahara y col para AR temprana y establecida (30).

Habría una diferencia a favor del ELISA CCP3 si consideramos la RVP. Esto indica que el paciente que tiene este Anticuerpo positivo tiene más chances de tener Artritis Reumatoidea que el que tiene FR positivo.

Los AC aCCP al inicio de la enfermedad fueron más frecuentes que el FR en forma aislada (44% vs. 6,5%), y la asociación de ambos (41%). Por lo que probablemente su aparición es más precoz que el del FR. Nosotros no evaluamos en forma longitudinal a nuestra población para confirmar esta hipótesis.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones: el número de pacientes fue escaso, el estudio se extendió por un año y medio, y no realizamos una nueva determinación de estos anticuerpos.

Mayor número de pacientes, mayor tiempo de estudio y un número superior de determinaciones de los anticuerpos podrían aportar más datos acerca del valor pronóstico de Ac anti CCP.

Aún no existe consenso sobre qué método debería realizarse para el diagnóstico de la AR; muchos optan por realizar las dos técnicas para mejorar la especificidad. El FR está incluido en los criterios diagnósticos de AR de 1987; de acuerdo a nuestros resultados, los Ac anti CCP son específicos para AR y podrían ser considerados como otro criterio diagnóstico de Artritis Reumatoidea en el futuro. Más estudios clínicos deberían realizarse para confirmar estos datos.

>> **Tabla 1.** El análisis de los diferentes métodos de diagnóstico para la detección de artritis reumatoidea.

Dg. final de AR			
FR	Pos	Neg	Total
Pos	29	3	32
Neg	32	85	117
Total	61	88	149

Dg. final de AR			
Ac aCCP2	Pos	Neg	Total
Pos	48	3	51
Neg	13	85	98
Total	61	88	149

Dg. final de AR			
Ac aCCP3	Pos	Neg	Total
Pos	51	3	54
Neg	10	85	95
Total	61	88	149

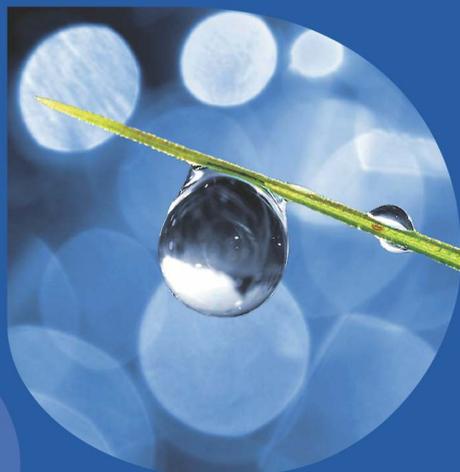
Dg. final de AR			
Ac aCCP3.1	Pos	Neg	Total
Pos	52	5	57
Neg	9	83	92
Total	61	88	149

>> **Tabla 2.** Valores de cribaje para los distintos anticuerpos.

Valores de Cribaje	FR (IC95%)	Ac aCCP2 (IC95%)	Ac aCCP3 (IC95%)	Ac aCCP3.1 (IC95%)
Sensibilidad	48% (35 – 61)	79% (66 – 88)	84% (72 – 91)	85% (73 – 93)
Especificidad	97% (88 – 99)	97% (88 – 99)	97% (88 – 99)	94% (87 – 98)
VPP	91% (75 – 98)	94% (80 – 99)	94% (81 – 99)	91% (78 – 97)
VPN	73% (64 – 80)	87% (78 – 93)	90% (81 – 95)	90% (74 – 96)
RVP	13,9 (4,4 – 43,7)	23,1 (7,5 – 70,7)	24,5 (8,1 – 74,9)	15 (6,3 – 35,3)
RVN	0,54 (0,42 – 0,69)	0,22 (0,13 – 0,35)	0,17 (0,09 – 0,30)	0,15 (0,08 – 0,28)

>> **Tabla 3.** Comparación entre los distintos

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento



- Gestión de laboratorios
- Conectividad con analizadores
- Trazabilidad de muestras
- Redes de laboratorios
- Integración hospitalaria
- Facturación



PUBLISHER

Publicación automática de resultados vía fax / email / PDF. Envío simultáneo a pacientes / médicos / instituciones.



WEB

Integración a la web. Consulta interactiva de resultados para Pacientes / Médicos / Derivantes / Recepción en línea de derivaciones.

CONNECT

Comunicación con instrumentos. Producto independiente o componente de NextLAB LIS.



MICROBIOLOGÍA

Definición de paneles de antibióticos (CIM, Disco, IDI) / Manejo de múltiples aislamientos para muestra / Informes preliminares.



SISTEMA DE TRACKING DE MUESTRAS

Seguimiento de las muestras dentro del laboratorio. Producto independiente o integrado a NextLAB LIS.

CONECTOR

Integración en tiempo real de NextLAB LIS con Sistemas hospitalarios / Middleware / LIS de otros fabricantes.



LABORATORY
INFORMATION
SYSTEM®

Flexibilidad y poder de parametrización. Software abierto que puede integrarse con instrumentos de cualquier fabricante. Solución ideal para instituciones públicas y privadas al contemplar facturación e integración con sistemas hospitalarios. NextLAB® LIS se presenta en tres versiones: Lite, Professional y Enterprise.

LITE

PRO

ENT



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by Genetrix S.A.

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429BNT Núñez Buenos Aires

T. (+5411) 52 63 02 75 Rot

F. (+5411) 52 63 02 75 Ext 100

info@nextlab.com.ar

métodos diagnósticos. *ABC: área bajo la curva; ** EE: error estándar

Método	ABC*	EE**	IC95%
FR	0,698	0,052	0,598 a 0,786
Ac aCCP2	0,854	0,037	0,769 a 0,917
Ac aCCP3	0,879	0,034	0,798 a 0,936
Ac aCCP3.1	0,887	0,033	0,807 a 0,942

>> **Tabla 4.** Diferencias entre ABC de los distintos métodos diagnósticos

FR ~ Ac. aCCP2

Diferencias entre ABC	0,156
Error estándar	0,057
95% intervalo de confianza	0,045 – 0,267
Nivel de significación	p = 0,006

FR ~ Ac aCCP3

Diferencias entre ABC	0,180
Error estándar	0,057
95% intervalo de confianza	0,069 – 0,292
Nivel de significación	p = 0,002

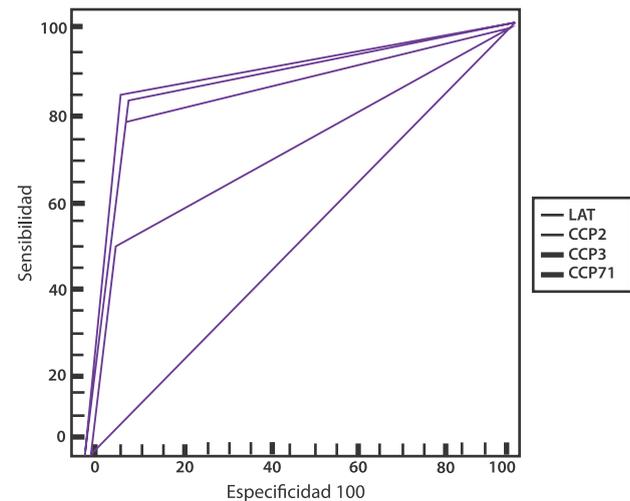
FR ~ Ac aCCP3.1

Diferencias entre ABC	0,189
Error estándar	0,057
95% intervalo de confianza	0,077 – 0,300
Nivel de significación	p = 0,001

>> **Tabla 5.** Actividad de la enfermedad en los diferentes grupos.

Grupos	Pacientes n (%)	Mujeres n (%)	Varones n (%)	DAS 28
Ac aCCP3+ / RF-	24/61 (39,0)	23 (95,8)	1 (4,4)	5,84 (3,82 – 7,57)
Ac aCCP3+ / RF+	27/61 (44,2)	16 (59,3)	11(40,7)	5,88 (3,73 – 8,70)
Ac aCCP3- / RF+	2/61 (3,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	5,32 (3,75 – 6,23)
Ac aCCP3- / RF-	8/61 (13,1)	6 (75,0)	2 (25,0)	5,88 (4,38 – 7,50)

>> **Gráfico 1.** Curva de los distintos métodos diagnósticos empleados para la detección de AR.



>>> **BIBLIOGRAFÍA**

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
2. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1771-4.
3. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JWJ et al. Five-years followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1797-1807.
4. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CCP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1744-9.
5. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC. *Rev Esp Reumatol.* 2005; 32 (3):85-7.
6. Gómez Centeno A. Anticuerpos antipeptidos citrulinados en artritis reumatoidea. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31 (4):165-8.
7. Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-81.
8. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-63.
9. Steiner G, Nell V, Eberl G et al. Autoantibodies in very early rheumatoid arthritis: diagnostic tools or pathogenic players? *Arthritis Res.* 2003; 5:S37.
10. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808.

11. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody testing in Rheumatoid arthritis-A systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:s69-s76.
12. Klareskoga L, Widhe M, Hermansson M and Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20:300-305.
13. Serdaroflu M, Çakirbay H, Defer O, et al. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008 DOI:10.1007/s00296-008-0570-3.
14. Machold KP, Stamm TA, Nell VP et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007; 46:342-349.
15. Van Venrooij WJ, Zendman AJ. Anti-CCP2 Antibodies: An Overview and Perspective of the Diagnostic Abilities of this Serological Marker for Early Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34:36-39.
16. Syversen SW, Gaarder PI, Goll, GL et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:212-217.
17. Mittermayer S, Murray B, Kiyumitsu H et al. A comparison of the frequency of autoantibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;

27:77-83. DOI:10.1007/s10067-007-0656-4.

18. Vieira LEA, Pereira IA, D'dorsi E et al. Rheumatoid arthritis diagnosis: a comparative study of second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs. *Arthritis Rheum* 2007; 56: S724.
19. Niewold, M.J. Harrison and S.A. Paget. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 2007; 100:193-201.
20. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44-48.
21. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM: Rheumatoid Arthritis Measures. Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 (DAS28), rapid assessment of disease activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Rheum* 2003; 49, (5S): 214-224. ■



Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

Enfermedades Infecciosas

Adenovirus IgG	Legionella Pneumophyla 1-6 IgG
Adenovirus IgA	Measles IgG
Chlamydia Pneumoniae IgG	Measles IgM
Chlamydia Pneumoniae IgM	Mycoplasma Pneumoniae IgA
Chlamydia Pneumoniae IgA	Mycoplasma Pneumoniae IgG
Cytomegalovirus IgG	Mycoplasma Pneumoniae IgM
Cytomegalovirus IgG Avidity	Mumps IgG
Cytomegalovirus IgM	Mumps IgM
Epstein-Barr VCA IgG	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr VCA IgM	Respiratory Syncytial Virus IgM
Epstein-Barr EBNA IgG	Rubella IgG
Epstein-Barr Early Antigen IgG	Rubella IgG Avidity
Epstein-Barr Early Antigen IgM	Rubella IgM
Helicobacter Pylori IgG	Syphilis Screen Recombi
Helicobacter Pylori IgA	Treponema IgG
HSV 1 Screen	Treponema IgM
HSV 2 Screen	Toscana Virus IgG (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IGM	Toscana Virus IgM (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IgG	Toxoplasma IgG
Influenza A IgG	Toxoplasma IgG Avidity
Influenza A IgM	Toxoplasma IgM
Influenza B IgG	Toxoplasma IgA
Influenza B IgM	Varicella IgG
Legionella Pneumophyla IgM	Varicella IgM
Legionella Pneumophyla 1 IgG	

Autoinmunidad

AINA-B	Glialin-B
ENA-6-S	Deaminated Glialin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Glialin
SS-A	Preptide -A
SS-B	ITg-A
Scl-70	ITg-G
Comp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein -M	Insulin
Glialin-A	

- 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

Fijación del Complemento

Bordetella Pertussis	Chlamydia
Borrelia	Echo Virus P Mix
Brucella	Influenza A Virus
Campylobacter Jejuni	Influenza B Virus
Legionella Pneumophila	Mycoplasma Pneumoniae
Leptospira Mix	Parainfluenza Mix
Listeria Monocytogenes	Q-Fever
Shigella Flexneri	Reovirus
Yersinia Enterocolitica	Respiratory Syncytial Virus
Echo Virus N Mix	Coxsackie Virus A Mix
Poliovirus Mix	Coxsackie Virus B Mix
Adenovirus	Achinococcus



Próximamente disponibles: Borellia IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunacion (Tetanos - Difteria - polio IgG), EBV VCA Recombinante.

BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +5411 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar



Efecto de *Trichinella spiralis* y de *Trichinella patagoniensis* n.sp. sobre la desialización.

>>> Hasta hace unos años, *Trichinella spiralis* era el único taxón del género *Trichinella* detectado en animales domésticos y salvajes de América del Sur. Recientemente, se identificó un nuevo genotipo en un puma de montaña, en la provincia de Río Negro, "*Trichinella patagoniensis*", a partir de este hallazgo se comenzó a estudiar más sobre este nuevo genotipo. Su efecto sobre la desialización eritrocitaria en comparación con *Trichinella spiralis*., se aborda en el siguiente trabajo.

>>> AUTORES

Dre Patricia Ponce de León(1^a)*, Ernesto Lamagni(2^a),
Juan José Ivancovich(3^b), Hebe Bottai(4^b)

- 1 Doctora en Ciencias Biomédicas.
- 2 Pasante Área Parasitología.
- 3 Bioquímico.
- 4 Bioquímica.

a Área Parasitología.

b Área Estadística y Procesamiento de Datos.

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.
Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

>>> CORRESPONDENCIA

Dra. Patricia Ponce de León
E-mail: tefu1958@hotmail.com

>>> RESUMEN

El ácido siálico tiene importantes funciones





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

biológicas, muchas de las cuales determinan su participación en la respuesta inmune. El objetivo del trabajo fue comparar el efecto de *Trichinella spiralis* y *Trichinella patagoniensis* n.sp. sobre la desialización eritrocitaria. Se trabajó con 10 concentrados de larvas musculares de *T. spiralis* y 10 de *T. patagoniensis* de la misma concentración larval. Se realizó el tratamiento incubando el sedimento de eritrocitos frescos con igual volumen de concentrado larval (37 °C), tomando muestra a los 30, 60 y 90 minutos. Los controles fueron incubados de la misma forma con solución salina. Se aplicó el método de Titulación de la Agregación por Polibrene y se determinó el CexpST. Los resultados mostraron que el valor medio del CexpST en los eritrocitos tratados con *T. spiralis* fue significativamente menor que en los glóbulos tratados con *T. patagoniensis*, para todos los tiempos estudiados. El aumento del tiempo de tratamiento también disminuyó significativamente el valor medio del CexpST para las dos especies. Éste fue significativamente menor a los 90 minutos de incubación que a los 60 minutos y éstos a su vez menores que a los 30 minutos. Se concluye que *T. spiralis* provocó mayor desialización eritrocitaria que *T. patagoniensis* en las condiciones experimentales estudiadas.

Palabras clave: *Trichinella spiralis* * *Trichinella patagoniensis* n.sp. * desialización

En la actualidad se reconoce la existencia de más de 50 estructuras de ácidos siálicos y no sólo se están identificando nuevos, sino que, además, se está profundizando en el estudio de sus funciones (1). Los ácidos siálicos se sitúan en el extremo de las moléculas de las que forman parte y fueron hallados en vertebrados, algunos tipos de bacterias, virus e invertebrados, pero no han sido identificados en vegetales (1). Presentan importantes funciones biológicas, por lo que puede deducirse que algunas de ellas en los

glucoconjugados están determinadas, al menos parcialmente, por la participación de los ácidos siálicos en su composición. Los ácidos siálicos presentes en glucoproteínas y glucolípidos están involucrados en funciones biológicas tales como procesos de reconocimiento celular, vida media de células y proteínas plasmáticas, modulación del sistema inmune y apoptosis. También son ligandos de moléculas de adhesión, mediando adhesión celular o transducción de señales (2). Su estudio ha permitido relacionarlos con enfermedades, y ya existen ejemplos concretos en infecciones bacterianas y virales. Lo mismo sucede con enfermedades parasitarias como malaria (3)(4) y tripanosomiasis (5-10). Actualmente se considera que tendrían un papel importante en la interacción parásito-hospedador, pues a pesar de que los mecanismos celulares de muchos procesos infecciosos no se conocen con exactitud, se ha comunicado que involucrarían a los glucoconjugados de superficie del parásito y del hospedador(11).

La trichinellosis es una zoonosis transmitida por consumo de carne que contiene larvas musculares del parásito *Trichinella* spp. En la Argentina la enfermedad es endémica y principalmente transmitida por cerdos. Durante años, la única especie involucrada en brotes humanos y focos porcinos en nuestro país fue *Trichinella spiralis*. Sin embargo, Krivokapich et al. (12) comunicaron la presencia de un nuevo genotipo en un puma de montaña, en la provincia de Río Negro. Este genotipo hoy es una nueva especie encapsulada: *Trichinella patagoniensis* (12). Estudios experimentales con esta nueva especie demostraron que los felinos y los ratones son los animales más susceptibles de adquirir la infección, mientras que los cerdos y las ratas presentan una carga parasitaria muy baja (12)(13) y en las aves domésticas, la infección no se desarrolla más allá del intestino(14).

Debido a su reciente hallazgo, los conocimientos respecto de la biología de esta nueva especie aún son escasos.

En experiencias previas, utilizando eritrocitos para el estudio de la desialización, se ha comunicado que las larvas musculares (LM) de *T. spiralis* alteran la agregación globular (15-19).

El objetivo del trabajo fue comparar el efecto de *T. spiralis* y *T. patagoniensis* n.sp. sobre la desialización eritrocitaria.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras:

Se trabajó con 10 concentrados de larvas musculares de *T. spiralis* y 10 concentrados de

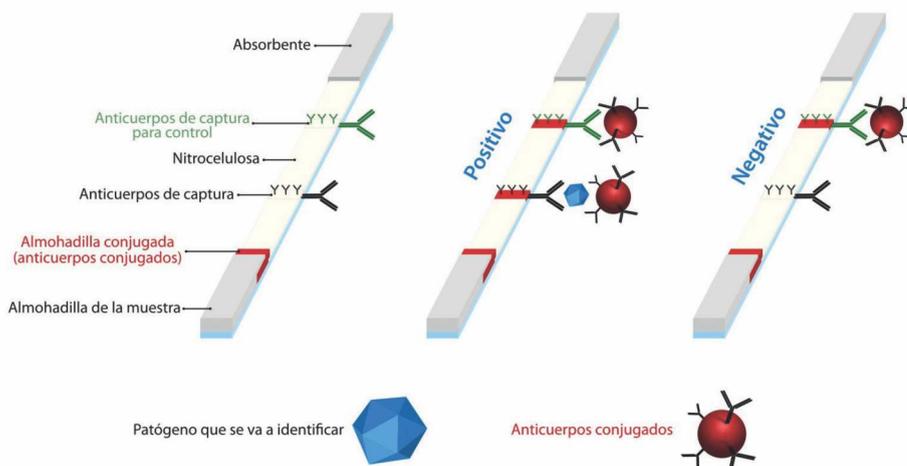
larvas musculares de *T. patagoniensis* de la misma concentración larval (1.000 ± 200 larvas/mL)

Larvas musculares (LM) de T. spiralis y de T. patagoniensis

T. spiralis fue donada por el Laboratorio de Zoonosis, Laboratorio Central de la Red Provincial de Laboratorios, Dirección de Bioquímica y Farmacia (Santa Fe, Argentina) y *T. patagoniensis* por el Departamento de Parasitología, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos Malbrán” (Buenos Aires, Argentina), lugar, este último, donde ambas especies fueron tipificadas por análisis moleculares.

Las larvas infectivas L1 utilizadas se obtuvieron por digestión artificial con pepsina y

DetECCIÓN DE BACTERIAS, VIRUS Y PARÁSITOS Inmunocromatografía en 10-15 minutos



Clostridium Difficile
Helicobacter Pylori
Legionella Pneumophila
Streptococcus Grupo A

Adenovirus
Adenovirus 40/41
Rotavirus
Syncytial Respiratorio
Influenza A&B

Cryptosporidium Parvum
Giardia Lamblia
Crypto/Giardia
Tripanosoma Brucei

ácido clorhídrico de la masa muscular de ratones infectados de la colonia CBI-IGE del Instituto de Genética Experimental de la Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Las larvas se recogieron en formol al 10%, se lavaron 3 veces en solución fisiológica y se contaron microscópicamente por duplicado a los fines de preparar concentrados larvales con un volumen de 100 mL y una cantidad aproximada de 1.000 ± 200 larvas/mL (20).

Glóbulos rojos en medio salino (GR). Se trabajó con suspensiones de eritrocitos humanos frescos, provenientes de donadores sanos voluntarios, obtenidos de muestras con anticoagulante y lavados tres veces en solución salina.

>>> MÉTODOS

Tratamiento de los eritrocitos

Se trabajó con tres tubos incubados a 37 °C en baño termostatizado.

- Tubo 1: 100 μ L GR + 100 μ L concentrado de LM de *T. spiralis* (GR tratados 1)
- Tubo 2: 100 μ L GR + 100 μ L concentrado de LM de *T. patagoniensis* (GR tratados 2)
- Tubo 3: 100 μ L GR + 100 μ L solución fisiológica (GR control)

Volumen final de cada tubo: 200 μ L

A los 30, 60 y 90 minutos de incubación se sustrajo de cada uno de los tubos una alícuota de 65 μ L, previa homogeneización, que fue recolectada en solución salina.

Se lavó por centrifugación 5 minutos, y se preparó con el sedimento globular una suspensión

eritrocitaria al 20%.

Método de titulación de la agregación por Polibrene (21)

El método se aplicó simultáneamente en los GR control y en los mismos eritrocitos incubados con LM de las dos especies de *Trichinella*. Se hicieron diluciones seriadas progresivas de Polibrene en solución salina (Puro, 1/2; 1/4; 1/8; 1/128) y a continuación se colocaron en una placa de vidrio, una gota de la suspensión eritrocitaria al 20% y una gota de cada una de las diluciones de Polibrene. Se mezcló con varilla de vidrio y se homogeneizó por movimientos circulares de la placa durante 1 minuto, hasta que se produjo la agregación entre los eritrocitos con carga negativa y el polielectrolito Polibrene.

Se evaluó la carga aniónica del control y de los GR incubados con las LM, determinando el título como la última dilución del polielectrolito que presentó agregación. Se consideró significativa una diferencia de título ≥ 2 diluciones (22).

A los fines de comparar la agregación de los glóbulos incubados con LM, en relación a la del respectivo control, se la semicuantificó con cruces (4+, 3+, 2+, 1+, +/-; -) y se asignó un score a cada una según Goudemand y Marsalet (23), de acuerdo con la siguiente escala:

- 4+ 10
- 3+ 8
- 2+ 5
- 1+ 2
- +/- 1 (agregación apenas visible)

Se determinó el coeficiente experimental de score total usando el método de Polibrene (**CexpST**) como el cociente entre el score total de la agregación (ST) de los eritrocitos incubados con las LM y el score de la agregación de los eritrocitos

ELITE InGenius PCR Real Time Totalmente Automatizado

♥ Patógenos de trasplante

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

💧 Onco-Hematológicas

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

🏠 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

👤 Enfermedades de transmisión sexual

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

👤 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

👤 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

control(22).

ST de los eritrocitos incubados con LM CexpST =

ST de los eritrocitos control

Donde score total = $\sum Si$

Si: score individual

Este coeficiente es igual a 1 cuando no hay modificación de ácido siálico por acción del parásito y es igual a 0 cuando el tratamiento ocasiona la pérdida total del ácido siálico del eritrocito, o sea que la captación del mismo es máxima.

Análisis estadístico

Se compararon los valores del CexpST para las dos especies de *Trichinella* y los diferentes tiempos de incubación, aplicando la técnica de análisis de la variancia y el test de comparaciones múltiples según Tukey, considerando los factores "especie" de *Trichinella* a dos niveles, tiempo de incubación a tres niveles y GR como factor aleatorio(24).

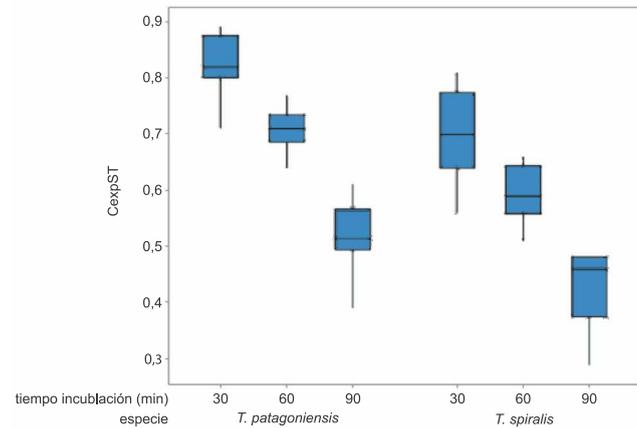
>>> RESULTADOS

El valor medio del CexpST en los GR tratados 1 fue significativamente menor que en los GR tratados 2 ($p < 0,001$) para todos los tiempos estudiados, indicando que *T. spiralis* provocó una mayor desialización eritrocitaria que *T. patagoniensis*.

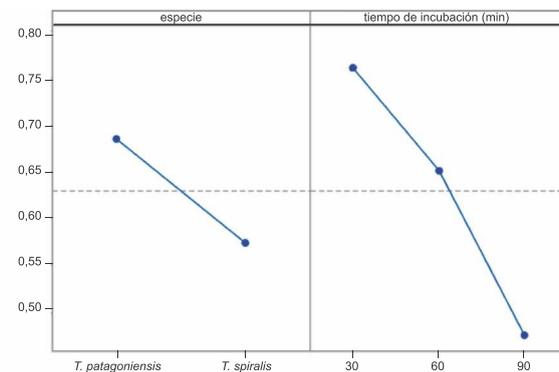
La disminución del título en 2 o más diluciones en relación al control se observó en 9/10 suspensiones de GR tratados con *T. spiralis*, (2 a los 30 minutos, 2 a los 60 y 5 a los 90 minutos), mientras que solamente se visualizó en 2/10 suspensiones de GR Tratados con *T. patagoniensis* (1 a los 30 y 1 a los 90 minutos de incubación).

El aumento del tiempo de tratamiento también disminuyó el valor medio del CexpST ($p < 0,000$), el cual fue significativamente menor a los 90 minutos de incubación que a los 60 minutos y estos a su vez menores que a los 30 minutos, para las dos especies estudiadas.

Los resultados se muestran en la Tabla I y Figuras 1 y 2.



>> Figura 1. Valores del CexpST para las combinaciones especie y tiempo de incubación.



>> Figura 2. Valores de la media de la variable CexpST para cada combinación de niveles de los factores especie y tiempo de incubación.

>> Tabla I. Valores de la media y desviación estándar del CexpST para eritrocitos tratados con *T. spiralis* y *T. patagoniensis* en los diferentes tiempos de incubación

Combinación	n	Media	Desviación estándar
T. spiralis -30 minutos	10	0,697	0,083
T. spiralis -60 minutos	10	0,593	0,052
T. spiralis -90 minutos	10	0,433	0,066
T. patagoniensis -30 minutos	10	0,823	0,054
T. patagoniensis -60 minutos	10	0,710	0,038
T. patagoniensis -90 minutos	10	0,519	0,061

>>> Discusión y Conclusiones

Los ácidos siálicos participan en la respuesta inmune, ya que inhiben la vía alternativa del complemento y tienen importantes funciones de estabilización de moléculas y membranas, así como también influencia en las interacciones de modulación con el medio ambiente. Muchas de sus funciones provienen de la fuerte carga electro-negativa que poseen, como por ejemplo la unión y

transporte de iones, la estabilización de la conformación de las proteínas, incluso enzimas y el mejoramiento de la viscosidad de las mucinas. Sin embargo, también pueden proteger a células y moléculas del ataque de proteasas o glucosidasas, extendiendo su tiempo de vida y sus funciones. Los ácidos siálicos además pueden regular la afinidad de receptores y modular los procesos involucrados en la señalización transmembrana, fertilización, crecimiento y diferenciación. Se ha comunicado que su efecto antioxidante es eliminador de radicales libres, lo que sería significativo en los endotelios de los vasos sanguíneos. Otro papel prominente que poseen es su dualismo, actuando como enmascaradores o como sitios de reconocimiento (25).

Debido a las variadas funciones del ácido

DIRUI BCC-3600

Contador Hematológico.

- **MÁS PARÁMETROS EN MENOS ESPACIO: 21 PARÁMETROS REPORTABLES.**
- **PANTALLA TÁCTIL COLOR.**
- **POSIBILIDAD DE IMPRESORA EXTERNA.**
- **REACTIVOS CON EL MAYOR RENDIMIENTO DEL MERCADO EN SU SEGMENTO.**
- **CAMBIA MENOS DILUYENTE QUE CUALQUIER OTRO EQUIPO DEL MERCADO.**



PROMO DIRECTA DE FÁBRICA.

~~USD 9.900 +IVA~~
USD 7.240 +IVA

AHORRA: USD 2.660 +IVA

VALOR ORIENTATIVO SUJETO A LA COTIZACIÓN DEL DÓLAR BNA AL DÍA DE REALIZARSE LA OPERACIÓN.

EL PRECIO MÁS BAJO EN SU SEGMENTO

PRECIO PROMOCIONAL DE CONTADO
STOCK DISPONIBLE PARA ESTA PROMOCIÓN 30 UNIDADES.

+INFORMACIÓN



+54 9 291 575 8350

ventas@bernardolew.com.ar



IMPORTA Y DISTRIBUYE

Bernardo Lew
Importador de Soluciones para Laboratorios



www.bernardolew.com.ar



siálico, posiblemente *T. spiralis* lo utilice como una manera de evadir la respuesta inmune, como se ha sido descrito en especies de *Trypanosoma* (5-11) o bien en alguna etapa de su metabolismo, tal como se ha comunicado en *Entamoeba histolytica* (26).

La experiencia realizada mostró que las larvas infectantes de *T. spiralis* y de *T. patagoniensis* n. sp provocan la desialización eritrocitaria, por lo que se podría especular que lo obtendrían a partir de otros glucoconjugados que posean residuos sializados.

Las dos especies provocaron mayor desialización con el aumento del tiempo de contacto con los glóbulos, tal como indicó el valor medio del **CexpST** de ambas, el cual fue disminuyendo a medida que el tiempo de tratamiento aumentaba.

Para cada uno de los 3 tiempos de incubación estudiados el valor medio del coeficiente fue significativamente menor para *T. spiralis* que para *T. patagoniensis*, lo que demostró que la desialización era mayor en los eritrocitos cuando estuvieron en contacto con *T. spiralis*, en relación a cuando los mismos glóbulos se incubaron con *T. patagoniensis*.

Los resultados mostraron que *T. spiralis* capturó más ácido siálico de los eritrocitos humanos que *T. patagoniensis* en las condiciones experimentales estudiadas, lo que sugeriría que la relación hospedador-parásito que se establece es distinta para ambas especies y posiblemente *T. spiralis* tenga mayor adaptación al hombre que *T. patagoniensis*.

>>> AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra. María Delia Vasconi y a la Bioq. Paula Indelman el suministro de larvas musculares de ambas especies de *Trichinella*. ■

>>> REFERENCIAS

1. Cabezas JA. Acides sialiques: leur signification bio-chimique. Le Pharm Biol 1961;
2. Morell AG, Ashwell G. The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. J Biol Chem 1971; 246: 1461-7.
3. Colli W, Pasvol G, Wainscoat JS, Weatherall DJ. Erythrocytes deficient in glycophorin resist invasion by the malarial parasite *Plasmodium falciparum*. Nature 1982; 297: 64-6.
4. Mayer DC, Cofie J, Jiang L, Hartl DL, Tracy E, Kabat J, et al. Glycophorin B is the erythrocyte receptor of *Plasmodium falciparum* erythrocyte-binding ligand, EBL-1. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009; 106: 5348-52.
5. Hemphill A, Ross CA. Flagellum-mediated adhesion of *Trypanosoma congolense* to bovine aorta endothelial cells. Parasitol Res 1995; 81: 412-20.
6. Anosa VO, Kaneko JJ. Pathogenesis of *Trypanosoma brucei* infection in deer mice (*Peromyscus maniculatus*): light and electron microscopic studies on erythrocyte pathologic changes and phagocytosis. Am J Vet Res 1983; 44: 645-51.
7. Esiebo KAN, Saror DI, Illemobade AA, Hallaway MH. Variation in erythrocyte surface and free serum sialic acid concentrations during infection in Cattle. Res Vet Sci 1982
8. Nok AJ, Humprey C, Zelibe N, Yako SK. Sialidase: surface localization, properties and hydrolysis of ghost red blood cells and brain cells-identification in tripanosomiasis. Zentrabl Natur 2003; 58: 504-601.
9. Colli W. Trans-sialidase: a unique enzyme activity discovered in the protozoan *Trypanosoma cruzi*. FASEB J 1993; 7: 1257-64.
10. Colli W, Hemphill A, Ross CA. Flagellum-mediated adhesion of *Trypanosoma congolense* to bovine aorta endothelial cells. Parasitol Res 1995; 81: 412-20.
11. Buscaglia C. Trans-sialidasa de *Trypanosoma cruzi*: un blanco potencial para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 2002; 21: 24-7.
12. Krivokapich SJ, Pozio E, Gatti GM, Gonzalez Prous CL, Ribicich MM, Marucci G et al. *Trichinella patagoniensis* n. sp. (Nematoda), a new encapsulated species infecting carnivore mammals in South America. Int J Parasitol 2012; 42: 903-10.
13. Ribicich M, Krivokapich S, Pasqualetti M, Gonzalez Prous CL, Gatti GM, Falzoni E, et al. Experimental infection with *Trichinella T12* in domestic cats. Vet Parasitol 2013
14. Pasqualetti M, Fariña F, Falzoni E, Cardillo N, Aronowicz T, Krivokapich S, et al. Susceptibility of chickens (*Gallus gallus domesticus*) to *Trichinella patagoniensis*. Vet Parasitol 2014; 205: 397-400.
15. Ponce de León P, López Murúa G, Bertorini G, Vasco-ni MD, Riquelme B. Efecto biorreológico de *Trichinella spiralis* sobre la agregación eritrocitaria mediante el análisis digital de imágenes. Ciencia y Tecnología. Rosario: UNR Editora; 2013. p. 452-4.
16. López Murúa G, Racca L, Ponce de León P. Efecto de *Trichinella spiralis* sobre la cinética de agregación eritrocitaria. Ciencia y Tecnología. Rosario: UNR Editora; 2014.
17. López Murúa G, Racca L, Ponce de León P. Estudio de la cinética de captación de ácido siálico por larvas musculares de *Trichinella spiralis*. Acta Bioquím Clín Latinoam 2015; 49: 267-72.
18. Ponce de León P, López Murúa G, Racca L. Estudio del efecto de *Trichinella spiralis* sobre la desialización aplicando el Método de Polibrene. Acta Bioquím Clín Latinoam 2015; 49: 347-52.
19. Ponce de León P, López Murúa G. Captación de ácido siálico por larvas musculares de *Trichinella spiralis* durante incubación *in vitro*. Acta Bioquím Clín Latinoam 2016
20. Luebke RW. Nematodes as host resistance models for detection of immunotoxicity. Methods 2007; 41: 38-47.
21. Lin M. A safe, simple and efficient cross matching using the slide polybrene method. Transfusion Today 2006; 66: 28.
22. Ponce de León P, Racca L, Menendez M, Biondi C, Val-verde J. Acción de *Ascaris lumbricoides* sobre la carga aniónica de eritrocitos y eritrocitos desializados. Acta Bioquím Clín Latinoam 2012; 46: 247-56.
23. Goudemand M, Marsalet ID. Elements d'immuno-hématologie. 3ª ed. Paris: Flammarion; 1974.
24. Wackerly D, Mendenhall W, Scheaffer R. Estadística matemática con aplicaciones. 7ª ed México: Thomson Learning; 2010.
25. Varki A, Schauer R. Sialic Acids. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2ª ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. Chapter 14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1920/> (Fecha de acceso: 13 de agosto de 2018).
26. Chayen A, Avron B, Nuchamowitz Y, Mirelman D. Appearance of sialoglycoproteins in encysting cells of *Entamoeba histolytica*. Infect Immunol 1988; 56: 673-81.

Hb A1c. Separación clara, nítida y precisa

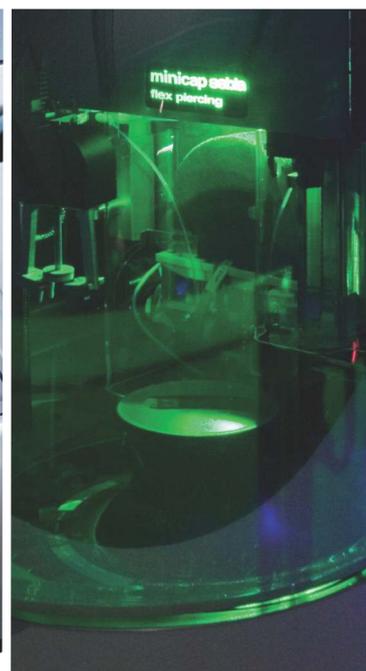
Alta resolución de separación por electroforesis capilar



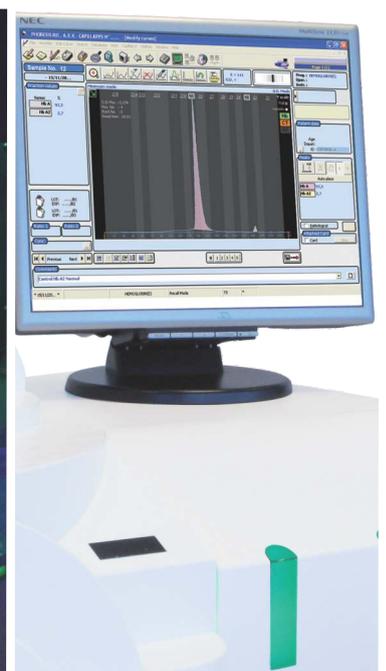
Capillars 3 TERA MC3



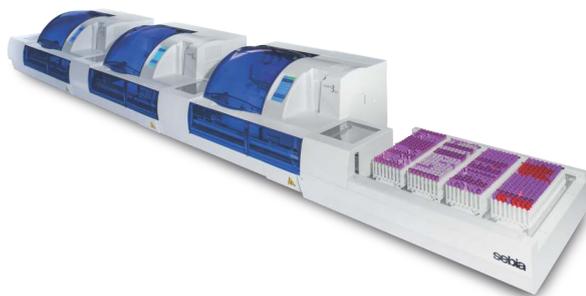
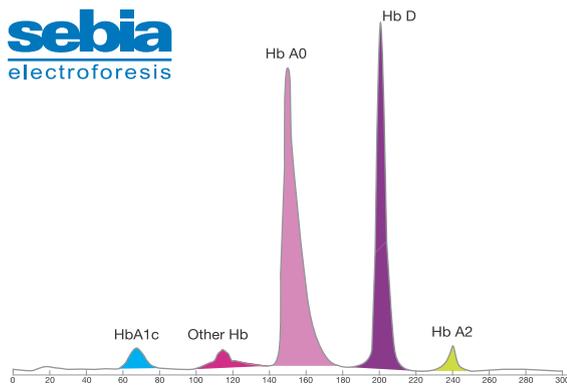
Hydrasys 2



Minicap Flex Piercing



Capillars 2 Flex Piercing



Sebia es el líder mundial en electroforesis de proteínas. Se destaca en el diagnóstico oncológico del Mieloma Múltiple y en el de enfermedades metabólicas como Diabetes y Dislipemias. También en el análisis de Hemoglobinopatías, donde el software Phoresis® permite diferenciar variantes para su posterior identificación mediante un [Atlas de Hemoglobinas online](#).

Su menú de test, incluye CDT, Isómeros de Fosfatasa alcalina y A1AT, entre otros. Recientemente Sebia ha incorporado la técnica de Von Willebrand.

Se han comenzado a instalar en la Argentina, los primeros equipos Capillars 3 con configuración modular, muestreador y carga continua de muestras. Estas características aumentan notablemente su performance.

Sebia, siempre a la vanguardia de la tecnología en electroforesis.

BG ANALIZADORES S.A.

Casa Central:

Aráoz 86 | C1414DPB | C.A.B.A. | Tel.: +54 11 4856 2024 / 5734 / 2876 | Fax: +54 11 4856 5652
 ventasasist@bganalizadores.com.ar

Sucursal Neuquén:

Santa Cruz 1529 | Neuquén | CP 8300 | Tel.: +54 299 447 1385 | bganqn@bganalizadores.com.ar

Oficina Comercial Bahía Blanca

Cel.: +54 9 291 572 7011 | bgabb@bganalizadores.com.ar



BG Analizadores
SOLUCIONES PERSONALIZADAS

www.bganalizadores.com.ar

Soluciones de Coagulación de Roche Diagnóstica

Una propuesta de valor integral



>>> El Portafolio de Coagulación de Roche Diagnóstica cubre todas las necesidades de prueba del paciente: con pruebas en el laboratorio centralizado, pruebas *point of care* y pruebas moleculares, brinda soluciones seguras y rápidas en hemostasia. Estas soluciones optimizan la atención de los pacientes y propician la toma de decisiones oportunas y validadas clínicamente en todos los ámbitos de la atención médica.

>>> AUTORES

Productos Roche S.A.Q. e I.

Rawson 3150 - Ricardo Rojas - Tigre

Buenos Aires - Argentina

www.roche.com.ar

 Roche Diagnóstica Argentina

>>> Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en nuestro país el 1% de la población se encuentra anticoagulada y mejorar su calidad de vida continúa siendo un desafío. En línea con este dato, las cifras de los pacientes que cada año sufren un tromboembolismo venoso asciende a 60 mil casos aproximadamente en Argentina. Es por eso un diagnóstico preciso y seguro es fundamental para mantener la buena salud de los pacientes y contribuir al éxito de su tratamiento.

Con una visión 360° de la hemostasia, las

soluciones del Portafolio de Coagulación Roche Diagnóstica cubren todas las necesidades de las pruebas: en el laboratorio centralizado, con pruebas *point of care* y con pruebas moleculares. Sus soluciones están presentes en todas las áreas de prueba del paciente: en la clínica de anticoagulación, el quirófano, la guardia, la unidad de urgencias, la unidad de cuidados intensivos y para el control de los pacientes ambulatorios.

Dentro del laboratorio centralizado, la línea de analizadores de hemostasia **cobas t** permite una rutina totalmente automatizada mejorando el flujo de trabajo y optimizando los recursos. Adicionalmente, al ya conocido producto **cobas® t 411** se suma la nueva generación de analizadores totalmente automatizados: **cobas® t 511** y **cobas® t 711**, los cuales permiten máximo rendimiento y amplia capacidad de reactivos para una mayor

productividad.

Para las pruebas Point of Care, el control a través de los productos CoaguChek® permiten reducir las hospitalizaciones y agregar valor clínico, determinando el RIN de forma rápida, simple y segura. Este dispositivo ayuda a los profesionales a controlar la permanencia en rango terapéutico de sus pacientes, facilitando el control del anticoagulante oral en entornos conectados y con gran productividad.

Pruebas Point of Care



**Pruebas
Moleculares**

**Laboratorio
Centralizado**

A la familia CoaguChek, se suma un nuevo integrante, CoaguChek® Pro II que proporciona resultados de TP pero además resultados de APTT, extendiendo su uso y permitiendo la atención inmediata en situaciones críticas, añadiendo valor clínico en entornos hospitalarios.

Estas soluciones permiten a los profesionales de la salud optimizar la atención a los pacientes y mejorar los resultados con soluciones sinérgicas de hemostasia que propician la toma de decisiones oportunas y validadas clínicamente en todos los ámbitos de atención médica.

Más información:

-Roche en hemostasia

<https://rochedia.showpad.com/share/bUTdzJLJDsxQcU64ipg2H>

**Productos aprobados por A.N.M.A.T.
Uso profesional exclusivo.**

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
Presentacion:	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





Revisión de las alteraciones en la expresión génica y vías apoptóticas provocadas en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino

>>> El cisplatino es un antineoplásico usado para el tratamiento de muchos tipos de cáncer, estudios demuestran que una gran mayoría de los pacientes sometidos a este tratamiento desarrollan lesiones renales agudas, esta nefrotoxicidad está dada por procesos moleculares, alteración de expresión génica y activación de vías apoptóticas. En la siguiente revisión se aborda estos mecanismos haciendo un repaso de cada una de las vías afectadas y nos plantea un gran desafío.

>>> AUTORES

Carlos Eduardo Bernal-Barquero ^a, Gustavo Jesús Vázquez-Zapién ^b y Mónica Maribel Mata Miranda ^b

^aFacultad de Estudios Superiores de Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México ^b Escuela Militar de Medicina, Centro Militar de Ciencias de la Salud, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México, México

>>> CORRESPONDENCIA

Mónica Mabel Mata Miranda
E-mail: mmcmaribel@gmail.com

>>> INTRODUCCIÓN

El cisplatino (cisdiaminodicloroplatino(II), CDDP) es un fármaco antineoplásico usado en el tratamiento de muchos tipos de cáncer en órganos



STANDARD™ F

ANALIZADORES DE INMUNOENSAYO POR FLUORESCENCIA

Los Analizadores STANDARD F son sistemas de inmunoensayo fluorescentes cualitativos y cuantitativos diseñados para la medición fácil y fiable de diversos parámetros. La línea ofrece 3 modelos diferentes que pueden ser utilizados en función de su flujo de trabajo. Resultados rápidos, altamente precisos y fiables ayudan a reducir la incertidumbre del tratamiento y mejoran la calidad en la atención de sus pacientes.



Categoría	Código	Test	Tipo de muestra	Volumen de muestra	Tiempo de espera	Tipo Unidades
Enfermedades respiratorias	10INFIOD	Influenza A / B FIA	Hisopado nasal	-	1,5 - 10 min	CL 25
	1ORSVIOD	RSV Ag FIA	Hisopado nasofaríngeo	-	5 - 15 min	CL 25
	10STRIOD	Strep A Ag FIA	Hisopado de garganta	100 µl	5 min	CL 25
	10LEGIOD	Legionella Ag FIA	Orina	-	5 - 15 min	CL 25
	10SPNIOD	S. pneumoniae Ag FIA	Orina	100 µl	5 - 10 min	CL 25
Enfermedades transmitidas por Vectores	10DENIOD	Dengue NS1 Ag FIA	Sangre entera / suero / plasma	100 µl	15 min	CL 25
	10DEN2OD	Dengue IgM/IgG FIA	Sangre entera / suero / plasma	10 µl	15 min	CL 25
	10CHITOD	Chikungunya IgM / IgG	Sangre entera / suero / plasma	10 µl	15 min	CL 25
Marcadores cardíacos	10CKM1013	CK-MB FIA	Sangre entera / Plasma	100 µl	15 min	CN 20
	10HSCIOB	hs-CRP	Sangre entera / suero / plasma	5 µl	3 min	CN 20
	10DDI1013	D-dimer FIA	Sangre entera / Plasma	10 µl	3 min	CN 20
Inflamación	10PCTIOB	PCT FIA (Serum)	Suero	50 µl	15 min	CN 20
	10PCT2OB	PCT FIA	Sangre entera / suero / plasma	100 µl	15 min	CN 20
Enfermedades crónicas	10A1CIOB	HbA1c	Sangre entera	5 µl	3 min	CN 20
	10UALIOB	U-Albúmina FIA	Orina	3 µl	5 min	CN 20

*CN: Cuantitativo / CL: Cualitativo / SE: Sangre entera / S: Suero / P: Plasma

Disponible pronto:

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS:

Adeno/RSV FIA
Adeno Ag FIA
TB INF-γ FIA

ETS:

Syphilis FIA
HIV Ag/Ab FIA

HORMONALES:

T3 FIA
T4 FIA
Free T4 FIA
NT-proBNP

HEPATITIS:

HCV Ab FIA
HBs Ag FIA

MARCADORES CARDIACOS:

TnI FIA

MARCADORES TUMORALES:

CEA FIA
FOB FIA
AFP FIA

GASTROINTESTINALES:

ROTAVIRUS Ag (QF)
ROTA/ADENO Ag (QF)

➤➤➤ **Figura 1** – Esquema explicativo de las vías apoptóticas y alteraciones en la expresión génica en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino (CDDP).

➔ Proceso por el cual el CDDP entra en la célula y forma aductos con el DNA, provocando la expresión de p53, así como la vía extrínseca de la apoptosis y la activación de la procaspasa 2.

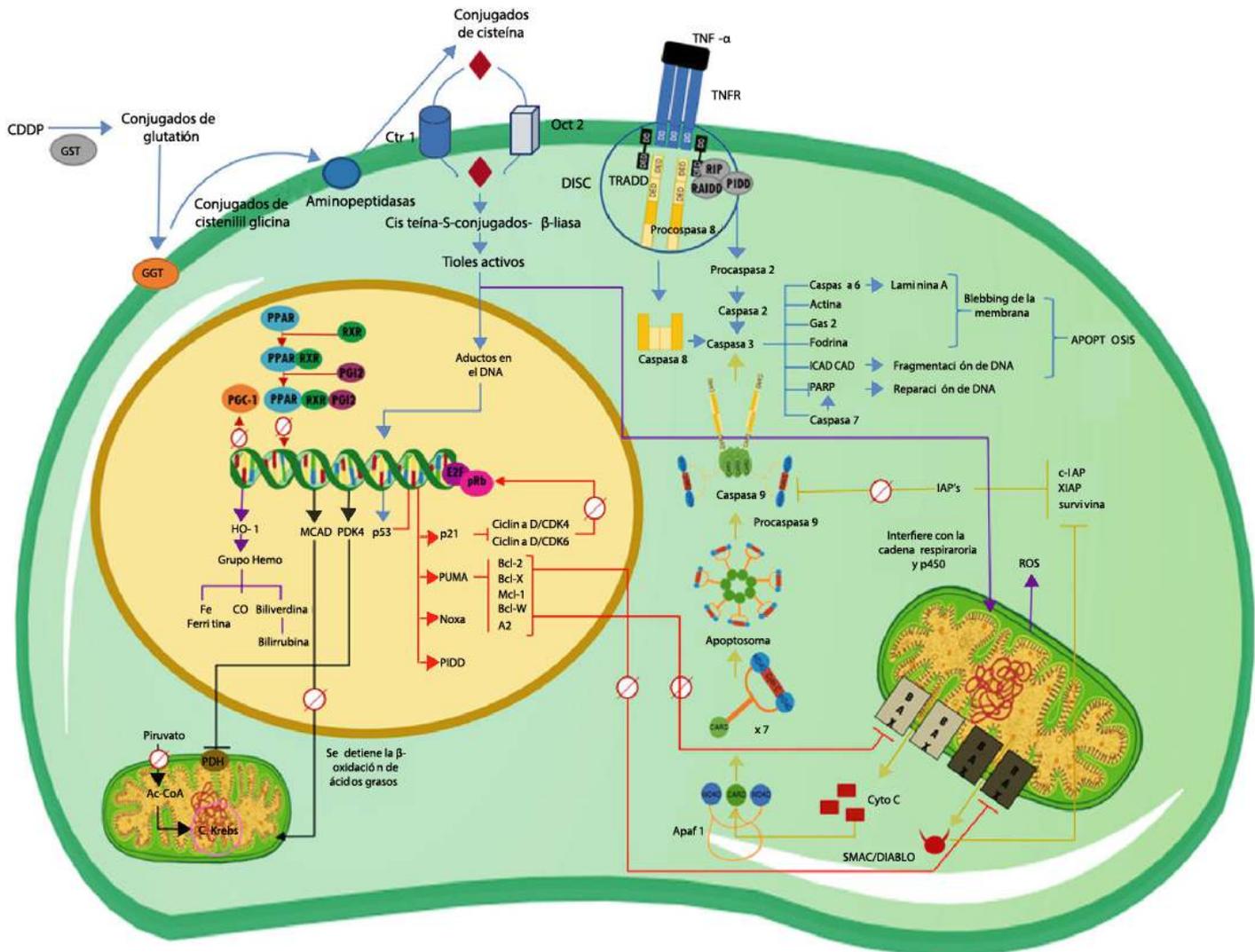
➔ Eventos apoptóticos moleculares que se desencadenan por la activación de p53, así como los cambios en la actividad transcripcional de PPAR y su coactivador PGC-1.

➔ Vía intrínseca o mitocondrial de la apoptosis hasta la activación de la caspasa 3.

➔ Alteraciones transcripcionales en genes diana de PPAR; disminución en la expresión de MCAD y aumento de la expresión de PDK4.

➔ Interacciones del CDDP que desencadenan la sobreexpresión de HO-1 por el aumento de ROS.

Ac-CoA: acetyl-coenzyme A; AIP: apoptosis inhibitor protein; Apaf 1: apoptosis protease-activating factor-1; C Krebs: Krebs cycle; CAD: caspase-activated deoxyribonuclease; CARD: caspase recruitment domain; CDDP: cisplatino; CO: oxide carbon; Ctr1: copper transporter 1; DD: death domain; DED: death effector domain; DISC: death-inducing signaling complex; E2F: E2-factor; GAS-2: growth arrest specific protein 2; GGT: gamma glutamyl transpeptidase; GST: glutathione-S-transferase; HO-1: heme oxygenase 1; ICAD: inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease; MCAD: medium chain acyl dehydrogenase; OCT2: organic cation transporter 2; PPAR: poly(ADP-ribose) polymerase; PDH: pyruvate dehydrogenase; PDK4: pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4; PGC-1: PPAR-gamma-coactivator-1; PGI2: prostacyclin; PIDD: p53-induced protein with a death domain; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; pRb: retinoblastoma protein; PUMA: p53 upregulated modulator of apoptosis; RAIDD: RIP-associated I χ -1/Ced-3-homologue protein with a death domain; ROS: reactive oxygen species; RXR- γ : retinoid X receptor; SMAC/DIABLO: second mitochondria-derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis-binding protein with low pl; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; TNFR: TNF receptor; TRADD: tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain.



sólidos, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, pulmón, testículo, ovario y mama(1).

Estudios clínicos han demostrado que aproximadamente un tercio de los pacientes que usan este antineoplásico experimentan lesiones renales agudas posteriores al tratamiento con CDDP, presentando una reducción en la tasa de filtración glomerular, aumento del nitrógeno ureico y creatinina en sangre, así como desequilibrio electrolítico(2).

Aunque los daños por CDDP incluyen ototoxicidad, gastrotoxicidad, mielosupresión y reacciones alérgicas, la nefrotoxicidad es el principal efecto limitante de este antineoplásico; y a pesar de que se le atribuyen distintos efectos

nocivos a nivel renal, el más común de todos es la insuficiencia renal aguda (IRA)(1).

La IRA se produce en aproximadamente uno de cada 5 adultos y en uno de cada 3 niños hospitalizados con enfermedad aguda, incrementando su incidencia y presentando una mortalidad inaceptablemente alta. El aumento de la gravedad se correlaciona con el aumento de la mortalidad, la cual ocurre principalmente en pacientes que requieren terapia de reemplazo renal(3).

En esta revisión, se describen los eventos moleculares por los cuales el CDDP tiene su acción nefrotóxica al alterar la expresión de diversos genes que participan en el metabolismo y al activar diferentes vías de señalización apoptóticas (fig. 1),

μGASES - Especificaciones Técnicas

Parámetros Medidos: pH: Rango 6,000 a 8,000
pCO₂: Rango 5 a 200 mmHg
pO₂: Rango 0 a 500 mmHg

Otros Parámetros: HGB, HCO₃, pHstd, Bstd, EBp, EBs, SatO₂, CtO₂, CtCO₂

- Características Técnicas:**
- Ingreso de muestra por Aspiración de tubo o jeringa, Inyección y Micrométodo.
 - Bajo consumo de reactivos.
 - Bajo costo por determinación.
 - Volumen de muestra de 80μl para los 3 parámetros.
 - Medición de sangre entera.
 - Display interactivo de 10 pulgadas.
 - Led de Estado del equipo para diferentes tareas.
 - Realiza hasta 30 muestras hora.
 - Impresión de ticket.
 - Interfaz gráfica de fácil comprensión y uso.
 - Utiliza reactivos individuales.
 - Memoria de paciente hasta 10000 posiciones.
 - Fuente externa de 12V.
 - Modo Batería con autonomía hasta 6 Hs.
 - Alarma de aviso de frascos para bajo nivel de reactivos y/o residuo lleno.
 - Puerto USB para:
 - Lectora de códigos de barras para el ingreso de datos de paciente como ingreso de reactivos (opcional).
 - Teclado para ingreso de datos de paciente (opcional).

210mm(L)×420mm(A)×340mm(P)

220VCA, 50/60Hz 45W MÁX.

16Kg



AADEE S.A.

μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

RIQAS

Member of CIBG Federation
RIQAS
CERTIFIED MANAGEMENT SYSTEM
ISO 9001 - EN ISO 13485

AADEE S.A.

Fabricante y Representante Exclusivo para Equipos de Bioquímica,
Medicina General, Física Nuclear, Neurocirugía, Radiocirugía e Investigación

www.aadee.com info@aadee.com.ar

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-22



resaltando las principales dianas celulares de este antineoplásico y su uso para el planteamiento de posibles tratamientos para la IRA causada por CDDP.

Farmacocinética del cisplatino

Después de la administración de CDDP, dos terceras partes se unen a proteínas plasmáticas como glutatión, metionina, cisteína, albúmina y nucleótidos de forma rápida e irreversible, formando complejos de CDDP inactivos. La tercera parte restante es excretada por filtración glomerular y secreción tubular mediante transporte activo mediado por OCT2 (*organic cation transporter 2*) y por el transportador de extracción para múltiples fármacos y toxinas(4).

Sin embargo, se ha reportado que una hora después de la administración de CDDP, la cantidad de este antineoplásico en plasma no cambia, es decir, su eliminación por vía renal es escasa. La vida media del CDDP en el riñón es larga, va desde las 100 hasta las 300 h, debido a que la distribución del fármaco en las células epiteliales renales es mediante una unión covalente con los complejos proteicos CDDP-proteína, los cuales no pueden ser eliminados, contribuyendo así a la nefrotoxicidad en un largo periodo de tiempo. De hecho, estudios *in vivo* han mostrado que los daños histológicos y bioquímicos son más evidentes 5 días posteriores a la administración del CDDP(5-7).

Afinidad de las células renales al cisplatino

La nefrotoxicidad del CDDP ha sido atribuida a sus altas concentraciones en los riñones y en el sistema de transporte renal. Durante el proceso de excreción, los niveles en sangre de CDDP generalmente no son tóxicos, sin embargo, los niveles de CDDP en las células túbulo-epiteliales pueden ser hasta 5 veces mayores que en la sangre,

alcanzando niveles tóxicos en los riñones. Las altas concentraciones de CDDP en los riñones favorecen su difusión pasiva, siendo este el principal mecanismo por el cual el CDDP entra y se acumula intracelularmente. Sin embargo, recientemente se ha reportado que el sistema de transporte activo asociado con la nefrotoxicidad está relacionado con los transportadores de membrana OCT2 y Ctr1 (*copper transporter 1*)(8).

OCT2 es altamente expresado en el segmento S3 de los túbulos proximales, donde se localiza el efecto nefrotóxico del CDDP(9), mientras que Ctr1 se expresa en gran medida en el riñón adulto y la proteína se localiza en la membrana basolateral del túbulo proximal, siendo un transportador de cobre que también es capaz de mediar la captación de CDDP en células de mamíferos(1). Además de la transportación facilitada por OCT2 en la membrana basolateral del túbulo proximal, el 60% del CDDP es recuperado mediante el sistema de lisosomas, indicando que el ciclo vesicular juega un papel crucial en la acumulación de CDDP en las células túbulo-epiteliales. Así mismo, como se mencionó previamente, las células epiteliales del túbulo proximal acumulan hasta 5 veces más CDDP, haciendo esta región más susceptible que el asa de Henle, la cual también presenta alteraciones (5,10,11).

En relación con esto, el estudio de Kishore et al. revela que el CDDP provoca una disminución significativa en la expresión de la aquaporina 1 (AQP1), la cual se expresa en la rama descendente del asa de Henle, produciendo una disminución de la tasa de absorción de agua, generando poliuria (12). Además, existe evidencia de que el asa de Henle puede ser afectada en sus funciones por un desequilibrio en la homeostasis del magnesio, o bien por la reducción de transportadores que se expresan en su membrana (13).



Nuestro UNIVERSO

TDR-X60
mindray



evidence
INVESTIGATOR
RANDEX



VirClia
vircell
MICROBIOLOGISTS



Alegria
ORGENEC



ba bioars

Idylla
BIOCARTIS



Theia-i
Magnis



SARA
DIA. PRO



Omlipo
GOLSITE



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



Aunado a estos mecanismos de eliminación y acumulación del CDDP en el riñón, este antineoplásico forma conjugados de glutatión en la circulación mediados por la GST (*glutathione-S-transferase*), dando pie a la formación de una potente toxina. Una vez dentro de la célula del túbulo proximal, los conjugados de cisteína se metabolizan adicionalmente por acción de la cisteína-S-conjugado betaliasa a tioles altamente reactivos(1).

Con todo lo anterior, se puede inferir que los túbulos contorneados proximales son el sitio principal de daño por CDDP, debido a los altos niveles de expresión de enzimas implicadas en su metabolismo (1) y por la expresión de factores de transcripción que regulan el metabolismo energético del riñón(14), de tal manera que existe una afectación morfológica más severa a nivel del túbulo contorneado proximal que en el asa de Henle.

Mecanismos de nefrotoxicidad del cisplatino

La fisiopatología de la IRA inducida por CDDP es compleja, ya que, como se ha mencionado con anterioridad, están involucrados diversos mecanismos como el daño nuclear y mitocondrial, la activación de vías de señalización de apoptosis, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) y la estimulación de la inflamación(7,15).

El CDDP está formado por un ion de platino unido a 2 iones cloruro y 2 moléculas de amonio. La citotoxicidad del CDDP está relacionada con los metabolitos acuosos reactivos, los cuales se forman dependiendo de la concentración de iones cloruro. La concentración intracelular de cloro es de 20 mM, la cual es menor que la concentración sanguínea (100 mM), por lo que el CDDP

permanece sin alteraciones en el torrente sanguíneo, pero se hidroliza en el ambiente intracelular, reemplazando los iones cloro por moléculas de agua generando un electrófilo cargado positivamente.

Por lo tanto, el CDDP en su forma acuosa produce $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$ y $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+8}$. El átomo de platino forma enlaces covalentes con las posiciones N7 de las bases de purina para conformar enlaces cruzados intracatenarios, principalmente 1,2 o 1,3, y un número menor de enlaces cruzados intercatenarios, deteniendo la replicación y transcripción, el ciclo celular y, eventualmente, generando apoptosis en células con un índice de proliferación elevado, por lo cual las células con un índice bajo de proliferación están relativamente protegidas de este daño sin embargo, las células del túbulo proximal son una excepción, dañándose por el CDDP(8,16,17).

La apoptosis inducida por el daño al DNA es mediada por el gen supresor de tumores p53. En humanos adultos, las células de los túbulos proximales no se dividen, por lo que la formación de aductos con el DNA no juega un papel relevante en la nefrotoxicidad del CDDP. Sin embargo, se ha planteado que el DNA mitocondrial, u otros objetivos mitocondriales, son quizás más importantes que el daño al DNA nuclear en la muerte celular inducida por CDDP(8). Para generar estos efectos, el CDDP se hidroliza produciendo un metabolito cargado positivamente que se acumula preferentemente dentro de las mitocondrias cargadas negativamente. Por lo tanto, la sensibilidad de las células al CDDP parece estar en correlación con la densidad mitocondrial y el potencial de la membrana mitocondrial. Esta observación puede explicar la particular sensibilidad del túbulo proximal renal a la toxicidad del CDDP, ya que este segmento presenta una de las más altas densidades de mitocondrias en el

rinón¹.

Por otro lado, el daño oxidativo y los eventos inflamatorios inducidos por el CDDP también pueden explicar los efectos nefrotóxicos en otros componentes celulares. Varios estudios indican que la nefrotoxicidad del CDDP está asociada con la generación de ROS (8), disminuyendo los mecanismos antioxidantes(5). Esta generación de ROS amplifica la muerte celular mediada por el ligando de Fas (FasL)/Fas. Esta vía de apoptosis es considerada una de las vías involucradas en el daño renal, donde el receptor de Fas y su ligando traduce señales apoptóticas mediante la activación de los efectores caspasa 3 y 8. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el CDDP no aumenta los niveles de FasL soluble en sangre, solo en el tejido renal y la liberación de FasL de membrana, mecanismos aún desconocidos. Sin

embargo, las ROS aumentan la actividad de las metaloproteinasas, las cuales podrían contribuir al rompimiento de FasL de membrana formando FasL soluble(18,19).

Adicionalmente, la administración de CDDP incrementa los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), óxido nítrico, moléculas de adhesión y células T CD4⁺, induciendo un incremento de hasta 6 veces más de citocinas inflamatorias como interleucina 1-b, interleucina 18 e interleucina 6, generando inflamación y, por lo tanto, el daño renal (5)

Finalmente, otro de los mecanismos que pueden contribuir a la nefrotoxicidad provocada por CDDP es la inhibición en la síntesis de compuestos energéticos mitocondriales. Los ácidos grasos son la principal fuente de energía



**Medix
Biochemica**

**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



etc
internacional

para el túbulo proximal y el sitio primario de la lesión renal inducida por CDDP. Se sabe que el CDDP es capaz de inhibir la oxidación de ácidos grasos en el riñón de ratón y en células del túbulo proximal en cultivo mediante una reducción en la expresión de genes implicados en la utilización de ácidos grasos celulares mediada por PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor*) (14).

El papel de PPAR- (*peroxisome proliferator-activated receptor*) en la nefrotoxicidad del cisplatino

Los PPARs son receptores de hormonas nucleares, es decir, proteínas intracelulares dependientes de ligandos que estimulan la transcripción de genes específicos uniéndose a secuencias de DNA específicas. Cuando se activan por la unión a un ligando, sus factores de transcripción afectan el desarrollo y el metabolismo. Existen 3 subtipos de PPAR, productos de los distintos genes, comúnmente designados como PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- β/δ , o simplemente δ (20).

De forma particular, PPAR- α está implicado en la regulación del metabolismo renal y en el mantenimiento del equilibrio entre la producción y el gasto de energía, dado su alto nivel de expresión en los túbulos proximales renales (20). PPAR- α se une como heterodímero con RXR- α (*retinoid X receptor*) a una secuencia de DNA específica, denominada PPRE (*PPAR response element*), situado río arriba de genes diana que están implicados principalmente en la oxidación de ácidos grasos (21)

Los PPRE consisten en una secuencia consenso de hexanucleótidos AGGTCA espaciados por un único nucleótido. Los ligandos agonistas para PPAR pueden promover la asociación física del heterodímero PPAR-RXR con el DNA, sin embargo, la unión de PPAR con el DNA se puede producir en estado basal (22).

En contraste con otros pares de receptores nucleares RXR, los heterodímeros de PPAR-RXR son «permisivos», lo que significa que pueden ser activados por un ligando selectivo de RXR o un ligando de PPAR. La unión del ligando conduce a la disociación de las proteínas correpressoras y a la asociación de proteínas coactivadoras, que pueden reclutar o tener una histona desacetilasa intrínseca y actividad de histona acetiltransferasa, respectivamente, necesarias para el ensamblaje del complejo de iniciación de la transcripción (22)

Por lo tanto, PPAR- α forma un heterodímero con RXR. En ausencia de ligandos, el dímero puede reclutar un correpressor, inhibiendo la transcripción mediada por PPAR- α de genes diana; sin embargo, la presencia de un agonista o un activador, tal como la prostaciclina (PGI₂), desencadena el reclutamiento de un complejo coactivador que induce la actividad transcripcional de PPAR- α sobre sus genes diana. Esto conduce a un aumento en el catabolismo de ácidos grasos y la producción de adenosin trifosfato (ATP), y también contribuye a disminuir los niveles de productos de peroxidación de ácidos grasos citotóxicos y, por consiguiente, promueve la viabilidad celular e inhibe la muerte celular del epitelio renal (20).

Genes diana de PPAR- (*peroxisome proliferator-activated receptor*)

Entre estos genes se encuentra el que codifica para MCAD (*medium chain acyl dehydrogenase*), un homotetrámero que cataliza el paso inicial de la vía de la β -oxidación de ácidos grasos mitocondriales de 4 a 12 carbonos. Este paso consiste en la deshidratación del acil-CoA en las posiciones C2 y C3. Como resultado, se obtiene un derivado insaturado deltaenol-CoA con un doble enlace en posición trans. Los 2 átomos de hidrógeno son transferidos por la MCAD, que





BIENVENIDOS AL FUTURO DE LAS PROTEINAS ESPECIALES



OPTIMISED PROTEIN SYSTEM



Cadenas Livianas Libres en suero, orina y LCR
Cadenas Pesadas
Inmunoglobulinas en suero y LCR
Subclases de Inmunoglobulina G y A
ASTO, PCR, Factor Reumatoideo
Complementos: C1 inhibidor, CH50, C2, C3c, C4

Proteínas Especiales
Transferrina, Beta-2 microglobulina en suero y orina
Alfa-2 macroglobulina, Alfa-1 glicoprotina ácida, Albúmina
Cistancia C, Transferrina, Apo A1, Apo B, Microalbúmina,
Prealbúmina, Lipoproteína (a), Alfa-1 antitripsina
Ceruloplasmina, Haptoglobina

ONYVA SRL - Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA
Tel: (5411) 52353970 - ventas@onyva.com.ar - www.onyva.com.ar

ONYVA

induce la expresión de la enzima hemoxygenasa-1 (HO-1) como una respuesta protectora de las células expuestas a una diversa gama de factores tóxicos (25).

La HO-1 es la enzima que cataliza el paso limitante de la velocidad de degradación del grupo hemo; sus productos son monóxido de carbono, hierro y biliverdina. En una reacción posterior, la biliverdina reductasa (EC. 1.3.1.24) produce bilirrubina a partir de biliverdina (27).

Aunque los procesos celulares subyacentes a la inducción de HO-1 son complejos y estrictamente regulados, un denominador común a la mayoría de estos estímulos es un cambio significativo en la redox celular (25). Estudios previos han demostrado que, en la nefropatía tóxica inducida por CDDP en un modelo de estrés

oxidativo agudo que no depende directamente de la administración de proteínas hemo al riñón, la HO-1 eleva sus niveles en los túbulos renales 6 h posteriores a la administración de CDDP²⁸. Así mismo, Shiraishi et al., en el 2000, demostraron que ratones transgénicos deficientes en HO-1 (-/-) desarrollan insuficiencia renal más rápido con una lesión renal significativamente mayor en comparación con ratones de tipo salvaje (+/+) tratados con CDDP²⁵.

p53, un mediador importante en la muerte celular inducida por cisplatino

Como se mencionó anteriormente, uno de los objetivos celulares del CDDP es el DNA nuclear, y es la interacción de este antineoplásico con el material genético lo que hace que sus mecanismos por los cuales induce nefrotoxicidad sean tan

FIBROSIS QUÍSTICA

En proceso de registro en ANMAT.
Elucigene CF-EU2v1.

DETECCIÓN CUALITATIVA IN VITRO DE MUTACIONES DEL GEN HUMANO REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANOSA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA.

- Detecta 50 mutaciones del gen CFTR
- Analiza la secuencia poli-T del intron 9 con una medición exacta de la repetición TG adyacente.
- Distingue entre individuos que son heterocigotas y homocigotas para todas las mutaciones.
- Utiliza la tecnología de amplificación específica de alelos (ARMS) fluorescentes, que detecta mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el ADN.
- Ensayo multiplex que consta de dos reacciones en cadena de la polimerasa (reacción A y reacción B).
- Muestras posibles: ADN extraído de sangre entera (EDTA) o de manchas secas de sangre.

VENTAJAS

- 100% Precisión, Reproducibilidad y Repetibilidad
- Manipulación y configuración sencilla
- Analisis rápido: GeneMarker

(54-11) 4857.5005 @ VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR
WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR    ¡SEGUINOS EN LAS REDES!

 **Biocientífica** 
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología. **Elucigene Diagnostics**

contiene flavín adenín dinucleótido (FAD), a la flavoproteína transferidora de electrones (ETF). Esta a su vez los transfiere a la ubiquinona (coenzima Q), un componente de la cadena respiratoria. De esta forma, la degradación de ácidos grasos continúa en una serie de reacciones de oxidación hasta formar ácidos grasos de 2 carbonos(23).

En un estudio publicado en el 2004 por Li et al, se demostró que el CDDP provoca una reducción significativa de los niveles de mRNA y de la actividad enzimática de la MCAD en riñones de ratones adultos; sin embargo, al utilizar el ligando WY para PPAR- α , disminuyó la IRA inducida por CDDP impidiendo la reducción de los niveles de mRNA y aumentando la actividad enzimática de MCAD, lo que demuestra que la actividad de PPAR- α mediada por ligando contribuye positivamente a la restauración de la función renal y a la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de ácidos grasos(14).

Una de las posibles explicaciones, ante la reducción de los niveles de mRNA de MCAD por la nefrotoxicidad inducida por CDDP, es que este antineoplásico es capaz de inhibir la expresión de PGC-1 (PPAR- γ -coactivator-1) en el túbulo proximal y en la rama ascendente del asa de Henle en el riñón de ratón. PGC-1 es el coactivador de PPAR- α de mayor importancia en el riñón; estudios de hibridación *in situ* han demostrado la expresión de PGC-1 en estos 2 segmentos de la nefrona, los cuales también expresan altos niveles de PPAR- α y enzimas implicadas en la oxidación de ácidos grasos (21). Por lo tanto, la inhibición en la expresión de PGC-1 significaría una reducción de la actividad transcripcional de PAR- α y, a su vez, la disminución en los niveles de mRNA de genes diana como MCAD. Sin embargo, este mecanismo de regulación transcripcional no explica satisfactoriamente los cambios en los niveles de

expresión de otros genes que participan en procesos metabólicos de importancia para el riñón como es la glucólisis. Acerca de esto, Li et al. determinaron que el CDDP es capaz de aumentar la síntesis de mRNA y de la proteína de la PDK4 (*pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4*) en ratones, lo que representa una disminución en la oxidación de hidratos de carbono, y que el uso del ligando WY para PPAR- α reestablece los niveles basales de mRNA de PPAR- α (14). Sorprendentemente, en otros estudios realizados en células musculares de ratones *knockout* para el gen de PPAR- α , el aumento de PGC-1 indujo la activación en la expresión del gen PDK4, demostrando que la expresión de este gen se puede dar también de forma independiente de PPAR(24), de tal manera que no existe un consenso en el mecanismo de regulación de genes implicados en el metabolismo de la glucosa, como PDK4, al menos no en cuanto al papel que PGC-1 y PPAR- α tienen en la transcripción de estos genes.

Hemo oxigenasa-1 como respuesta al daño nefrotóxico del cisplatino

Como se mencionó anteriormente, uno de los agentes causantes de las enfermedades renales, como la IRA, son las ROS. Es bien sabido que el riñón es especialmente vulnerable a los radicales libres, debido a que es uno de los sitios prominentes para los procesos oxidativos (25). El CDDP puede inducir la generación de diversas ROS mediante la inactivación del sistema antioxidante celular, interrupción de la cadena respiratoria mitocondrial, interacción con el citocromo

P450 microsómico, amplificación de la muerte celular mediada por el FasL o el aumento de las metaloproteinasas (18,19,26).

Se ha comprobado en estudios recientes que, en estados elevados de estrés oxidativo, se

complejos e impliquen múltiples moléculas y vías de señalización.

Entre las moléculas de interés, p53 ha ganado atención en los últimos años como un potente inductor de apoptosis en la nefrotoxicidad provocada por CDDP. El gen supresor de tumores p53 induce la detención del ciclo celular o la apoptosis en respuesta al daño al DNA, activación de oncogenes e hipoxia.

Existe una vasta información recogida en múltiples investigaciones, que presentan evidencia acerca de la participación de esta proteína en los mecanismos de muerte celular que se desencadenan por la acción del CDDP. Una de estas investigaciones fue la realizada por Cummings y Schnellmann en el 2002, donde se demostró, por inmunofluorescencia, el aumento en la expresión nuclear de p53 en células del túbulo proximal de conejo 4 h después del tratamiento con CDDP²⁹.

Otro estudio que confirma la participación de p53 en la nefrotoxicidad del CDDP utilizando modelos *in vitro* es el de Jiang et al. en el 2004(30), quienes en cultivos de células tubulares proximales de rata demostraron que p53 se fosforila rápidamente y se regula positivamente después del tratamiento con CDDP, antes del inicio de la apoptosis celular. La activación de p53 no fue inhibida ni por carbobenzoxy-Val-Ala-Asp fluorometilcetona, ni por Bcl-2 (*B cell lymphoma 2*), aunque ambos suprimieron la apoptosis celular inducida por CDDP, indicando que la activación de p53 no era consecuencia de la muerte celular. La pifitrina-a, por otro lado, bloqueó la activación de p53 y, a su vez, atenuó la activación de caspasas y la apoptosis. Los resultados sugirieron que la activación de p53 puede ser una señal temprana para la apoptosis de células tubulares renales

inducida por CDDP. Así mismo, la apoptosis inducida por CDDP fue inhibida en un ratón con una mutación puntual en el sitio de unión al DNA para p53, demostrando que los efectos proapoptóticos de p53 en respuesta al CDDP dependen en gran medida de su actividad transcripcional hacia genes diana.

Tres años después, Wei et al. demostraron por inmunoanálisis un aumento de la proteína p53 en muestras de corteza y médula renal después del tratamiento con CDDP en ratones C57BL/6(31). El aumento de esta proteína se evidenció a partir del día 2 y se intensificó al día 3. Paralelamente a la acumulación de p53, había fosforilación de p53 que fue acompañada por el desarrollo de IRA.

Este análisis por inmunofluorescencia evidenció la acumulación de p53 y su fosforilación principalmente en el núcleo de la célula cortical renal. En este mismo estudio, se demostró también que la nefrotoxicidad inducida por CDDP disminuyó considerablemente en ratones deficientes para el gen p53; comparando con animales de la cepa salvaje, los ratones deficientes en p53 mostraron una mejor función renal, menos daño tisular y menos células apoptóticas.

Especies reactivas de oxígeno y p53 en la inducción de apoptosis mediada por cisplatino

Estudios experimentales demuestran que los radicales libres a partir del estrés oxidativo inducen la nefrotoxicidad de este fármaco; estos radicales libres afectan la reabsorción de agua, sodio y glucosa en el túbulo proximal. Un estudio que nos permite ampliar esta vía apoptótica es el de Ju et al. en el 2014, donde demuestran en células mesangiales de rata que el tratamiento con CDDP deriva en la activación de p53, así como en un incremento de los niveles de ROS intracelulares. Sorprendentemente, 2 antioxidantes bien

conocidos (N-acetilcisteína y dimetil-tiourea) redujeron significativamente la apoptosis inducida por CDDP, lo que sugiere que la producción de ROS, junto con la activación de p53, están implicadas en la inducción de apoptosis por CDDP³².

Teniendo en cuenta que tanto las ROS como p53 participan en la inducción de apoptosis mediada por CDDP, podemos inferir interacciones entre ambas. Típicamente se ha establecido durante mucho tiempo que las ROS actúan como mediadoras de la apoptosis inducida por p53, sin embargo, evidencia reciente ha revelado que las ROS también pueden actuar como una señal río arriba que desencadena la activación de p53. Esto sugiere que existe una retroalimentación positiva entre p53 y las ROS, aunado a que los efectos tóxicos del CDDP derivan en una inactivación del glutatión y antioxidantes relacionados (32), generando que se modifique el estado redox celular no solo por estos mecanismos, sino también por su interacción con proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial como p450, que se refirió anteriormente (26).

Adicionalmente, es de gran importancia mencionar las moléculas por las cuales p53 puede desencadenar sus efectos apoptóticos y, particularmente, los estudios que han demostrado dichos efectos en la nefrotoxicidad provocada por CDDP.

Regulación transcripcional de p53 en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino

Es bien sabido que existen diversos genes que contienen pro-motores con sitios de unión a p53; estos genes pueden sufrir una activación transcripcional, o en caso contrario, ser reprimidos. En estos genes, se encuentran algunos con actividad apoptótica a través de diversas vías de señalización, y se ha demostrado que varios de estos son regulados por p53 durante la nefrotoxicidad inducida por CDDP.

PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis)

Las proteínas de la familia Bcl-2 son reguladoras clave de la apoptosis, las cuales están evolutivamente conservadas. PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) es uno de los miembros de esta familia de proteínas, que pertenece a su vez a una subfamilia de proteínas proapoptóticas que tienen dominio BH3 only, que corresponde a una α -hélice anfipática que se une directamente a las proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas. Hasta ahora, la actividad de PUMA parece estar controlada exclusivamente por transcripción, mientras que otras proteínas BH3 solo se activan a menudo a través de múltiples mecanismos, incluyendo modificaciones postraduccionales. En respuesta a estrés genotóxico, como daño al DNA, PUMA es

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología
- Química Clínica
- Marcadores Tumorales
- Marcadores Virales
- Hematología
- Inmunología
- Drogas Anticonvulsiantes
- 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



transactivado por p53. Junto con otra proteína BH3 *only*, Noxa, que en la mayoría de los casos tiene una función menor, PUMA representa prácticamente toda la actividad proapoptótica de p53(33).

Esta transactivación ocurre a las pocas horas de haber ocurrido un daño del DNA, e inicia con el reclutamiento de p53 por los 2 elementos de respuesta a p53 en el promotor PUMA. Los estudios de orientación génica han indicado que tanto p53 como los sitios de unión a p53 en el promotor PUMA son indispensables para la inducción de PUMA por daño al DNA. La unión de p53 al promotor PUMA facilita las modificaciones de las histonas centrales, tales como la acetilación de las histonas H3 y H4, lo que conduce a la apertura de la estructura de la cromatina y la activación de la transcripción(33).

Al igual que otras proteínas BH3, PUMA sirve como una molécula de señalización que transduce señales de muerte a las mitocondrias donde actúa a través de múltiples miembros de la familia Bcl-2 para inducir disfunción mitocondrial y activación de caspasas. PUMA actúa principalmente para activar indirectamente a Bax y/o Bak mediante la inhibición de proteínas miembros de la familia Bcl-2 antiapoptóticas, incluyendo a Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, Bcl-w y A1. También se ha sugerido que PUMA puede desencadenar la apoptosis mediante la activación directa de Bax, o a través del p53 citoplásmico en algunas células³³.

En cuanto a la nefrotoxicidad inducida por CDDP, se ha demostrado que PUMA-a, pero no otras isoformas, es notablemente inducido por CDDP tanto en modelos *in vitro* de células tubulares proximales cultivadas como *in vivo* en riñones de ratón. Esta inducción fue dependiente de p53, debido a que cuando se usaba el inhibidor farmacológico de p53, pifitrina-a, no se dio la expresión de PUMA-a y lo mismo ocurrió en

ratones *knockout* para p53. Así mismo, se demostró que PUMA-a se acumuló en las mitocondrias después de su inducción, donde interactuó con Bcl-xL para liberar moléculas proapoptóticas como Bax. Como consecuencia, Bax se activó para permeabilizar la membrana mitocondrial y liberar el citocromo C, dando lugar a la activación de caspasas y permitir la apoptosis. De este modo, tanto a partir de experimentos *in vitro* como *in vivo*, estos resultados han sugerido la implicación de PUMA-a en la apoptosis de células renales mediada por p53 durante la nefrotoxicidad del CDDP³⁴.

PIDD (p53-induced protein with a death domain)

La función de PIDD (*p53-induced protein with a death domain*) está sumamente controlada por diversos mecanismos diferentes, permitiendo que se genere una variedad de diferentes fragmentos con funciones específicas. Los niveles de expresión de PIDD se regulan a nivel transcripcional y mediante *splicing* alternativo, mientras que su función se regula adicionalmente mediante escisión autoproteolítica, así como a través de interacciones intra- e intermoleculares con proteínas. La expresión de PIDD puede ser inducida por p53 o por inhibición del inhibidor de la proteína de apoptosis BRUCE. Sin embargo, aún a nivel basal, no se pudo encontrar correlación entre el estado de p53 de una célula y los niveles de expresión de PIDD, mostrando que al menos la expresión basal de PIDD es independiente de p53(35).

A nivel postraducciona, se generan diferentes fragmentos activos de PIDD con funciones específicas: PIDD-C es el fragmento que participa en las funciones de supervivencia y reparación (activación de TLS y NF-kB), mientras que PIDD-CC se une a RAIDD (*RIP-associated Ich-1/Ced-3-homologue protein with a death domain*) e



Siempre listos, en cualquier momento, en cualquier lugar.
Ideales para laboratorios, quirófanos, UTI y perfusionistas



Procesamiento simplificado

Pantalla sensible al tacto y software intuitivo que facilitan el uso.

Mantenimiento reducido y excelente bioseguridad

Utilizan cassettes descartables para la medición de la muestra, que luego bloquean de forma segura en su interior los residuos. No requiere sistema de fluidos, eliminando el mantenimiento de las tubuladuras y los costos derivados por mantener el equipo standby. Aspiran automáticamente la muestra, evitando errores en el llenado de los cassettes.

Utiliza la tecnología de fluorescencia y reflectancia óptica sin electrodos.

El analizador OPTI® CCA-TS2 tiene una variedad de configuraciones de cassettes, con packaging individual en cajas de 25 unidades.



OPTI® CCA-TS, CCA-TS2

Procesan muestras de sangre entera, plasma y suero.

Amplio perfil de parámetros medidos:

pH, pCO₂, pO₂, tHb, SO₂, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, CL⁻, GLU, BUM, LAC

BG ANALIZADORES S.A.

Casa Central:

Aráoz 86 | C1414DPB | C.A.B.A. | Tel.: +54 11 4856 2024 / 5734 / 2876 | Fax: +54 11 4856 5652
ventasasist@bganalizadores.com.ar

Sucursal Neuquén:

Santa Cruz 1529 | Neuquén | CP 8300 | Tel.: +54 299 447 1385 | bganqn@bganalizadores.com.ar

Oficina Comercial Bahía Blanca

Cel.: +54 9 291 572 7011 | bgabb@bganalizadores.com.ar



BG Analizadores
SOLUCIONES PERSONALIZADAS
www.bganalizadores.com.ar

inicia la activación de caspasa 2, quedando así activado y formando un complejo de aproximadamente 700 kDa, denominado el PIDDosoma (35).

Un estudio en cultivos de células tubulares proximales demostró que PIDD es capaz de mediar la apoptosis inducida por CDDP (36). En estas células, la inducción de PIDD fue llevada a cabo por CDDP, y atenuada por pifitrina-a y RNA pequeño interferente de p53, lo que sugiere un mecanismo dependiente de p53. Después de la inducción de PIDD, se dio la activación de la caspasa 2, lo que condujo a la liberación mitocondrial de AIF (*apoptosis inducing factor*), dando como resultado condensación de la cromatina, degradación del DNA nuclear y apoptosis de las células tubulares.

Caspasas

Son una familia de cisteína proteasas que se encuentran como moléculas precursoras inactivas (procaspasas), que al recibir una señal apoptogénica (como TNF- α) sufren un rompimiento proteolítico y dan lugar a 2 subunidades que constituyen la enzima activa (caspasas). Las procaspasas constan de un prodominio N-terminal y 2 subunidades, una grande p20 y otra pequeña p10. A la fecha, las caspasas más estudiadas son la 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10. Tomando en cuenta la estructura primaria determinada por resonancia magnética nuclear y cristalografía de rayos X, se pueden agrupar en 2 clases: pertenecen a la clase I las procaspasas que tienen un prodominio N-terminal grande, como las procaspasas 1, 2, 8, 9 y 10. En las procaspasas de clase II el prodominio N-terminal es pequeño o carecen de él; pertenecen a esta clase las procaspasas 3, 6 y 7(37).

Los prodominios de las procaspasas de clase I contienen dominios de interacción proteína-

proteína que propician la formación de complejos homodiméricos. Estos complejos están compuestos por tetrámeros de 2 subunidades grandes y 2 pequeñas que favorecen su rompimiento autoproteolítico en sitios específicos de residuos de ácido aspártico (D). Todas estas moléculas constan de 6 α -hélices anfipáticas y antiparalelas las cuales se encuentran altamente empaquetadas formando un centro hidrofóbico, originando interacciones hidrofóbicas entre los DEDs (*death effector domains*) e interacciones electrostáticas entre los CARDs (*caspase recruitment domains*). La autoactivación de las caspasas de clase I las dirige al citoplasma para activar a las procaspasas de clase II, que no tienen la capacidad de autoproteolizarse y, durante su activación, forman complejos heterodiméricos que favorecen su rompimiento proteolítico. En estas condiciones, las caspasas activas inician los mecanismos apoptóticos hidrolizando a las diversas proteínas del citoesqueleto, nucleares, proteínas que intervienen en la división celular, en el control del ciclo celular, reparación, replicación y transcripción del DNA(37).

Existen 2 cascadas principales para la ejecución de la apoptosis. La primera de ellas se lleva a cabo en la membrana celular, y depende de la acción de los denominados factores de muerte que actúan a través de receptores, desencadenando la formación de un DISC (*death-inducing signaling complex*). Este DISC genera una señal que recluta caspasas iniciadoras en la membrana de la célula. Una variación de esta cascada es la privación de los factores de crecimiento, que también genera señales a partir de la membrana hacia la mitocondria. La segunda cascada involucra a la mitocondria, organelo clave para la integración de señales intra- y extracelulares para la apoptosis (37). Esta vía de activación tiene lugar con la dimerización de Bax y/o Bak, lo que permite la salida de moléculas proapoptóticas tales como

SMAC/DIABLO (*second mitochondria-derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis-binding protein with low pI*) o de Cyto C (*mitochondrial cytochrome c*), que a través de su interacción con Apaf 1 (*apoptotic protease activating factor 1*), desplaza a CARD situándose en medio de los 2 dominios WD40 de Apaf 1, activándolo y dando inicio a la formación del apoptosoma constituido por 7 moléculas de Apaf 1 activado. Esto, a su vez, facilita la activación de la procaspasa 9, que activa a la procaspasa 3.

En cuanto a la regulación transcripcional de las caspasas por p53, se ha descubierto que las caspasas 1, 6, 7 y 10 cuentan con elementos de unión específicos a p53 en sus regiones promotoras, y pueden ser activadas por p53 de una forma dependiente de la transcripción (33).

Por otro lado, Yang et al., en el 2007, propusieron la transactivación dependiente de p53 de las caspasas 6 y 7 en la nefrotoxicidad por CDDP, demostrando que por la unión específica a secuencias en el DNA se producía la sobreexpresión de p53 inducida por CDDP, y esto, a su vez, aumentaba los niveles de expresión de las caspasas 6 y 7, así como sus actividades en células tubulares renales y de la corteza renal, mientras que la inhibición de p53 con el uso de pifitrina-a bloqueaba la activación de ambas caspasas en las células tubulares, anulando la apoptosis inducida por CDDP, el daño en el tejido y la disfunción renal (38).

La activación de las distintas caspasas ejecutoras de apoptosis, como las caspasas 3, 6 y 7, pueden escindir posteriormente distintos objetivos celulares como proteínas, tales como PARP (*poly(ADP-ribose) polymerase*), la cual está implicada en la reparación del DNA; laminina A y fodrina, que son componentes esenciales del esqueleto nuclear y el esqueleto citosólico,

respectivamente; CAD (*caspase-activated deoxyribo-nuclease*), la cual es un tipo de endonucleasa constitutiva dependiente de magnesio que puede ser activada por las caspasas, jugando un papel importante en la degradación del DNA en la apoptosis de los mamíferos. En las células normales, CAD reside en el núcleo formando un complejo con su inhibidor específico, ICAD; y finalmente, GAS-2 (*growth arrest specific protein 2*), que se escinde durante la apoptosis y la forma escindida induce reordenaciones dramáticas del citoesqueleto de actina (39).

p21

p21Waf1/Cip1/Sdi1 es el primer inhibidor identificado de los complejos ciclina/CDK, los cuales regulan las transiciones entre las diferentes fases del ciclo celular; pertenece a la familia Cip/Kip. Además de regular el ciclo celular, las proteínas Cip/Kip juegan un papel importante en la apoptosis, regulación transcripcional, migración celular y dinámica del citoesqueleto. Una compleja red de fosforilación modula las funciones de las proteínas Cip/Kip alterando su localización subcelular, interacciones proteína-proteína y estabilidad (40).

La progresión del ciclo de división celular está regulada por las actividades coordinadas de los complejos ciclina/CDK. Una forma de regulación de estos complejos ciclina-CDK es mediante su unión a inhibidores de CDK (CKI). En los metazoarios, se han definido 2 familias de genes CKI; la familia de genes INK4, donde se encuentran p16INK4a, p15INK4b, p18INK4c y p19INK4d, los cuales se unen a CDK4 y CDK6 e inhiben sus actividades de quinasa al interferir con su asociación con ciclinas de tipo D. Por el contrario, los CKI de la familia Cip/Kip se unen a las subunidades ciclina y CDK, y pueden modular las actividades de los complejos de las ciclinas D, E, A y

B con CDK. Los miembros de la familia Cip/Kip son p21Cip1/Waf1/Sdi1 (p21 codificados por *cdkn1a*), p27Kip1 (p27, *cdkn1b*) y p57Kip2 (p57, *cdkn1c*), los cuales comparten un dominio N-terminal conservado, que media la unión a ciclinas y CDK (40).

Por otro lado, es bien sabido que p21 es un objetivo transcripcional importante de p53 fosforilado, y se encarga de la detención del ciclo celular inducida por daño al DNA en G1 principalmente. Además, inhibe al complejo de la ciclina D con CDK4 y CDK6, por lo que pRb (*retinoblastoma protein*) no puede ser fosforilada, quedándose unida al factor de transcripción E2F, el cual queda bloqueado de esta forma (23). Sin embargo, interesantemente, el rol de p21 no se limita a la progresión del ciclo celular, encontrándose implicado en los mecanismos de apoptosis provocados por la nefrotoxicidad del CDDP.

Megyesi et al., en 1996, reportaron que el mRNA de p21 es rápidamente sintetizado hasta altos niveles en riñón de ratones, después de provocar IRA con CDDP (41). Esto se realizó con ratones *knockout* para p53, demostrando que la activación del gen p21 era a través de una vía independiente de p53. Así mismo, en 1998, Megyesi et al. realizaron otro estudio en ratones homocigóticos para una delección en el gen p21. Después de la administración de CDDP, en comparación con la cepa salvaje, encontraron que los ratones *knockout* p21 mostraron un inicio más rápido de los signos fisiológicos de IRA, desarrollando un daño morfológico más grave y con una mayor mortalidad (42).

Duración en la inducción del proceso apoptótico

Como se mencionó previamente, Wei et al.

demonstraron mediante inmunodetección la expresión significativa de p53 hasta el día 3 después del tratamiento con CDDP en ratones C57BL/6³¹. Asimismo, otros estudios han reportado que la expresión de las caspasas 3 y 6 en células apoptóticas en cultivo se mantiene hasta 7 días después de la inducción de la apoptosis que, si bien esta no fue inducida con CDDP, se demuestra una tendencia del proceso apoptótico a extenderse más allá de una semana⁴³.

Con relación a esto, vale la pena destacar el trabajo de Eads et al. en el 2016, donde se evaluó la farmacocinética del CDDP en pacientes con cáncer esofágico y daño renal, reportando que este antineoplásico en su forma activa puede ser detectado en plasma hasta 20 días después de su administración y, si bien esta población de estudio tiene una tasa de filtración glomerular disminuida, al comparar los valores de aclaramiento plasmático de platino ultrafiltrable (platino que no está unido a ninguna macromolécula) de estos pacientes con pacientes sanos, se puede apreciar que no varían significativamente⁴⁴.

El hecho de encontrar evidencia que sustenta que el proceso apoptótico puede mantenerse varios días después de los eventos que dan inicio a este tipo de muerte celular, y que la tasa de aclaramiento plasmático de este antineoplásico es tal que permite que circule varios días por el organismo, explica que se sigan observando datos sugestivos de apoptosis a nivel tubular renal días o semanas después del ingreso de CDDP en el organismo. Al respecto, Liu y Chertow, en el 2010, reportaron que el cisplatino y el carboplatino, al igual que los amino-glucósidos, se acumulan en las células del túbulo proximal provocando IRA después de 7-10 días de exposición (13).

Si bien se sabe que el CDDP se mantiene hasta por 3 semanas en el torrente sanguíneo, y la





MONTEBIO

NUEVO LANZAMIENTO



Coagulómetro qLabs ElectroMeter Plus



El portátil qLabs ElectroMeter Plus con tiras desechables es un sistema de prueba rápida para controlar la coagulación de la sangre. Permite acoplarse con la eStation qLabs para facilitar la carga de datos y la impresión de códigos de barras. La avanzada tecnología de biosensores de la plataforma qLabs permite realizar pruebas de sangre rápidas, para que los profesionales de la salud y pacientes puedan acceder en tiempo real a resultados de calidad de laboratorio en cuestión de minutos.

Pruebas disponibles para el qLabs ElectroMeter Plus: PT / INR - APTT - Combo PT / APTT

Portátil y fácil de usar, la plataforma qLabs ofrece:

Tiras descartables de bajo costo

Equipo de mano ligero y compacto

Alta precisión con calidad de laboratorio: 5% CV

Correlación de 98% con Sysmex CA-500 para TP/INR

Sangre por punción dactilar: menos de 10 µl

Prueba rápida: 2-7 minutos

Comunicaciones inalámbricas para facilitar la carga de datos

Oficina y Depósito: Vera 575 (Capital Federal)
Tel/FAX: (+54 11) 4858-0636 (Rotativas)
info@montebio.com.ar | www.montebio.com.ar

expresión de moléculas relacionadas con el proceso apoptótico tiene una vida media de poco más de una semana, no se ha realizado ningún estudio que correlacione directamente los niveles de CDDP con moléculas implicadas en procesos de muerte celular.

Estrategias renoprotectoras contra los efectos del cisplatino

Como ha sido expuesto en este artículo, existe copiosa información bibliográfica que demuestra los distintos efectos del CDDP en el riñón a nivel molecular, la cual es el fundamento para la búsqueda de nuevos posibles tratamientos, e incluso, estrategias renoprotectoras que disminuyan los efectos secundarios de los antineoplásicos en pacientes oncológicos.

Entre los genes analizados en este artículo se encuentra el factor de transcripción PPAR, acerca del cual muchos estudios han demostrado que la disminución en los niveles de expresión y actividad transcripcional de PPAR- α está relacionada con el desarrollo de IRA causada por CDDP, y que los ligandos de PPAR- α , como WY14643, reestablecen la estructura y función normales del riñón¹⁴. En otros estudios se demostró que la PGI₂ puede actuar como un inductor de PPAR- α , potenciando la translocación de PPAR- α en el núcleo y la unión al factor de transcripción inflamatorio NF κ B, inhibiendo así la apoptosis inducida por TNF- α en células epiteliales renales (45). Incluso existe evidencia a nivel clínico, y en experimentos con roedores, que sugiere efectos benéficos por la activación de PPAR- α en nefropatía diabética (46).

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, la expresión de HO-1 está relacionada con el aumento de ROS provocado por el estrés oxidativo inducido por CDDP. Estudios *in vitro* en células de

túbulos proximales renales de humanos demuestran que la hemina, un inductor de HO-1, atenuó significativamente la apoptosis y necrosis inducida por CDDP, mientras que la inhibición de la actividad de la enzima HO-1 revirtió el efecto citoprotector (259). Con este dato, se pueden disonar posibles estrategias para la expresión génica dirigida a HO-1, así como el desarrollo de nuevos inductores fisiológicamente relevantes del gen HO-1 endógeno como una modalidad terapéutica y preventiva en entornos de alto riesgo de IRA.

Así mismo, dados los efectos de p53 sobre muchos genes que desencadenan los eventos apoptóticos en las células, se han diseñado distintos inhibidores farmacológicos para p53, tales como pitfirina- α , que ha demostrado ser un potente inhibidor de esta proteína (30,33,36,38), o el α -2-(2-imino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-3-il)-1-p-toliletano (PFT) (29). Y aunque si bien la inhibición de p53 ha dado resultados benéficos en modelos de insuficiencia renal, también existen inhibidores de otros genes como PUMA, tales como la proteína ABT-737, que contiene un sitio de unión al dominio BH3 de las proteínas proapoptóticas de la familia Bcl-2, con lo que logra unirse a ellas en sus surcos hidrofóbicos de superficie, neutralizándolas (47). Y dado que PUMA representa prácticamente toda la actividad proapoptótica de p53, es preferible usar inhibidores contra esta proteína, ya que algunos inhibidores para p53 suelen presentar toxicidades adversas (33). Sin embargo, se están desarrollando oligodesoxinucleótidos antisentido, los cuales contienen elementos *enhancers* que, al penetrar a las células, se unen al DNA en sitios específicos de unión a proteínas y de esa forma interfieren con la transcripción genética *in vitro* e *in vivo*, lo cual representa una poderosa herramienta de manipulación génica, que puede ser dirigida a los diferentes órganos para silenciar genes específicos (E2F, p53, p21, entre otros) y evitar los efectos

secundarios de la quimioterapia o prevenir la progresión de enfermedades como la insuficiencia renal.

Finalmente, también es recomendable seguir investigando los efectos nefrotóxicos por CDDP en el asa de Henle, una vez que se ha descrito que sus funciones pueden afectarse por el desequilibrio en la homeostasis del magnesio, o bien por la reducción de transportadores que se expresan en su membrana. Así mismo, se requiere profundizar en la investigación sobre cómo el FasL soluble puede contribuir en el proceso inflamatorio local, ya sea proapoptótico o antiapoptótico.

>>> CONCLUSIÓN

El CDDP es un antineoplásico que actúa en distintos niveles moleculares, siendo capaz de activar tanto vías apoptóticas como detener procesos metabólicos importantes para el desarrollo celular. El mecanismo de acción más importante radica en su interacción con el DNA, formando aductos que alteran la transcripción de genes que participan en diversos procesos celulares.

Una propuesta para intentar disminuir los efectos secundarios de los compuestos derivados del platino consiste en contemplar la adición de una molécula al átomo de platino, que permita al antineoplásico interferir de forma específica con una vía de señalización al unirse a una proteína en especial, y que sus efectos ya no radiquen solamente en la formación de aductos en el DNA.

Existe aún mucho por investigar, y los mecanismos moleculares exactos por los cuales las enfermedades deterioran el organismo siguen siendo un enigma, por lo que conocer el papel de ciertas moléculas clave en las vías de señalización más importantes representa el reto a seguir en el desarrollo de tratamientos cada vez más

específicos y efectivos.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar. ■

>>> REFERENCIAS

1. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2:2490–518.
2. Jiang M, Dong Z. Regulation and pathological role of p53 in cisplatin nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327:300–7.
3. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:193–207.
4. Hanada K, Ninomiya K, Ogata H. Pharmacokinetics and toxicodynamics of cisplatin and its metabolites in rats: relationship between renal handling and nephrotoxicity of cisplatin. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52:1345–53.
5. Mashhadi MA, Arab MR, Azizi F, Shahraki MR. Histological study of toxic effects of cisplatin single dose injection on rat kidney. *Gene Cell Tissue*. 2014;1:e21536.
6. Fukushima K, Okada A, Sasaki K, Kishimoto S, Fukushima S, Hamori M, et al. Population pharmacokinetic-toxicodynamic modeling and simulation of cisplatin-induced acute renal injury in rats: effect of dosing rate on nephrotoxicity. *J Pharm Sci*. 2016;105:324–32.
7. Okada A, Fukushima K, Fujita M, Nakanishi M, Hamori M, Nishimura A, et al. Alterations in cisplatin pharmacokinetics and its acute/sub-chronic kidney injury over multiple cycles of cisplatin treatment in rats. *Biol Pharm Bull*. 2017;40:1948–55.
8. Dos Santos NA, Carvalho-Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol*. 2012;86:1233–50.
9. Ludwig T, Riethmüller C, Gekle M, Schwerdt G, Oberleithner H. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. *Kidney Int*. 2004;66:196–202.
10. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2009;8:450–62.
11. Zhou H, Fujigaki Y, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Tsuji T, et al. Inhibition of p21 modifies the response of cortical proximal tubules to cisplatin in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;291:F225–35.
12. Kishore BK, Krane CM, Di Iulio D, Menon AG, Cacini W. Expression of renal aquaporins 1, 2, and 3 in a rat model of cisplatin-induced polyuria. *Kidney Int*. 2000;58:701–11.
13. Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's nephrology and acid-base disorders*. 2nd ed New York: McGraw-Hill; 2013.
14. Li S, Wu P, Yarlagadda P, Vadjunec NM, Proia AD, Harris RA, et al. PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F572–80.
15. Camano S, Lazaro A, Moreno-Gordaliza E, Torre AM, de Lucas C, Humanes B, et al. Cilastatin attenuates cisplatin-induced proximal tubular cell damage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334:419–29.

16. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:307–20.
17. Lazaro A, Camano S, Humanes B, Tejedor A. Novel strategies in drug-induced acute kidney injury. En: Gallelli L, editor. *Pharmacology.* Rijeka, Croatia: Intech; 2012. p. 381–96
18. Humanes B, Lazaro A, Camano S, Moreno-Gordaliza E, Lazaro JA, Blanco-Codesido M, et al. Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats. *Kidney Int.* 2012;82:652–63.
19. Soni H, Kaminski D, Gangaraju R, Adebisi A. Cisplatin-induced oxidative stress stimulates renal Fas ligand shedding. *Ren Fail.* 2018;40:314–22.
20. Cheng CF, Chen HH, Lin H. Role of PPAR α and its agonist in renal diseases. *PPAR Res.* 2010;2010:345098.
21. Portilla D, Dai G, McClure T, Bates L, Kurten R, Megyesi J, et al. Alterations of PPAR α and its coactivator PGC-1 in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1208–18.
22. Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR α . *Mol Metab.* 2014;3:354–71.
23. Koolman J, Röhm KH. *Bioquímica humana. Texto y atlas.* 4.a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2012.
24. Wende AR, Huss JM, Schaeffer PJ, Giguère V, Kelly DP. PGC-1 α coactivates PDK4 gene expression via the orphan nuclear receptor ERR α : a mechanism for transcriptional control of muscle glucose metabolism. *Mol Cell Biol.* 2005;25:10684–94.
25. Shiraishi F, Curtis LM, Truong L, Poss K, Visner GA, Madsen K, et al. Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278:F726–36.
26. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008;73:994–1007.
27. Orozco-Ibarra M, Pedraza-Chaverri J. Hemo oxigenasa: aspectos básicos y su importancia en el sistema nervioso central. *Arch Neurocién (Mex).* 2010;15:47–55.
28. Agarwal A, Balla J, Alam J, Croatt AJ, Nath KA. Induction of heme oxygenase in toxic renal injury: a protective role in cisplatin nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.* 1995;48:1298–307.
29. Cummings BS, Schnellmann RG. Cisplatin-induced renal cell apoptosis: caspase 3-dependent and -independent pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:8–17.
30. Jiang M, Yi X, Hsu S, Wang CY, Dong Z. Role of p53 in cisplatin-induced tubular cell apoptosis: dependence on p53 transcriptional activity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287:F1140–7.
31. Wei Q, Dong G, Yang T, Megyesi J, Price PM, Dong Z. Activation and involvement of p53 in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F1282–91.
32. Ju SM, Pae HO, Kim WS, Kang DG, Lee HS, Jeon BH. Role of reactive oxygen species in p53 activation during cisplatin-induced apoptosis of rat mesangial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1135–41.
33. Yu J, Zhang L. PUMA, a potent killer with or without p53. *Oncogene.* 2009;27:S71–83.
34. Jiang M, Wei Q, Wang J, Du Q, Yu J, Zhang L, et al. Regulation of PUMA- α by p53 in cisplatin-induced renal cell apoptosis. *Oncogene.* 2006;25:4056–66.
35. Janssens S, Tinel A. The PIDDosome, DNA-damage-induced apoptosis and beyond. *Cell Death Differ.* 2012;19:13–20.
36. Seth R, Yang C, Kaushal V, Shah SV, Kaushal GP. p53-dependent caspase-2 activation in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and its role in renal tubular epithelial cell injury. *J Biol Chem.* 2005;280:31230–9.
37. Elinos-Báez CM, Maldonado V, Meléndez-Zajgla J. Caspasas: moléculas inductoras de apoptosis. *Gac Méd Méx.* 2003;139:493–9.
38. Yang C, Kaushal V, Haun RS, Seth R, Shah SV, Kaushal GP. Transcriptional activation of caspase-6 and -7 genes by cisplatin-induced p53 and its functional significance in cisplatin nephrotoxicity. *Cell Death Differ.* 2007;15:530–44.
39. Fan TJ, Han LH, Cong RS, Liang J. Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2005;37:719–27.
40. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev Cell.* 2008;14:159–69.
41. Megyesi J, Udvarhelyi N, Safirstein RL, Price PM. The p53-independent activation of transcription of p21 WAF1/CIP1/SDI1 after acute renal failure. *Am J Physiol.* 1996;271:F1211–6.
42. Megyesi J, Safirstein RL, Price PM. Induction of p21WAF1/CIP1/SDI1 in kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure. *J Clin Invest.* 1998;101:777–82.
43. Brauchle E, Thude S, Brucker SY, Schenke-Layland K. Cell death stages in single apoptotic and necrotic cells monitored by Raman microspectroscopy. *Sci Rep.* 2014;4:4698.
44. Eads JR, Beumer JH, Negrea L, Holleran JL, Strychor S, Meropol NJ. A pharmacokinetic analysis of cisplatin and 5-fluorouracil in a patient with esophageal cancer on peritoneal dialysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:333–8.
45. Chen HH, Chen TW, Lin H. Prostacyclin-induced peroxisome proliferator-activated receptor- α translocation attenuates NF- κ B and TNF- α activation after renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F1109–18.
46. Park CW, Zhang Y, Zhang X, Wu J, Chen L, Cha DR, et al. PPAR α agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mic. *Kidney Int.* 2006;69:1511–7.
47. Zhang L, Ming L, Yu J. BH3 mimetics to improve cancer therapy; mechanisms and examples. *Drug Resist Updat.* 2007;10:207–17.

Biocientífica finalista de los Premios PYME 2019



Biocientífica S.A. fue seleccionada entre más de 400 empresas de todo el país como finalista de los «Premios PYME 2019». Los premios son una iniciativa de Banco Galicia y el diario Clarín para reconocer y distinguir la labor de las pequeñas y medianas empresas de Argentina. La empresa fue ternada en la categoría «PYME Familiar».

De más de 400 empresas postuladas, Biocientífica fue una de las 9 finalistas de los «Premios PYME 2019». La distinción fue otorgada en la categoría «PYME Familiar», entre un conjunto de más de 90 empresas participantes. La terna fue compartida con las empresas CN GRUPO, distribuidor mayorista de gasoil YPF, actualmente con actividad en lubricantes, fertilizantes, agroquímicos e YPF Gas, y Dalfilm, pyme industrial dedicada a la provisión de películas para la industria de envases plásticos.

La tercera edición de los premios Premios PYME tuvo lugar el martes 27 de agosto de 2019 en el edificio Plaza Galicia, en el barrio de Chacarita. Frente a un público conformado por empresarios, funcionarios y académicos, fueron otorgados premios en distintas categorías: PYME Familiar, PYME Innovadora y Pyme de Alto Impacto Social y/o Ambiental. Los nueve finalistas, tres por categoría, fueron seleccionados por un jurado académico de la Universidad de San Andrés.

Fundada en 1983, Biocientífica S.A. es una compañía de biotecnología que desarrolla, produce y comercializa, tanto en el país como en el exterior, reactivos de diagnóstico in vitro e importa

y comercializa reactivos de diagnóstico in vitro, de investigación biomédica, de mejoramiento agropecuario y equipamiento de laboratorio.

Con más de 35 años de trayectoria y tres generaciones trabajando en la compañía, Biocientífica se consolida como empresa de base tecnológica: en el desarrollo, innovación y colocación de nuevos productos en el mercado; en la exportación a 19 países en América Latina, Europa, Asia y África; en la articulación de proyectos de innovación con universidades nacionales; y en la consolidación de su red de distribución en las principales provincias del país.



Contacto:
director@biocientifica.com.ar
www.biocie

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail: formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

Web: www.fcb.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@fcb.unl.edu.ar

Web: www.fcb.unl.edu.ar

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

E-mail: formacioncontinua@fcb.unl.edu.ar

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

Curso: El rol del Microbiólogo en la optimización en el diagnóstico y tratamiento de infecciones: La teoría llevada al paciente.

Fecha: abril a noviembre 2019

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

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

Curso de Formación Específica y Actualización Profesional: "Endocrinología Básica y Clínica relacionada a las Hormonas Tiroideas y de Crecimiento

Fecha: 4 de Octubre

Organiza: Universidad Nacional de Córdoba

Web: epq.fcq.unc.edu.ar/cartilla.

Modalidad: Presencial

Fitomedicina 2019 – Medicamentos peligrosos para la salud

Fecha: 15 de octubre

Organiza: COFyBCF

Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar

Tel: 4862-0436

Modalidad: Presencial

Farmacoterapia de patologías Hematológicas y Hemostática

Fecha: octubre 2019

Modalidad: online

Organiza: Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal

Info: cofa.org.ar

Virtual Lab 2019 | 3er Congreso virtual de Bioquímica Clínica

Fecha: 11 al 23 de noviembre

Modalidad: online

Info: www.virtualab.org.ar

Tel: +54 11 43 735659

Farmacoterapia de los trastornos neurodegenerativos

Fecha: noviembre

Organiza: COFyBCF

Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar

Modalidad: Online
Tel: 48620436

>>> PRESENCIALES NACIONALES

Actualización en Psicofarmacología

Fecha: A confirmar
Modalidad: Presencial
Organiza: FEFARA (Comisión de Actualización Farmacéutica)
Lugar: Hipólito Irigoyen 900, Capital Federal
Tel: 01143429473
Email: fefara@fefara.org.ar

Especialidad en Bacteriología – Tema: Pasteurella Canis

Fecha: 1 de octubre
Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina
Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)
Email: cobico@cobico.com.ar

Farmacoterapia de Trastornos endócrinos: Tiroidez, Paratiroides y Osteoporosis

Fecha: 1 de octubre 2019
Modalidad: presencial
Organiza: COFyBCF (Colegio Oficial de Farmacia y Bioquímica de la Capital Federal)
Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar

Worshop en Gestión de riesgos y sus Aplicaciones Practicas en la logística farmacéutica

Fecha: 1 de octubre 2019
Modalidad: presencial
Organiza: COFyBCF (Colegio Oficial de Farmacia y Bioquímica de la Capital Federal)
Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar

XXI Congreso SAEM

Fecha: octubre
Modalidad: presencial
Lugar: CABA Argentina
Organiza: Sociedad Argentina de Endocrinología
Email: info@rwgroup.com.ar

X Congreso del grupo Rioplatense de

Citometría de Flujo

Fecha: octubre 2019
Modalidad: presencial
Lugar: Mendoza Argentina
Email: grupocitometria@gmail.com

Curso Actualización en psicofarmacología para Farmacéuticos Clínicos

Fecha: octubre 2019
Modalidad: presencial
Lugar: Buenos Aires Argentina
Email: fefars@fefara.org.ar

XXIV Congreso Argentino de Hematología

Fecha: 2 al 5 de octubre
Modalidad: presencial
Lugar: Hotel Intercontinental, Mendoza Argentina
Email: sah@sah.org.ar
Tel: 5411-48552452

Desarrollo de nanobiomateriales y nuevos fármacos de aplicación en microbiología

Fecha: 7 de Octubre
Organiza: Universidad Nacional de Córdoba
Web: epg.fcq.unc.edu.ar/cartilla

Reacciones Adversas a Fármacos y Emergentología.

Inicio: 17 de octubre
Organiza: COFyBCF
Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar

19 th International Congress of Endocrinology

Fecha: octubre
Modalidad: presencial
Lugar: CABA Argentina
Email: ice2020@mci-group.com

Clozapina: farmacovigilancia intensiva

Fecha: 28 de octubre
Modalidad: Presencial
Organiza: COFyBCF
Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar

Laboratorio Casasco: Tabaco y Salud

Fecha: 4 de noviembre

Organiza: COFyBCF
 Email: bioquimicos@cofybcf.org.ar
 Tel: 4862-0436
 Modalidad: Presencial

Actualización en la resistencia a la Antimicrobianos

Fecha: noviembre 2019
 Modalidad: presencial
 Lugar: Córdoba Argentina
 Email: info@aam.org.ar
 Organiza: Asociación Argentina de Microbiología

Especialidad en Inmunología – Tema: Colitis Ulcerosa

Fecha: 7 de noviembre
 Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina
 Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)
 Email: cobico@cobico.com.ar

Inspectores Bromatológicos

Fecha: noviembre
 Organiza: PROCAL
 Lugar: Buenos Aires Argentina
 Email: info@fba.org.ar

21° Rics. Reunión de Investigación en Ciencias de la Salud

Fecha: noviembre
 Modalidad: presencial
 Lugar: Tucumán Argentina
 Email: depinuesfm@gmail.com

>>> INTERNACIONALES

LABCLIN 2019: XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

Fecha: octubre 2019
 Email: labclin2019@pacifico-meeting.com
 Lugar: Sevilla España

15th APFCB CONGRESS 2019

Fecha: 17 a 20 de Noviembre 2019
 Lugar: JECC, Jaipur, India

Tel: +91 9958391185
 Email: apfcb.cogress2019@gmail.com

XII Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica

Fecha: octubre
 Modalidad: presencial
 Lugar: Montevideo Uruguay
 Email: info@rwgroup.com.ar
 Organiza: Asociación Bioquímica Uruguay

XII Jornadas Ibéricas AEFA-OF

Fecha: noviembre 2019
 Modalidad: presencial
 Lugar: Madrid España
 Email: info@rwgroup.com.ar
 Organiza: Asociación Española de Laboratorio

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023
 Lugar: Rome, Italia

24° Congreso Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio

Fecha: 24 al 28 de Mayo 2020
 Lugar: Coex, Seul Corea
 Organiza: IFCC Word Lab
 Tel: +3902 66802323

ALAPAC 2020 – XXV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Patología

Fecha: octubre 2020
 Lugar: Santiago de Chile
 Email: info@rwgroup.com.ar

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

>>> 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

>>> 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

>>> ONYVA SRL

Dr. Adolfo Dickman 990/994
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Tel. (54 11) 5235-3970
 ventas@onyva.com.ar
 www.onyva.com.ar

>>> Siemens Healthineers

Julián Segundo Agüero N° 2830 (1605)
 Munro, Buenos Aires
 Tel: +54 11 5432 6816
 www.healthcare.siemens.com.ar
 siemenshealthineers.ar@siemens.com

>>> Stamboulia Laboratorio

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



VirtuaLAB

3er Congreso Virtual
de Bioquímica Clínica **2019**

Temario Principal

- Espectrometría de masas
- Intervalos de Referencia en Pediatría
- Endocrinología
- Diabetes
- Marcadores en enfermedad cardíaca
- Adicciones
- Microbiología
- Hematología y Hemostasia
- Citogenética y Fertilidad
- Vacunas
- Ética
- Bancos de Células Hematopoyéticas
- Disfunción Vaginal
- Aplicaciones Electrónicas y Gestión de Datos
- Genética Forense

www.virtualab.org.ar
Del 11 al 23 de Noviembre



FUNDACION
BIOQUIMICA
ARGENTINA

>>> 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

Stambouljian 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)

Stamboulia 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

Stamboulia 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

Stamboulia 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)

Stamboulia 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)

Stamboulia 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

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

DISFRUTANOS

DESDE CUALQUIER PLATAFORMA

PODÉS DESCARGAR CADA EDICIÓN COMPLETA EN PDF



www.revistabioanalisis.com

Revista
bioanálisis



MEDICINA DE PRECISIÓN
PROCESAMIENTO EN NUESTRO LABORATORIO



1.680
LABORATORIOS SOCIOS COMPLEMENTARIOS



24hs
CENTRO DE PROCESAMIENTO



19 ÁREAS
ESPECIALIZADAS



DIAGNÓSTICO
INMUNOGENÉTICO E HISTOCOMPATIBILIDAD
LABORATORIO HABILITADO POR INCUCAI



ASESORAMIENTO
CALL CENTER



25 RECORRIDAS
DIARIAS



ISO 9001:2015
ETAPA PREANALÍTICA / ANALÍTICA
POSTANALÍTICA



13.248.000
TEST ANUALES



24.000
PACIENTES DIARIOS



1.700
PRESTACIONES DISPONIBLES



PROFESIONALES
ALTAMENTE CAPACITADOS Y ESPECIALIZADOS



SEGUIMIENTO EN TIEMPO REAL
EL ESTADO DE SUS MUESTRAS EN CADA ETAPA



CONVENIOS INTERNACIONALES
MAYO CLINIC, BAYLOR, MYRIAD, CENTOGENE,
FOUNDATION MEDICINE, SISTEMAS
GENÓMICOS, SOPHIA GENETICS



TECNOLOGÍA DE PUNTA
ATELLICA / ALINITY / COBAS 801 / COBAS 6800
COBAS 4800 / MISEQ / SECUENCIADOR
ABI3500 / VICTOR 2D / LUMINEX



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico