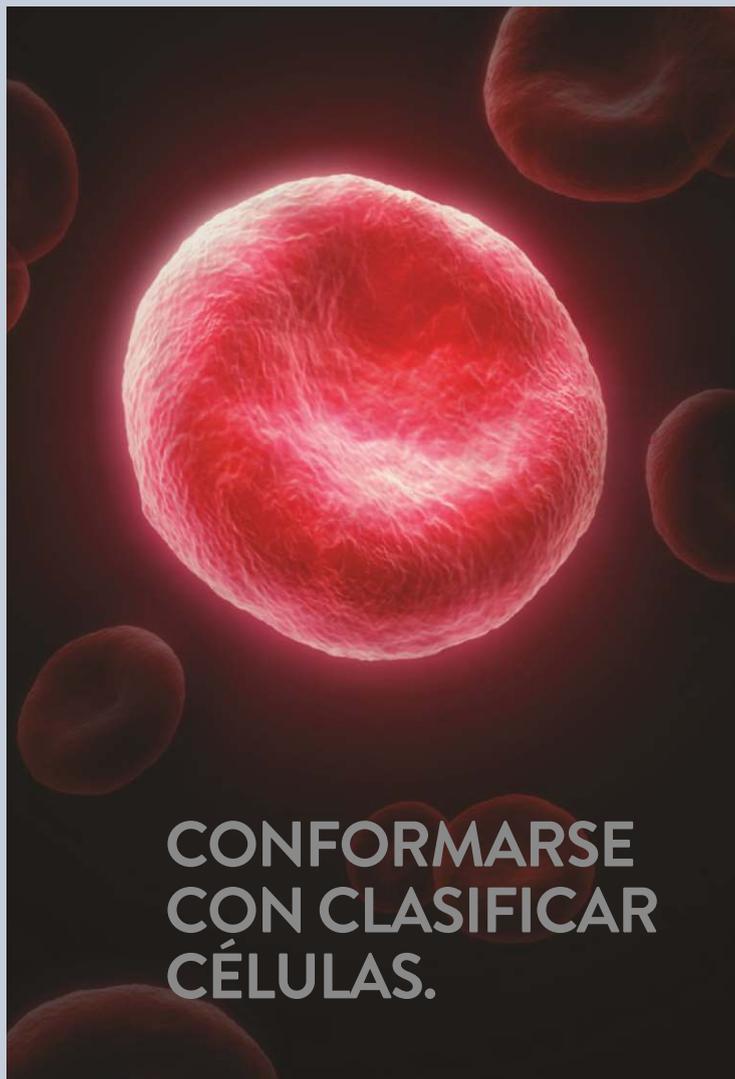


**Validación de un inmunoensayo tipo
ELISA para la cuantificación de los niveles
séricos de antígeno de superficie en pacientes
con infección crónica por Virus de la Hepatitis B**



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

Analizadores de hemostasia

Confianza, conveniencia, y eficiencia en costos

Soluciones para cada laboratorio.



Sistema BFT II



Sysmex® CA-600 series



Sysmex® CS-2500



Sistema BCS® XP

La línea completa de analizadores de hemostasia de Siemens Healthineers cubre con las necesidades de todo tipo de laboratorio, permitiendo automatizar los procesos y obteniendo una mayor calidad y productividad al minimizar el margen de error.

Simplicidad. Control. Mejores resultados.

Editorial

En la edición número 80 de Revista Bioanálisis les traemos información actualizada sobre diferentes temas del laboratorio Bioquímico. Entre los artículos podemos destacar un trabajo en el que validan un inmunoensayo tipo ELISA para cuantificar los niveles de HBsAg en pacientes con hepatitis B crónica. Además incluimos un trabajo del Área de Proteínas-Hemoglobina del Laboratorio MANLAB donde nos presentan algunos casos clínicos significativos de las distintas determinaciones que se realizan en el sector de Proteínas de MANLAB. Además incluimos una revisión con información actualizada sobre los factores de virulencia y los mecanismos de patogenicidad implicados en la adhesión y colonización de distintas cepas de *E. coli*. También les traemos un artículo donde destacan una experiencia preliminar en el uso de una técnica que permite brindar un diagnóstico rápido y preciso en la detección de patógenos entéricos en deposiciones. Además incluimos un artículo donde realizan un análisis de la evolución temporal de la enfermedad de Chagas en Chile. Asimismo Qiagen & Amnisure® nos presentan el kit AmniSure®, una prueba rápida, confiable y no invasiva para la detección precisa de la ruptura prematura de la membrana fetal. Por último les presentamos un artículo breve con información muy destacada sobre la fiebre amarilla.

Esperamos en este nuevo número poder comunicar toda la información que aporte conocimiento y progreso en nuestra profesión.

Dr. Gerardo De Blas
Director de Contenidos
gdeblas@revistabioanálisis.com

Sumario



Validación de un inmunoensayo tipo ELISA para la cuantificación de los niveles séricos de antígeno de superficie en pacientes con infección crónica por Virus de la Hepatitis B

La infección con el Virus de la Hepatitis B (VHB) tiene una distribución mundial que afecta a más de 240 millones de personas y causa alrededor de 1 millón de muertes anuales por fallo hepático y carcinoma hepatocelular (HCC). Durante la etapa aguda de la infección por el VHB y el período inicial de una infección crónica, el DNA está en forma episomal (libre o extracromosomal) y se replica en el hepatocito produciendo, entre otros, viriones infectivos, DNA polimerasa y antígeno...



Interpretación de los resultados en muestras derivadas a un laboratorio de alta complejidad: Hemoglobinopatías, Gammopatías Monoclonales, Bandas Oligoclonales

En el siguiente trabajo el Área de Proteínas-Hemoglobina de Laboratorio MANLAB nos presenta algunos casos clínicos de las distintas determinaciones que se realizan en el sector de Proteínas de MANLAB realizados durante el último año.



Mecanismos de virulencia de *Escherichia coli* enteropatógena

La *E. coli* se encuentra entre las principales causas bacterianas responsable de la enfermedad diarreica aguda (EDA) que afecta a adultos y niños. La EDA es un problema de salud pública mundial, especialmente en los países en vía de desarrollo y es una de las causas de mortalidad en niños bajo cinco años de edad. En la siguiente revisión les presentamos información actualizada sobre los factores de virulencia y los mecanismos de patogenicidad implicados en la adhesión y colonización de siete patotipos de *E. coli*.

Además...

Pág. 40: Qiagen & Amnisure®

Prueba rápida, confiable y no invasiva para la detección precisa de la Ruptura Prematura de Membrana Fetal (RPMF)

Pág. 54: V Jornadas Bioquímicas de Cuyo - Mendoza 26, 27 y 28 de abril

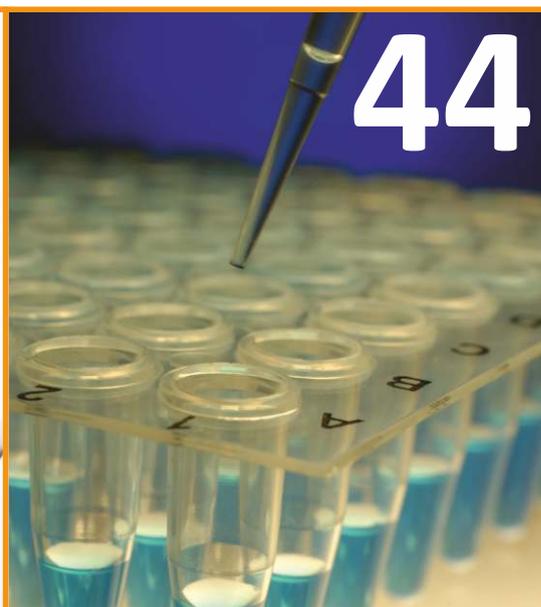
Pág. 57: Agenda de Cursos y Congresos

Pág. 62: Bioagenda de Empresas por rubro



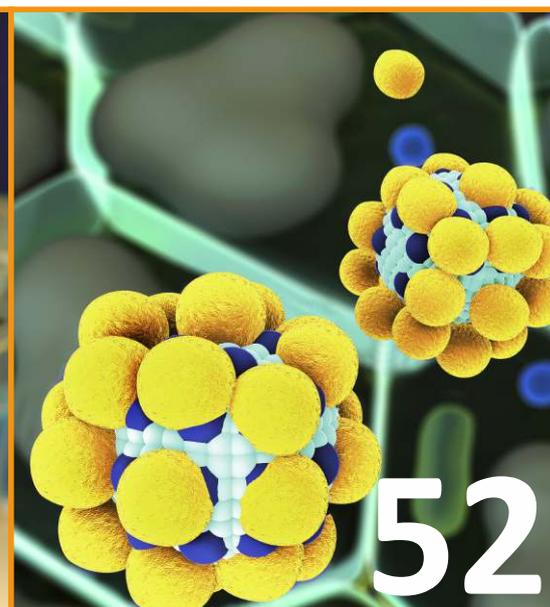
Panel Filmarray GI® en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar

Las infecciones gastrointestinales continúan siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo e industrializados. A pesar de los avances en las políticas públicas de sanidad, las regulaciones en la seguridad de los alimentos y las inmunizaciones, estas enfermedades siguen afectando a millones de personas cada año, siendo la población pediátrica la más vulnerable y el diagnóstico etiológico uno de los principales desafíos. En este sentido, uno de los mayores obstáculos en el diagnóstico de las infecciones gastrointestinales...



¿Qué dicen los números de la evolución temporal de la enfermedad de Chagas?

La enfermedad de Chagas es una de las principales enfermedades que afecta a América y que actualmente se ha constituido en una enfermedad emergente en algunas partes de América y en Europa. En el siguiente trabajo nos presentan un análisis de la evolución temporal de la enfermedad de Chagas en Chile.



La fiebre amarilla, una amenaza latente a la salud pública global

La fiebre amarilla es una enfermedad vírica aguda, hemorrágica, transmitida por mosquitos infectados. El término "amarilla" alude a la ictericia que presentan algunos pacientes. El virus es endémico en las zonas tropicales de África y de América Central y Sudamérica. El virus de la fiebre amarilla es un arbovirus del género *Flavivirus* transmitido por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*.



NUEVAS TECNOLOGÍAS

COBAS 6800 / MISEQ / SECUENCIADOR ABI3500
CENTAUR XPT / COBAS 502-602 / VICTOR 2D



20 MÓVILES
PROPIOS



ISO 9001:2015

ETAPA PREENALÍTICA /
ANALÍTICA / POSTANALÍTICA



SEGUIMIENTO EN TIEMPO REAL

EL ESTADO DE SUS
MUESTRAS EN CADA ETAPA

- Solicitado ●
- En proceso ●
- Finalizado ●



18 RECORRIDAS

VISITAS DIARIAS Y SEMANALES



CONVENIOS INTERNACIONALES

MAYO CLINIC, BAYLOR
MYRIAD, CENTOGENE



ASESORAMIENTO

BIOQUÍMICO PERSONALIZADO / CALL CENTER

45 AÑOS TRABAJANDO JUNTOS



1.520
LABORATORIOS SOCIOS
COMPLEMENTARIOS

1.700
PRESTACIONES
DISPONIBLES

13.248.000
TEST ANUALES

18 ÁREAS
ESPECIALIZADAS

24.000
PACIENTES DIARIOS

24hs
CENTRO DE PROCESAMIENTO

MANLAB®
Diagnóstico Bioquímico y Genómico



Validación de un inmunoensayo tipo ELISA para la cuantificación de los niveles séricos de antígeno de superficie en pacientes con infección crónica por Virus de la Hepatitis B

 25 min.



La infección con el Virus de la Hepatitis B (VHB) tiene una distribución mundial que afecta a más de 240 millones de personas y causa alrededor de 1 millón de muertes anuales por fallo hepático y carcinoma hepatocelular (HCC). Durante la etapa aguda de la infección por el VHB y el período inicial de una infección crónica, el DNA está en forma episomal (libre o extracromosomal) y se replica en el hepatocito produciendo, entre otros, viriones infectivos, DNA polimerasa y antígeno de superficie del virus (HBsAg). En el siguiente trabajo Validan un inmunoensayo tipo ELISA para cuantificar los niveles de HBsAg en pacientes con hepatitis B crónica para su uso clínico.



Cira V. Rodríguez-Pelier¹, Arturo Chang-Monteagudo¹, Yaíma Zúñiga-Rosales¹, Bárbara Torres-Rives¹, Goytibell Martínez-Tellez¹, Deyanira la Rosa-Hernández², Adonay Martínez-Perera¹

¹Centro Nacional de Genética Médica, ²Instituto de Hematología e Inmunología, ³Centro Nacional de Genética Médica

Rev Biomed 2017; 28:109-121

Recibido: el 19 de abril de 2017

Aceptado para publicación: el 03 de mayo de 2017



RESUMEN

Introducción. Durante la etapa aguda de la infección por el Virus de la

Hepatitis B (VHB) y el período inicial de una infección crónica, el DNA está en forma episomal (libre o extracromosomal) y se replica en el hepatocito produciendo, entre otros, viriones infectivos, DNA polimerasa y antígeno de superficie del virus (HBsAg).

Objetivo. Validar un inmunoensayo tipo ELISA para cuantificar los niveles de HBsAg en pacientes con hepatitis B crónica.

Método. Se realizó un estudio experimental de desarrollo tecnológico. Se llevó a cabo la normalización y validación de un inmunoensayo enzimático heterogéneo de doble anticuerpo para la cuantificación de HBsAg en sueros de seres humanos. 115 muestras de pacientes con hepatitis B crónica con resultados de carga viral se correlacionaron con las concentraciones de HBsAg.

Resultados y discusión. El método presentó coeficientes de variación intra e interensayo de 9,8 y 13,2% respectivamente. El rango de trabajo se estimó entre 0.15 y 60 ng/mL. El porcentaje de recuperación estuvo entre el 90 y 110% y el ajuste lineal de la curva estándar presentó un coeficiente de determinación superior a 0,99. La correlación alcanzada entre los niveles de DNA y la concentración de HBsAg fue de 62.5%.

Conclusiones. La evaluación del ELISA para la cuantificación de HBsAg desarrollado en el laboratorio mostró que cumple los parámetros de validación para su uso clínico.

Palabras clave: VH, HBsAg, ELISA, inmunoensayo, normalización, optimización, validación.

INTRODUCCIÓN

La infección con el Virus de la Hepatitis B (VHB) tiene una distribución mundial que afecta a más de 240 millones de personas y causa alrededor de 1 millón de muertes anuales por fallo hepático y carcinoma hepatocelular (HCC). Las proteínas del VHB incluyen la proteína del core de la nucleocápside (HBcAg), la proteína de envoltura o superficie (HBsAg), y la proteína soluble de la nucleocápside (HBeAg). (1)

Diferentes marcadores subrogados que correlacionan con la clínica son usados en la práctica clínica para monitorear y predecir la progresión de la enfermedad. El HBsAg es el principal marcador de infección por VHB, es detectable 1 a 2 semanas después de la exposición y su eliminación del torrente sanguíneo, que ocurre en muy pocos casos, se considera signo de eliminación del virus. El HBeAg refleja la replicación y transcripción viral activa e indica infectividad. La determinación de ADN del VHB (HBV-DNA) en el suero es otro marcador de replicación viral activa, más confiable que el HBeAg, especialmente en casos de mutantes que no son detectados por la prueba tradicional de HBsAg, en estos casos se encuentran niveles de ADN elevados de virus circulante y se relaciona con peor pronóstico. (2)

El tamizaje y confirmación de las personas infectadas con el VHB se realiza a través de la detección cualitativa del HBsAg. (3,4) El HBsAg también puede brindar otras informaciones clínicas si en lugar de las tradicionales pruebas cualitativas, se emplean técnicas cuantitativas capaces de

medir su concentración. (5,6) Las investigaciones científicas de los últimos años han puesto en evidencia que en la Hepatitis B crónica (HBc), los niveles de HBsAg se correlacionan inversamente con el control de la infección: a mayor control, menor concentración de HBsAg en suero. En el año 2008 se demostraron que en los pacientes con HBc, los niveles en sangre de HBsAg pueden ser un marcador específico durante el monitoreo de la eficacia del tratamiento antiviral. (7) Por su parte, diferentes autores concluyeron en estudios independientes, que la cuantificación del HBsAg puede utilizarse para predecir la respuesta a diferentes medicamentos antivirales o para evaluar la efectividad de los mismos. (8-11)

Recientemente se ha propuesto el empleo de la cuantificación de HBsAg para la clasificación de los portadores inactivos, planteándose que junto a la determinación de los niveles de HBV-DNA provee información complementaria para distinguir

a los portadores de VHB de los sujetos inactivos de genotipo D. El nivel de HBsAg debe monitorearse además para detectar la seroconversión espontánea, donde sus valores disminuyen a valores inferiores a los niveles de sensibilidad de los métodos de detección. (12) La cuantificación de HBsAg combinado con la determinación de HBV-DNA puede proveer información útil en el futuro. En estudio de pacientes con HBeAg indetectable y genotipo D de VHB cifras de $HBsAg < 1000 IU/mL$ y $DNA VHB \leq 2000 IU/mL$ puede identificar con precisión a los portadores inactivos en el 90% de los pacientes. (2)

Se ha demostrado que existen diferencias significativas en los niveles de HBsAg entre los portadores inactivos y los pacientes con HBc activa y HBeAg negativos (CHB), revelando su uso potencial para discriminar ambos estados. Mientras los niveles de HBsAg correlacionan fuertemente con los niveles séricos de HBV-DNA en la población global con HBc, lo hacen solo

débilmente en pacientes HBeAg negativos. Los niveles de HBsAg parece que no disminuyen en la misma proporción que los niveles de HBV-DNA a medida que la enfermedad progresa. Por lo que la proporción de HBV-DNA/HBsAg parece ser significativamente mayor en pacientes con CHB que en los portadores inactivos. La combinación de los niveles de ambos marcadores es la que ha mostrado mejores posibilidades para diferenciar estas variantes clínicas. (13)

En los últimos años diversos estudios han demostrado que la reducción en los niveles séricos de HBsAg en pacientes tratados con PEG-interferón puede indicar la inducción satisfactoria de control inmunológico sobre el VHB, y consecuentemente predecir la respuesta al tratamiento. (14) Durante el tratamiento con PEG-interferón, la cuantificación de HBsAg es usada para identificar pacientes que no se benefician con la terapia, lo que permite que de manera temprana como en la semana 12,



Análisis Multidisciplinarios de Alta Complejidad de Bahía Blanca para todo el país

- Clínico Humano
- Bromatológico
- Veterinario
- Agronómico
- Bioanalítica
- Industrial y Medio Ambiente



ISO 9001:2008



FUN. BIOQUÍMICA ARGENTINA
Acreditado Mat. N° 00021



Asociación Laboratorios
de Alta Complejidad



pueda decidirse si el tratamiento debe ser cambiado o detenido. (15) Sin embargo, aunque el efecto del tratamiento con análogos nucleósidos (NAs) sobre los niveles séricos de HBsAg es indirecto y relativamente lento, el monitoreo de los niveles de HBsAg puede proveer información complementaria a la determinación de HBV-DNA y puede ayudar a mejorar la predicción de la respuesta inicial al tratamiento con NAs. (14)

La cuantificación de HBsAg además complementa la determinación de HBV-DNA en la predicción de progresión de la enfermedad hepática hacia cirrosis hepática y HCC y está fuertemente asociado con la disminución del suero del HBsAg, particularmente en pacientes con carga viral baja. (16)

Existe la disponibilidad en el mercado de métodos cualitativos para la determinación del HBsAg, no así de cuantitativos. Actualmente existen sistemas para cuantificar la concentración del HBsAg que son sencillos de operar por su alto nivel de automatización. Debido a la reciente aparición de estos métodos comerciales, como "Architect QT assay" (Abbott) y "Elecys II Quantassay" (Roche), la cuantificación del HBsAg ha vuelto a cobrar interés en la comunidad científica internacional. (17-19)

En Cuba, se aplica la cuantificación de HBsAg tanto en la investigación como en la clínica, la cual desarrollaron a finales de los años 80 del siglo pasado un inmunoensayo enzimático tipo ELISA utilizando un anticuerpo policlonal, el cual dejó de producirse en la década del 90, por lo que actualmente no está disponible en el mercado nacional. (20, 21)

En Cuba la detección del HBsAg se realiza con medios de diagnóstico de producción nacional, pero actualmente no existe este sistema para cuantificar este marcador en sueros de seres humanos. Teniendo en cuenta las aplicaciones de la cuantificación del HBsAg en el seguimiento clínico de los pacientes con HBC, para la identificación de verdaderos portadores inactivos, la predicción de la progresión de la enfermedad hepática y el monitoreo a la respuesta al tratamiento, así como el elevado

costo de los métodos comerciales cuantitativos, nos propusimos validar un inmunoensayo tipo ELISA para cuantificar los niveles de HBsAg en pacientes con HBC.

Material y Métodos

Se realizó un estudio experimental de desarrollo tecnológico en el que se llevó a cabo la normalización y validación de un inmunoensayo enzimático heterogéneo de doble anticuerpo para la cuantificación de HBsAg en sueros de seres humanos. Aprobada su ejecución por el consejo científico del Centro Nacional de Genética (CNGEN). Para la normalización y validación del inmunoensayo se siguieron los procedimientos que se establecen por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) de Cuba en las regulaciones 41 del año 2007 (22) y 40 del año 2014. (23) Además, se tuvieron en cuenta los criterios de la FDA. (24) Los valores de absorbancia se transforman a UI/mL con un programa desarrollado por el Centro para el Control de Enfermedades, Atlanta, GA, ELISA for Windows. (30)

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (25) El consentimiento informado se entregó con tiempo suficiente para que las personas pudieran decidir libremente si deseaban ser parte de la investigación. El proyecto de esta investigación fue aprobado por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica.

Para la determinación de HBsAg en el suero de los pacientes, se diseñó un sistema ELISA de doble anticuerpo (sándwich). Se empleó una placa de polietileno de 96 pocillos como fase sólida, la misma fue recubierta con un anticuerpo anti-HBsAg monoclonal recombinante durante 20 minutos, a temperatura de 50°C. Posteriormente se adicionaron las muestras y se incubó a 50°C durante 1 h. A continuación, se añadió como conjugado un anticuerpo marcado con peroxidasa de rábano (HRP-Sigma). Como cromógeno de la reacción se empleó ortofenilendiamina (OPD, Sigma Aldrich) y como sustrato el Peróxido de

Hidrógeno. La presencia de anticuerpos se detectó mediante la aparición de un complejo amarillo-naranja, cuya lectura se realizó a una longitud de onda de 492nm. Los valores de densidad óptica se transformaron en unidades de concentración (ng/mL) mediante el programa "ELISA for Windows".

Como anticuerpo para el recubrimiento de la fase sólida se utilizó Anticuerpo monoclonal anti-HBsAg de origen murino (mAb anti-HBsAg HEP-11IgG-2b) producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba (CIGB). (26,29)

El estándar secundario para la curva de calibración se preparó con antígeno recombinante obtenido y purificado en el CIGB, en una matriz compuesta por suero humano normal y albumina humana al 6%. Se utilizó como estándar primario una preparación del CIGB (La Habana) calibrado frente al estándar internacional del Instituto Paul Erlich (Frankfurt, Alemania). (27, 28)

Se procedió de forma similar, aunque en este caso se utilizó suero de un paciente con alto título de HBsAg, para determinar el rango de aceptación del control positivo se realizaron 480 repeticiones de la muestra y se definió como el valor promedio ± 2 SD. La comprobación de la normalidad se llevó a cabo a través de la prueba de Kolmogorov Smirnov ($\alpha=0,05$). (28)

Se sensibilizaron placas (Nunc Maxi-sorp Life Technologies, Roskilde, Denmark) con 100µL por pocillos de mAb anti-HBsAg HEP-1IgG-2b de origen murino, que tiene alta afinidad por la secuencia hidrofílica CKT-CTT presente en la región inmunodominante "a" del HBsAg, diluido en amortiguador carbonato 0.05 M, PH 9.6 a una concentración de 10µg/ml. Se incubó 20 minutos a 50°C en cámara húmeda. El anticuerpo no absorbido se eliminó con tres lavados automáticos utilizando como solución de lavado PBS al 0.15 M, pH 7.2 y Tween 20 al 0.05%. (27,28) La curva de calibración se preparó con seis diluciones doble seriadas del suero estándar en solución diluyente (PBS al 0.15M, leche descremada al 4% y Tween 20 al 0,05%). Se realizaron un total de 14 curvas con tres réplicas de 100µL por pocillos para seleccionar el rango lineal. Las muestras se adicionaron diluidas 1/100 en solución



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



STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

Centro de Atención Telefónica
2206-6000

www.stamboulian.com.ar

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

diluyente y se incubaron las placas durante 1 hora a 50°C. Terminado ese tiempo se realizaron los tres lavados correspondientes con solución de lavado y se añadieron 100 µL del HEP-4 con HRP-Sigma, por pocillos a una dilución de 1/12,000 en solución diluyente y se incubó a 50°C durante 1 hora, transcurrido el tiempo de incubación se realizaron los tres lavados y se añadió el sustrato (OPD, Sigma), Peróxido de Hidrógeno al 32%, diluidos en amortiguador fosfato-Citrato 0.14M, pH 5.5. El tiempo de reacción de la enzima con el sustrato fue de 30 minutos a temperatura entre 20 y 25°C. Después de transcurrido ese tiempo la reacción se detuvo con H2SO4 2M y las absorbancias se midieron en un espectrofotómetro a 492 nm. Los valores de absorbancia se transforman a UI/mL. Se usó la función logistic-log de 4 parámetros para construir la curva de referencia. (30) La validación y determinación cuantitativa de HBsAg se realizó con el paquete de programas ELISA.

Para evaluar las características del método, se analizaron los parámetros: precisión, exactitud, linealidad, especificidad, límite de cuantificación y límite de detección según lo establecido en la regulación No. 47-2012 del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) de Cuba. (23) La precisión intraensayo se evaluó procesando en la misma placa con 36 repeticiones de cuatro muestras de suero. La precisión interensayo se obtuvo mediante el montaje de muestras con iguales características a las descritas anteriormente, pero en cuatro placas que se procesaron en días diferentes por dos personas del mismo laboratorio. Para determinar la precisión tanto intraensayo como la precisión interensayo se calculó el CV mediante la fórmula: $CV = (SD/Concentración\ Promedio) \times 100$. El CV no debió superar el 10% en la precisión intraensayo y el 20% en la interensayo. Para evaluar la exactitud se efectuaron dos ensayos: recuperación y paralelismo. Para el ensayo de recuperación se realizaron seis veces el ensayo del estándar de concentración conocida en siete diluciones dobles seriadas. La exactitud se expresó matemáticamente en forma de porcentajes de recuperación y se calculó por la fórmula: $valor\ de\ concentración\ obtenido/valor\ de\ concentración\ esperado \times 100$. Se consideró que el método era exacto cuando los porcentajes de recuperación estuvieron entre el 90 y 110%. El resultado de

la prueba de recuperación se corroboró por la prueba t de Student para muestras pareadas con el análisis de las medias de los valores obtenidos y esperados, no debiéndose encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de datos ($p \geq 0.05$). Para evaluar la especificidad se estudiaron seis muestras compuestas por el suero preparado para la curva de calibración de concentración de HBsAg conocida y muestras con nivel elevado de colesterol, triglicéridos, ictericia, muestras con diferentes condiciones clínicas y muestras de donantes de sangres, las que se analizaron mediante un análisis de recuperación. Se consideró buena la especificidad del método si el recobrado se encontraba entre 90 y 110%. Para determinar la linealidad se realizó un análisis de regresión polinomial para valorar el ajuste de la curva. El coeficiente R2 debió ser mayor o igual a 0.98. También se tuvieron en cuenta los resultados del ensayo de paralelismo, para el cual se evaluaron tres diluciones de tres muestras y cuatro de la curva estándar, todos por triplicado. Para determinar el paralelismo se calculó el CV de las concentraciones de las muestras corregidas por el factor de dilución. Se consideraron óptimos los valores de CV inferiores al 10%. (28) El límite de cuantificación se determinó como el menor valor de concentración que fue detectado con una correcta exactitud y precisión. Para el límite de detección se realizaron 288 repeticiones del control negativo, se evaluó la normalidad de la distribución y se le sumó al promedio de las densidades ópticas dos SD. La comparación de los resultados del ensayo desarrollado con los métodos comerciales cuantitativos disponibles en el mercado no se llevó a cabo. Por lo que además la completa validación analítica del ELISA desarrollado, se estudió la correlación de los resultados del mismo con la cuantificación de DNA viral que es el método empleado para el seguimiento clínico de los pacientes con HBc.

RESULTADOS

Durante la evaluación de la precisión, al analizar la repetitividad en una misma placa, con cuatro muestras a diferentes concentraciones, se obtuvo en todos los casos una imprecisión menor de 10%. En la prueba para evaluar la reproducibilidad en la que se exige un CV menor del 20% en todos los ensayos, se obtuvo CV menor del 5% lo que demuestra una buena precisión del ensayo (Cuadro 1).

En el análisis de la exactitud del método, se alcanzaron valores de recuperación entre el 90 y 110% (Cuadro 2).



Cuadro 1: Precisión intraensayo e interensayo del ELISA para la cuantificación de HBsAg en sueros humanos.

Muestras	Placa 1		Placa 2		Placa 3		Total	
	X*	CV†	X	CV	X	CV	X	CV
N=12								
1	14.4	0.295	12.0	6.33	13.6	1.73	13.32	1.241
2	7.3	4.4	7.3	2.01	7.9	4.6	7.524	0.362
3	2.7	11.06	2.5	0.348	2.3	2.6	2.491	0.171
4	6.6	3.05	6.7	3.49	6.7	1.293	6.743	0.002

* X: Valores promedios obtenidos de las concentraciones de HBsAg en ng/mL.

† CV: Coeficiente de Variación entre tres réplicas de cada muestra.



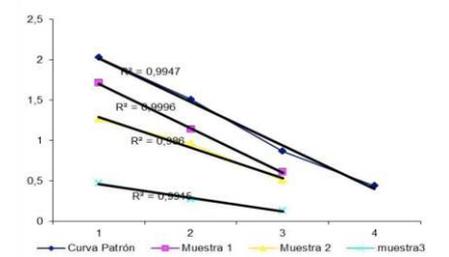
Cuadro 2: Porcentajes de recuperación para el ELISA cuantitativo de HBsAg en sueros de seres humanos.

Valor esperado (ng/ml)	Valor obtenido (ng/ml)	Recuperación (%)
18.75	19.09	101.82
9.38	9.39	100.19
4.69	4.94	105.45
2.34	2.33	99.50
1.17	1.09	92.67
0.59	0.59	101.29
		p=0.367374

La curva estándar se evaluó con un ensayo de paralelismo o dilución. Los coeficientes R2 de la recta de mejor ajuste para cada una de las muestras y para la curva de calibración se encontraron por encima de 0,98 (Figura 1), límite de aceptación que se establece para este tipo de ensayo. Este resultado indica el comportamiento lineal del suero estándar y las muestras.



Figura 1. Ensayo de paralelismo del ELISA para cuantificar HBsAg en sueros de seres humanos.



Una vez que se corrigieron las concentraciones de las muestras multiplicando sus valores experimentales por el factor de dilución, se encontraron CV inferiores al 10% (Cuadro 3), que no afectan su paralelismo con la curva de calibración. Se puede plantear entonces que las muestras y la curva fueron paralelas. (23, 28)

Al realizar el estudio de la especificidad del método se comprobó que al procesar muestras donde está presente el HBsAg en un medio con diferentes contaminantes, como bilirrubina, colesterol, triglicéridos y autoanticuerpos, estos no interfirieron en los resultados, obteniéndose un porcentaje de recuperación en todos los casos entre 90 y 110, lo que demuestra que el método desarrollado tiene alta especificidad para el HBsAg (Cuadro 4).

El intervalo entre el menor y el mayor nivel de detección del HBsAg que fue cuantificado con aceptable precisión y exactitud correspondió a los valores entre 0.15 y 60 ng/mL. Para procesar muestras de mayor

concentración sería necesario realizar diluciones de las mismas hasta que caigan en el rango de cuantificación y posteriormente, hacer la corrección multiplicando por el factor de dilución. El límite de detección fue de 0.09ng/mL.



Cuadro 3: Ensayo de paralelismo del ELISA cuantitativo de HBsAg en sueros de seres humanos.

Muestra	CV (%)	R ²
Curva	-	0,99
Muestra 1 (M1)	4,8	0,99
Muestra 2 (M2)	3,8	0,98
Muestra 3 (M3)	6,1	0,99
Muestra 4 (M4)	5,4	1



Cuadro 4: Resultado de la evaluación de la especificidad del método.

*M1: Patrón + muestra de donante de sangre.

†M2: Patrón + muestra de pacientes con CBP.

‡M3: Patrón + muestra de paciente con tiroiditis

autoinmune y vitíligo.

§M4: Patrón + muestra con ictericia severa.

||M5: Patrón + muestra con colesterol aumentado.

¶M6: Patrón + muestra con triglicéridos aumentado.

Muestras	Valor esperado ng/mL	Valor obtenido ng/mL	Porcentaje de recuperación
Patrón	115	114,9	100
M1*	115	115,0	100
M2†	115	115,4	100,4
M3‡	115	111,8	97,34
M4§	115	111,3	96,87
M5	115	115,7	98,99
M6¶	115	107,95	93,87

Para confirmar la eficacia de la desarrollada, se analizaron un total de 125 muestras de sueros con HbC proporcionadas por el Instituto de Gastroenterología a nuestro laboratorio para realizar la cuantificación de la concentración de HBsAg, de las cuales 115 muestras tenían evaluación de carga viral realizadas por PCR en el Instituto de Gastroenterología, las que fueron utilizadas para realizar los análisis de correlación entre ambos marcadores. Se utilizó el factor de correlación de Pearson para evaluar la relación

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.



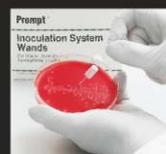
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus

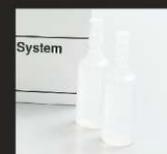


autoSCAN4



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 al 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.



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

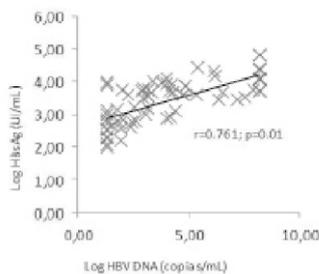
info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

entre el título de HBsAg obtenido por el ELISA y los niveles de HBV-DNA determinados mediante PCR, en una escala logarítmica. Los datos se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrada con corrección de Yates y la prueba t de Student cuando fue necesario.

El 100% (125 muestras) fueron antígenos positivos con un título promedio de 4,248.8 ng/mL y una desviación típica de 6,775.3. De las 115 muestras con carga viral evaluadas, el 62.6% mostró correlación estadísticamente significativa entre los niveles de HBsAg y HBV-DNA (Figura 2).



Figura 2. Correlación entre el Log de HBsAg y el Log de los niveles de ADN del VHB.



DISCUSIÓN

Al comparar la precisión del ensayo que se muestra en este estudio, con el ELISA desarrollado por Leyva y colaboradores se observa que los CV reportados en este último oscilaron entre el 0.77 y 3.43%, lo que habla en favor de una mejor reproducibilidad en comparación con los resultados que se obtuvieron en el presente estudio. Este inmunoensayo fue diseñado para evaluar el antígeno recombinante utilizado en la producción de la vacuna cubana contra la Hepatitis B (27), lo cual puede explicar la diferencia de precisión obtenida entre los dos métodos ya que en los sueros humanos existen mayor cantidad de factores que interfieren con el resultado del ensayo. (31) En cuanto a la reproducibilidad el CV fue mayor en nuestro ELISA fue 1.2%, mientras que en el método al que hacemos referencia la reproducibilidad tuvo un CV máximo de 8.89% por lo que puede considerarse que el método validado por nuestro laboratorio tiene una excelente precisión interensayo. (22)

El análisis de los datos obtenidos del

ensayo de recuperación, por la prueba t de Student para muestras pareadas permitió considerar con un nivel de confianza del 95% que no existieron diferencias significativas ($p=0.367374$) entre los valores obtenidos y esperados, por lo que es posible afirmar que la cuantificación de las muestras mediante el ELISA propuesto no presentó errores sistemáticos y se corresponde con la concentración real de HBsAg en los sueros, demostrando la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero.

Al comparar los valores del límite de cuantificación del método desarrollado con otros métodos de cuantificación internacionales se tuvieron en cuenta los estudios de la Organización Mundial de la Salud que demuestran la no equivalencia entre las unidades de medición de las diferentes preparaciones de referencia de HBsAg. Según el Comité de Expertos para la Normalización de Biológicos, una Unidad Internacional (UI) de HBsAg es equivalente a 0.55 U "Paul Erlich Institute" (UPEI) o 0.55 ng/mL. (32)

Teniendo en cuenta que el estándar primario que se utilizó en la presente investigación estaba calibrado en UPEI, la concentración de HBsAg en las muestras se informaron en ng (nanogramos) por mL (mililitros) del Sistema Internacional de Unidades.

El ELISA para evaluar HBsAg recombinante tenía un rango de trabajo entre 11.9 y 191.7 ng/mL, otro ELISA desarrollado por González Griego y colaboradores en la década de los años 80 tenía límites de trabajo entre 68 y 27 ng/mL. (21) Con respecto a los métodos comerciales, "Architect QT assay" de laboratorios Abbott cuantifica entre 0.028 y 137.5 ng/mL y "Elecsys II Quantassay" de Roche, entre 0.028 y 28,600 ng/mL. (33) El "Architect QT assay" requiere de diluciones manuales de las muestras cuando estas sobrepasan su límite superior de cuantificación, pero el "Elecsys II Quantassay" tiene integrado un sistema automático de dilución que permite un amplio rango de trabajo. (34)

Del análisis del rango se deduce que la mínima concentración de muestra que pudo medirse con precisión y exactitud aceptables

fue de 0.15 ng/mL. Teniendo en cuenta los resultados de investigaciones realizadas anteriormente por González Griego y colaboradores que refleja que en la distribución de la antigenemia medida por la concentración del HBsAg en portadores crónicos cubanos prevalecieron las concentraciones de HBsAg altas (10-100 $\mu\text{g/mL}$) y muy altas (mayor de 100 $\mu\text{g/mL}$), que equivaldrían a 67.6% en comparación con los niveles de antigenemia medios y bajos, para el presente trabajo se fijó *a priori* que no sería necesario que el límite inferior de cuantificación se acercara al de los ensayos de referencia. (21)

Al comparar el límite de detección del ELISA desarrollado puede afirmarse que resultó más sensible que el método de Leyva y colaboradores, el cual fue capaz de detectar hasta 1.5 ng/mL. (27) Es evidente que los métodos comerciales que incluyen sustancias quimioluminiscentes como molécula señal muestran una insuperable sensibilidad analítica, no obstante, el método que se validó en la presente investigación no tiene fines de tamizaje, para lo cual ya existe un ELISA cualitativo cubano que cumple con los requisitos internacionales que se establecen para este tipo de diagnósticos. (35,36)

El ensayo de comparación con otro método de referencia tiene como objetivo determinar la equivalencia de métodos analíticos diferentes y permite explorar, además de la exactitud, la precisión, pero debe tenerse en cuenta que si se aprecian diferencias, estas pueden ser causadas por las propias limitaciones del método, como sería el empleo de sustratos colorimétricos en nuestra ELISA a diferencia de sustancias quimioluminiscentes de los ensayos comerciales que aumentan su sensibilidad analítica, por lo que estos estudios nunca deben emplearse de forma aislada para evaluar el error sistemático. (28) A pesar de la disponibilidad en el mercado de métodos comerciales, como "Architect QT assay" de Abbott y "Elecsys II Quantassay" de Roche, no fue posible su empleo para la comparación con los resultados de nuestro ELISA, pero se determinaron la precisión y la exactitud a través del análisis de los CV para evaluar repetitividad y reproducibilidad, y de ensayos de recuperación que permitieron el cálculo del error sistemático.



PRECISIÓN

clave para lograr resultados.

ANÁLISIS GENÉTICOS, MEDICINA DE PRECISIÓN.

El desafío de la medicina actual es brindar diagnósticos precisos e individualizados.

LabMedicina ofrece estudios de diagnóstico molecular que permiten identificar y actuar ante numerosas enfermedades de origen genético.

EL SABER, ES PREVENCIÓN.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

www.labmedicina.com



CALIDAD ACREDITADA ISO15189

Alcances de acreditación en www.oaa.org.ar

Al evaluar la correlación entre la cuantificación de HBsAg mediante ELISA y los niveles de HBV-DNA determinados mediante PCR hay que tener en cuenta que la disminución del DNA del VHB refleja disminución en la replicación viral, mientras que la disminución de HBsAg representa la reducción en la traducción de RNAm producido por el DNA circular covalentemente cerrado (DNAccc) transcripcionalmente activo o secuencias integradas, por tanto la cuantificación de HBsAg provee información diferente pero complementaria que permite caracterizar el estado de la infección en un individuo, (6) y la disminución o aumento del antígeno se corresponde con la disminución o aumento del DNA. La cuantificación de HBsAg en pacientes con HBc correlaciona con el DNAccc transcripcionalmente activo y es marcador del número de células infectadas, pero el análisis de este último solo es posible mediante técnicas complejas, restringidas a centros especializados de investigación por lo que los niveles de DNAccc no se aplican en la clínica. (6)

En el 2013 se realizó un estudio en Arabia Saudita para determinar la correlación entre la cuantificación de HBsAg y HBV-DNA en 106 pacientes, HBeAg negativos y encontraron una correlación positiva significativa entre ambos marcadores en los casos estudiados y consideran el uso de los niveles de HBsAg en la práctica clínica como un predictor de los niveles séricos de HBV-DNA. (37) En 2007 encontraron correlación entre el HBsAg y los niveles de HBV-DNA en portadores asintomáticos y en 2007 se encontró una correlación positiva entre ambos marcadores y DNAccc en pacientes con Hepatitis B HBeAg positivo. (38)

En 2014 se estudiaron 167 pacientes tratados con NAs durante dos años o más, evaluando sus niveles de HBsAg y HBV-DNA, y observaron hepatocarcinogénesis en pacientes con altos niveles de HBsAg a pesar de la conversión negativa del HBV-DNA como resultado de la terapia prolongada con NAs. Por lo que consideran que para suprimir la hepatocarcinogénesis es importante controlar no solo los niveles de HBV-DNA sino además los de HBsAg en estos pacientes. (39) Recientemente se ha mostrado que pacientes HBeAg negativos, con HBV-DNA <2,000 UI/mL pero con cuantificación de HBsAg

≥1,000 UI/mL tienen 14 veces más riesgo de padecer HCC que aquellos con HBsAg<1,000 UI/mL (40), mientras que la desaparición del HBsAg se considera que disminuye el riesgo de hepatocarcinogénesis. (41)

En 2013 demostró que los valores de HBsAg varían significativamente en las diferentes fases de la HBc y que la correlación con los niveles de HBV-DNA durante la inmunotolerancia, la fase positiva al HBeAg y la fase de portador inactivo, demuestra que la cuantificación de HBsAg puede complementar los niveles de HBV-DNA para optimizar el manejo de pacientes con HBc en la práctica clínica diaria. (10,42)

Conclusiones

La determinación de la concentración de HBsAg ha sido descrita como de gran utilidad en la evaluación a lo largo del tiempo de diferentes situaciones clínicas, en función de que los niveles de dicho antígeno cambian tanto durante el curso natural de la HBc, como durante el transcurso de la terapia. (6)

Son mucho los estudios que en los últimos años han demostrado que tanto los niveles de DNA del virus y el HBsAg disminuyen durante el curso natural de una infección crónica por VHB.

La alta precisión, exactitud y especificidad alcanzadas en la validación del ELISA desarrollado demostraron su utilidad para cuantificar el HBsAg, por tanto, en el seguimiento clínico de los pacientes con infección crónica por HBc. Los resultados obtenidos demuestran que podría ser factible el uso de las pruebas cuantitativas de HBsAg en lugar de cuantificación de HBV-DNA, como una de las estrategias utilizadas en el seguimiento regular de estos pacientes, contribuyendo a un significativo ahorro económico y también acelerar el tiempo de respuesta de las pruebas, que a su vez mejora la satisfacción del paciente.



Referencias:

1. Safaie P, Poongkurran M, Kuang PP, Javadi A, Jacobs C, Pohlmann R, et al. Intrahepatic distribution of hepatitis B virus antigens in patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar; 22(12): 3404–11.
2. Han SH, Tran TT. Management of Chronic Hepatitis B: An Overview of Practice Guidelines for Primary Care Providers. *J Am Board Fam Med.* 2015 Nov-Dec; 28(6): 6 822-37.
3. Garagulya EV, Mazurchik NV, Tarasova OI, Ogurtsov PP. HBsAg Quantitative Analysis Value for Dynamic Monitoring of Inactive Chronic Carriers of Hepatitis B Virus Infection. *World J. Med. Sci.* 2013 Oct-Dec; 9(4): 235-8.
4. Pai-Dhungan JV, Parikh F, Baruch Blumberg: Discoverer of Hepatitis B Virus. *J Assoc Physicians India.* 2015 Apr; 63(4):89.
5. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology.* 2013 Sept; 58(3): 872–80.
6. Liaw YF. Clinical Utility of Hepatitis B Surface Antigen Quantitation in Patients With Chronic Hepatitis B: A Review. *Hepatology.* 2011 Jun; 53(6): 2121-9.
7. Ozaras R, Tabak F, Tahan V, Ozturk R, Akin H, Mert A, et al. Correlation of quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels during chronic HBV treatment. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov; 53(11): 2995-8.
8. Noboru S, Kentaro M, Fuminaka S, Tsunamasa W, Shuko M, Etsuko L, et al. Application of a Newly Developed High-Sensitivity HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Patients with HBs. *J Clin Microbiol.* 2013 Nov; 51(11): 3484–91.
9. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther.* 2007 Jan; 12(1):73-82.
10. Kim YJ, Cho HC, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, et al. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2011 Jul; 31(6):817-23.
11. Viganò M, Lampertigo P. Clinical Implications of HBsAg Quantification in Patients with Chronic Hepatitis B. *Saudi J Gastroenterol.* 2012 Mar-Apr; 18(2): 81–6.
12. Magalhães MJ, Pedroto I. Hepatitis B Virus Inactive Carriers: Which Follow-up Strategy? *GE Port J Gastroenterol.* 2015 Mar–Apr; 22(2): 47–51.
13. Pita I, Horta-Vale AM, Cardoso H, Macedo G. Hepatitis B inactive carriers: An overlooked population? *GE Port J Gastroenterol.* 2014 Nov-Dec; 21(6): 241–9.
14. Chien-Hung C, Yi-Chun C, Sheng-Nan L, Chuan-Mo L, Jing-Houng W, Tsung-Hui H, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict treatment response to nucleos(t)ide analogues. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun; 20(24): 7686–95.
15. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int.* 2013 Feb; 33 Suppl 1:125-32.
16. Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, Lu SN, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *J Hepatol.* 2013 May; 58(5): 853-60.
17. Chen CH, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Lu SN. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov; 16(11): 1213-8.
18. Larsson SB, Eilard A, Malmstrom S, Hannoun C, Dhillion AP, Norkrans G, et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int.* 2014 Jul; 34(2): 38-45.
19. Wang M, Qiu N, Lu S, Xiu D, Yu J, Wang XT, et al. Serum hepatitis B surface antigen is correlated with intrahepatic total HBV DNA and cccDNA in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B but not in patients with HBV related hepatocellular carcinoma. *J Med Virol.* 2013 Feb; 85(2): 219–27.

20. Galban-García E, Bravo-Gonzalez JR, Castaneda-Guillot C, Toledo-Curbelo G, Gonzalez-Griego A, Delgado-Gonzalez MG. Field trial of the Cuban recombinant vaccine against hepatitis B (Heberbiovac HB). Study in newborn infants born to AgsHB+ mothers. Rev Cubana Med Trop. 1992 Jan; 44(2):149-57.

21. Santiesteban JA, Alerm-González A, González-Griego A, López-Mantilla L, Marín-Padrón LC. Evaluación bioquímico-inmunológica de infectados crónicos por el virus de la hepatitis B. Comportamiento de la respuesta inmune en sus contactos familiares. Rev Cubana Invest Bioméd, 2000 Abr; 19(1):14-27.

22. Órgano oficial regulatorio. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Regulación No. 41/2007 Validación de Métodos Analíticos. Amb Reg. 2007; 00-53:1-13.

23. Órgano oficial regulatorio. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Resolución No. 40/2014: Anexo 1. De las Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos. Validación de Métodos Analíticos. Amb Reg. 2014; 00-215:1-17.

24. Food and Drug Administration. FDA guidance for industry: bioanalytical method validation. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services. 2001.

25. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Clinical Review & Education. Special Communication. 2013 Nov; 310(20): 219-4.

26. Leyva A, Franco A, Gonzalez T, Sanchez JC, Lopez I, Geada D, et al. A rapid and sensitive ELISA to quantify an HBsAg specific monoclonal antibody and a plant-derived antibody during their downstream purification process. Biologicals. 2007 Mar; 35(1): 19-25.

27. Leyva A, Sanchez JC, Valdes R, Font M, Lopez L,

Hernandez N, et al. A combinatorial strategy of a new monoclonal ELISA and immunoaffinity chromatography using sodium deoxycholate to increase the recovery of multimeric proteins like r-HBsAg. Talanta. 2010 Apr; 81(1-2): 314-9.

28. Ochoa RF. Técnicas inmunoenzimáticas en el desarrollo clínico de vacunas. La Habana: Finlay Ediciones; 2013. [Fecha de acceso octubre 2016] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303249195_Tecnicas_inmunoenzimaticas_en_el_desarrollo_clinico_de_vacunass_inmunoenzimaticas_for_the_clinical_development_of_vaccines.

29. Izquierdo M, Cosme K, Garcia G, Martinez Y, Vega M, Costa L, et al. Establecimiento de un ensayo de potencia in vivo para el antígeno de superficie recombinante del virus de la Hepatitis B, en vacunas monovalentes y combinadas. Vacci Monnitor. 2014 Sep-Dic; 23(3): 83-90.

30. Plikaytis BD, Carlone GM, Turner SH, Gheesling LL, Holder PF. Program ELISA user's manual. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1993.

31. Wild D. The Immunoassay handbook. 2nd ed. London: Nature Pub. Group; 2001.

32. Ferguson M, Health A, Lelie N, Nubling M, Nick S, Gerlich W, et al. WHO Working Group on Hepatitis and HIV Diagnostic Kits: report of a collaborative study to 1) assess the suitability of candidate replacement international standard for HBsAG and a reference panel for HBsAG and 2) to calibrate the candidate standard in IU. Geneva: World Health Organization; 2003.

33. Louisirothanakul S, Khupulsup K, Akraekthalin S, Chan KP, Saw S, Aw TC, et al. Comparison of the technical and clinical performance of the Elecsys HBsAg II assay with the Architect, AxSym, and Advia Centaur HBsAg screening assays. J Med Virol. 2010 May; 82(5): 755-62.

34. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth

T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. J Hepatol. 2011 Nov; 55(5): 1121-31.

35. Huh HJ, Chae SL, Cha YJ. Comparison study with enzyme immunoassay and chemiluminescence immunoassay for hepatitis B virus surface antigen detection. Korean J Lab Med. 2007 Oct; 27(5): 355-9.

36. TECNOSUMA. UMEELISA HBsAg Plus. [en línea] 2010. [Fecha de acceso octubre 2016]. Disponible en URL: <http://www.tecnosuma.com/UM2031.htm>.

37. Teriaky A, Al-Judaibi B. Correlation between HBsAg quantitation and HBV DNA in HBeAg-Negative HBV/D patients. Saudi J Gastroenterol 2013 Nov-Dec; 19(6): 243-4

38. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec; 5(12): 1462-8.

39. Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Oka T, Urata N, Goto D, et al. Quantitative Levels of Hepatitis B Virus DNA and Surface Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Therapy. Liver Cancer. 2014 Mar; 3(1): 41-52.

40. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. Gastroenterol. 2012 May; 142(5): 1140-9.

41. Baran B. Nucleos(t)ide analogs in the prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015 Jul; 7(13): 1742-54.

42. Tai-Chung T, Jia-Horng K. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. J Gastroenterol. 2013 Jan; 1(48): 13-21.

 **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





Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Interpretación de los resultados en muestras derivadas a un laboratorio de alta complejidad: Hemoglobinopatías, Gammapatías Monoclonales, Bandas Oligoclonales

 14 min.



En el siguiente trabajo el Área de Proteínas-Hemoglobina de Laboratorios MANLAB nos presenta algunos casos clínicos de las distintas determinaciones que se realizan en el sector de Proteínas de MANLAB realizados durante el último año.



Laura Baigorria*, Antonella Invernizzi*, Raquel Osatinsky**
Área Proteínas-Hemoglobinas.- Manlab.- Diagnóstico Bioquímico y Genómico

*Bioquímicas; **Bioquímica Jefa- Consultora del Área
e-mail: laura.baigorria@manlab.com.ar



En el año 2016 publicamos en esta misma revista “Evaluación e interpretación visual de la curva obtenida por Electroforesis Capilar: Resultados inesperados”, en el cual se establece la importancia de un correcto análisis de la curva electroforética. El objetivo de este trabajo es presentar algunos casos de las distintas determinaciones que se realizan en el Sector de Proteínas de MANLAB, con los que nos hemos encontrado en el transcurso del último año.

Hemoglobinopatías

La molécula de hemoglobina (Hb) está formada por cuatro grupos hemo y cuatro subunidades proteicas denominadas globinas. Dependiendo de las cadenas globinas involucradas existen diferentes tipos de Hb.

La HbA constituye aproximadamente el 98% de la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario en el adulto y está formada por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$). El 2% restante está constituido por hemoglobina A2 ($\alpha_2\delta_2$).

Durante el desarrollo embrionario, hay cambios en la expresión genética que permite la sustitución de la Hb Fetal ($\alpha_2\gamma_2$) por

la adulta. La producción de HbA y HbA2 comienza a sintetizarse en cantidades significativas pocas semanas antes del nacimiento, y aumenta gradualmente después del parto como parte del cambio del tipo de Hb, de forma en que los primeros seis meses de vida tiene lugar un cambio completo de HbF a HbA, por lo que se recomienda solicitar estudios de elec-troforesis de Hb una vez superado este período.

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución de la síntesis de una cadena globina estructuralmente normal (talasemias). Estas Hb anormales, se caracterizan por un cambio de aminoácido en la cadena de α o β -globina, por mutaciones puntuales y raramente, deleciones o inserciones en los genes de α o β -globina. Hasta el 2014 según la base de datos Globin Gene Server fueron descritas 1198 variantes de Hb, la mayoría no presentan síntomas clínicos ni cambios hematológicos. Algunas pueden evidenciar fenotipo talasémico (HbE, Hb Lepore), deficiencia en la función de transporte de oxígeno (Hb Ohio), hemólisis por tratarse de Hb inestables (Hb Koln, Hb Leiden). Y otras como Hb New York, HbD-Punjad, pueden asociarse a HbS, HbC o talasemias y presentar manifestaciones clínicas más o menos severas.

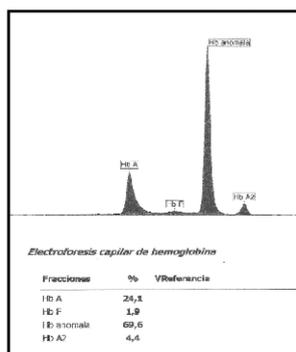
Las hemoglobinopatías más frecuentes y clínicamente significativas son HbS (β_6 (A3) Glu→Val, GAG>GTG), HbC (β_6 (A3) Glu→Lys, GAG>AAG), HbE (β_{26} (B8) Glu→Lys, GAG>AAG), presentando distintas manifestaciones según se encuentren en estado homocigota o heterocigota que incluyen distinta severidad de anemia hemolítica, cianosis, oclusión vascular, ictericia, dolor abdominal y articular entre otras. (Figura 1, 2, 3)

Gammapatías Monoclonales

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de patologías caracterizadas por la proliferación benigna o maligna de un clon de células plasmáticas, que producen una proteína homogénea denominada componente monoclonal (CM). El Mieloma Múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. Es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas.



Figura 1



Caso 1.

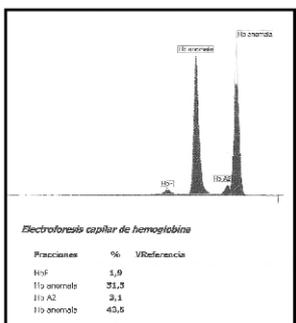
Paciente femenino, 37 años, con estudios para fertilización asistida. Antecedentes: Aborto espontáneo de 1º trimestre y muerte fetal tardía a las 32 semanas en 2001; Hermana en estudio eritropatía, probable portadora de HbS.

El médico solicita: "Estudio PROTROMBINA 20210 A" (Biología molecular); resultado "Homocigota normal" (Trombosis). Entre los genes mutados asociados al incremento del riesgo de trombosis venosa se encuentra la mutación G20210A del gen de la protrombina.

Se solicita: "Electroforesis de Hb" Resultado: Se observa HbS. La HbS altera la forma del eritrocito en las crisis hemolíticas, provoca oclusión venosa y a veces trombosis severas.

Este caso pone en evidencia como el paciente debe ser encarado por el médico teniendo en cuenta todas las especialidades para dar con el diagnóstico preciso (obstetra, hematólogo especialista en trombosis y un laboratorio que contemple prácticas de mediana y alta complejidad.

Figura 2



Caso 2.

Paciente masculino, edad 56 años.- Origen Brasil.-

Antecedentes:

Dermatológico: Caída de cabello, alopecia frontal. Cardiológico: HTA

Hematológico: Anemia drepanocítica. Neurológico:

Mareos, artrosis lumbosacra.-

Estudios de laboratorio: Hematocrito 36%, critrocitometría 36 mm. GcT: 95; bilirrubina total: 0,60; bilirrubina directa: 0,06; FAL: 436; TGP: 25; TGO:31.- Ferremia: 84; Ferritina: 24,6; Transferrina 288.-

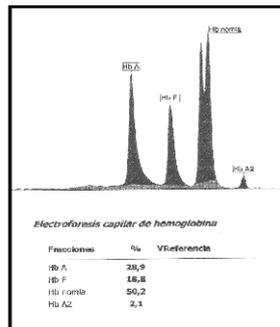
El médico solicita "Electroforesis de Hb": Resultado: Se observan dos Hb anómalas, un 51,5% de Hb S y un 43,5% de HbC.- Doble heterocigota para HbS+HbC.

En éste caso es el cardiólogo quien recaba antecedentes de anemia falciforme, que puede ocasionar oclusiones venosas y trombosis durante las crisis hemolíticas de la hemoglobinopatía S que presenta, asociada a una Hb C y probable beta talasemia.

(Figura 4)



Figura 3



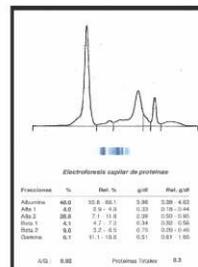
Caso 3.

Paciente femenina con diagnóstico de anemia drepanocítica, tratada con hidroxiurea.- Etnia: Portuguesa con ancestros Africanos.

Antecedentes familiares : Padre Talasémico + Hb D; madre Talasémica + HbS.- Solicitan un control de la paciente, se realiza "Electroforesis de Hb" Resultado: HbA : 28,9 %; HbF: 18,8 %; HbA2: 2,1%, y corren adosadas la Hb D y la Hb S sin separarse en forma completa formando un 50,2 %.

La Hidroxiurea eleva el valor de la Hb F disminuyendo los riesgos que provoca la anemia drepanocítica.

Figura 4



Caso 4.

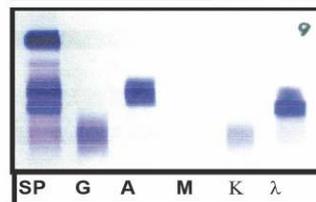
Paciente adulto al que se le solicita Proteínograma electroforético. No se conoce diagnóstico presuntivo. Se observa la presencia de dos Bandas Homogéneas (BH) una de movilidad Alfa 2 y otra con movilidad Beta 1 y discreta hipogammaglobulinemia.

Se sugiere su estudio por inmunofijación, y se realiza la misma observándose BH que reacciona con anti IgA y BH con anti Lambda de movilidades distintas.

Se trata de un hallazgo del laboratorio

Se solicita nueva muestra para proseguir y confirmar los estudios (tratar el suero con ZME para ver si la Ig A está o no polimerizada). No se recibió respuesta.

La IF la realizamos sin estar solicitada para poder realizar un informe correcto del proteínograma electroforético.



Clasificación de Gammapatías Monoclonales según International Myeloma Working Group:

El MM puede ser asintomático por lo que debe diferenciarse de la Gammapatía Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS). Esta última condición es bastante más frecuente que el MM, con una prevalencia estimada de 3-5% de las personas mayores de 70 años. La MGUS se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal < 3 g/dl y una plasmocitosis en la médula ósea menor del 10%. El MM asintomático o indolente que constituye el 15% de los nuevos casos de MM, tiene una proteína monoclonal >3 g/dl y una plasmocitosis en la médula ósea >10 %, pero en ambos casos con ausencia de anemia, hipercalcemia, lesiones líticas óseas e insuficiencia renal secundaria.

AmniSure®



RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANA FETAL (RPMF)

rueba AMNISURE: Confiable, rápida y no invasiva

- Método **INMUNO CROMATOGRÁFICO** basado en **ANTICUERPOS MONOCLONALES**
- Detecta el **MARCADOR EXCLUSIVO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO PAMG-1**
- Alta **SENSIBILIDAD (99%)** y **ESPECIFICIDAD (98%)** para el diagnóstico positivo o negativo de RPMF
- Prueba **SIMPLE** de hisopado vaginal
- Es un test **RÁPIDO**, que proporciona resultados en 5 a 10 minutos
- Mínimamente invasivo, **NO REQUIERE USO DE ESPÉCULO**, reactivos adicionales, ni otros equipos



tecnolab



ISO 9001:2008
Management
System
www.tuv.com
ID 9105021430

Estomba 964 | C1427COV CABA
Buenos Aires | Argentina
Tel: 54 11 4859 5300
info@tecnolab.com.ar

www.tecnolab.com.ar

- Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS): Estas gammapatías se diagnostican habitualmente en pacientes asintomáticos, como hallazgos en el proteinograma de una “banda monoclonal”

- Mieloma múltiple:

- 1– Mieloma Asintomático, indolente o smoldering (SMM).

- 2– Mieloma Múltiple Sintomático.

- 3– Mieloma Múltiple No Secretor.

- 4– Plasmocitoma Solitario (de los huesos).*

- 5– Plasmocitoma Extramedular.*

- 6– Plasmocitoma solitario múltiple*.

- 7– Leucemia a células plasmáticas*

*Formas atípicas.

- Macroglobulinemia de Waldenström: caracterizado por una proliferación monoclonal de linfocitos B que infiltran médula y órganos linfoides, con capacidad de sintetizar y segregar cantidades elevadas de inmunoglobulina M monoclonal. (Infiltración linfoplasmocitaria)

- Enfermedades de las cadenas pesadas: síndromes linfoproliferativos en los que una población linfocítica B tiene capacidad de liberar al suero cantidades elevadas de inmunoglobulinas incompletas que tan sólo contienen la cadena pesada.

- Amiloidosis primaria: Sustancia Amiloide se deposita en los tejidos en cantidades suficientes como para deteriorar la función normal del órgano afectado.

En uno de los casos clínicos presentados se podrá observar la progresión de un SMM a MM por estudios de laboratorio bioquímico, que la cuantificación de cadenas livianas libres en suero no sustituye al uroproteinograma ni a la IF de orina; este es un dato a tener en cuenta cuando se realiza la evaluación del estadio del paciente mielomatoso. (Figura 5a, 5b)

La determinación de Cadenas Livianas Libres (CLLs) en suero contribuyeron a mejorar el diagnóstico, monitoreo y pronóstico en determinados tipos de MM, especialmente en el MM no secretor u oligosecretor, en la Amiloidosis y en el seguimiento de las MGUS (enfermedad pre-mielomatosa) considerando que la importancia de seguir esta patología en el tiempo ya que puede evolucionar a un MM.

Los valores de las CLLs y la relación k/l que se obtienen son de un valor inestimable, tal como se menciona en el párrafo anterior, pero no siempre definen el diagnóstico.

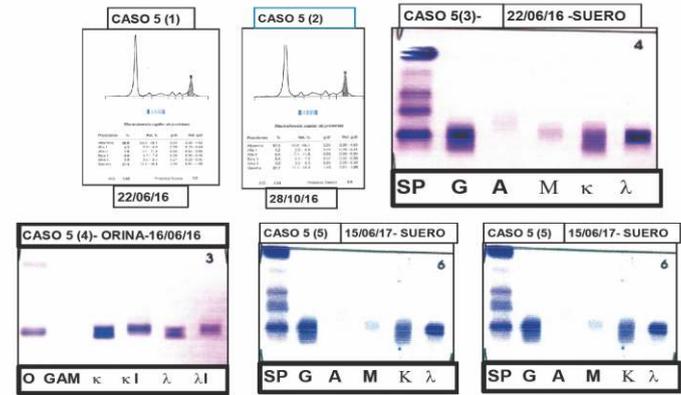
Bandas Oligoclonales

El estudio de bandas oligoclonales (BO) se solicita ante la sospecha de una enfermedad desmielinizante. El método de detección más sensible y recomendado en la actualidad, es el isolectroenfoque (IEE) en gel de agarosa, que consiste en la separación de inmunoglobulinas IgG según sus puntos isoeléctricos, que se realiza de manera simultánea en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en suero. Las bandas presentes se visualizan enfrentándolas a anticuerpos

específicos (anti-IgG), considerándose un resultado positivo cuando se observan 2 o más bandas oligoclonales en LCR.



Figura 5 (a)



Caso 5.- Monitoreo de un paciente con Mieloma Indolente. Estudios en suero y orina

Figura 5 (b)

Caso 5.
 Paciente masculino de 69 años.- Solicitan:
 16/06/2016
 PE.- Se observa BH de movilidad gamma.
 IF.- BH IgG-Lambda; IgA, IgM y Kappa oligoclonal.
 Cadenas Livianas en orina: BH Kappa, BH Kappa libre.- BH Lambda, BH Lambda libre.
 Cadenas pesadas en orina: No se observan.
 15/06/2017
 PE.- Persiste la Banda Homogénea de movilidad gamma.
 IF en suero: BH IgG, BH Lambda.- IgA, IgM y Kappa policlonal.
 IF en orina.- CM Kappa, BH Kappa Libre; CM Lambda, BH Lambda Libre.
 Cuantificación de cadenas livianas libres en suero:
 Kappa: 400 mg/l ; Lambda: 161 mg/l ; Relación k/l: 2.48
 20/01/18
 PE, IF suero, IF orina se observa mismo resultado que control anterior. El paciente esta vez presenta anemia y cambia de médico tratante pero sigue con mismo laboratorio derivante. El diagnóstico presuntivo cambió de MM indolente hace 2 años a MM actualmente.
 Podría tratarse de un mieloma biconal; uno IgG-Lambda y un mieloma a cadenas livianas (o micromolecular).
 Como laboratorio de derivación no siempre se puede hablar con el médico tratante para obtener más datos y/o sugerir otros estudios.

En condiciones normales la IgG presente en LCR proviene principalmente de la difusión pasiva desde el plasma. El aumento de la síntesis intratecal (SIT) de IgG evidencia una alteración inmunológica y un proceso inflamatorio en el SNC, que puede medirse de forma cuantitativa a través del índice IgG/Alb, o de forma cualitativa a través de la presencia de bandas oligoclonales.

Actualmente este estudio es el de mayor utilidad para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM) (Figura 6). No obstante, a pesar de la alta sensibilidad del método, las bandas oligoclonales no son específicas para detectar esta enfermedad, y se encuentran presentes en otras patologías inflamatorias o infecciosas como por ejemplo neuromielitis óptica, Síndrome de Guillain Barré, neurosarcoidosis, vasculitis del SNC, encefalitis virales, entre otras.

Para el análisis y evaluación de las bandas oligoclonales, existen 5 patrones estandarizados internacionalmente de IEE:

- Tipo 1. Distribución policlonal en suero y LCR. No se observan bandas oligoclonales. (Normal)
- Tipo 2. Presencia de bandas oligoclonales en LCR con ausencia en suero. (Síntesis intratecal de IgG).
- Tipo 3. Presencia de mayor número de bandas en LCR que en suero. (Síntesis intratecal y sistémica).

Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
ELISA x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests
- **MultiSure** Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag
Inmunocromatografía – Test Rápido x 20 tests



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



Zika



- **Zika IgM Captura**
ELISA x 96 tests
- **DPP Zika IgM /IgG**
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests



Chikungunya



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



- Tipo 4. Similar patrón de bandas oligoclonales en LCR y suero. Inflamación sistémica.
- Tipo 5. Banda monoclonal en LCR y suero.

En el caso que presentamos el patrón de bandas oligoclonales observado es tipo 5, que es poco frecuente de encontrar ya que es compatible a una Gammopatía Monoclonal, y para el diagnóstico o sospecha de las mismas no es común se solicite estudio de bandas oligoclonales. Debido a esto se decide realizar una inmunofijación al suero, confirmando nuestra sospecha al observar un componente monoclonal IgG-kappa. (Figura 7)



Figura 6

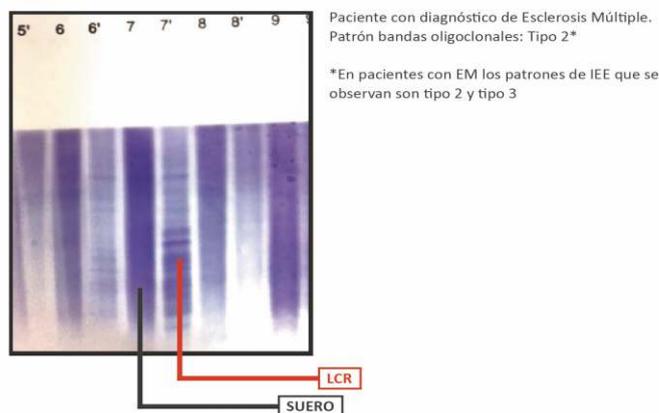
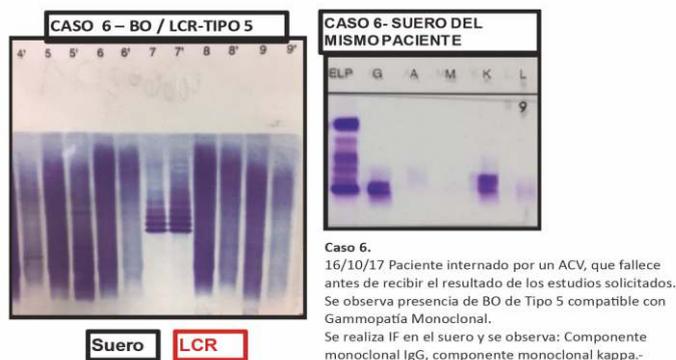


Figura 7



Bibliografía

- 1.- β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint.- Vincenzo De Sanctis, Christos Kattamis, Duran Canatan, Ashraf T. Soliman, Heba Elsedfy, Mehran Karimi, Shahina Daar, Yasser Wali, Mohamed Yassin, Nada Soliman, Praveen Sobti, Soad Al Jaouni, Mohamed El Kholi, Bernadette Fiscina and Michael Angastiniotis.-www.mjhd.org.- Mediterr J Hematol Infect Dis 2017; 9; 2017018
- 2.- Detection of Compound Heterozygous of Hb Constant Spring and Hb Q-Thailand by Capillary Electrophoresis and High Performance Liquid Chromatography.- Sakorn Pornprasert , Manoo Punyamung.- Indian J Hematol Blood Transfus (Apr-June 2015) 31(2):229-232
- 3.- Detection of Co-inheritance of Hb Hope and Hb Constant Spring in Three Thai Samples by Capillary Electrophoresis.- Sitthichai Panyasai, Sakorn Pornprasert.- Published online: 14 September 2015.- Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine 2015
- 4.- Hemoglobin D-Punjab: origin, distribution and laboratory diagnosis Lidiane de Souza Torres, Jéssica Viviani Okumura, Danilo Grünig Humberto da Silva, Claudia Regina Bonini-Domingos Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brazil.- Journal of Medical Genetics, 1980, 17, 183-186
- 5.- Haemoglobin K Woolwich: a study of the family of a homozygote R CABANNES, P AMEGNIZIN, A SANGARE, D ARNE, R CASEY, AND H LEHMANN.- Global Journal of Health Science; Vol. 8, No. 3; 2016
- 6.- Hydroxyurea: Clinical and Hematological Effects in Patients With Sickle Cell Anemia.- Bijan Keikhaei, Homayon Yousefi & Mohammad Bahadoram.- Global Journal of Health Science; Vol. 8, No. 3; 2016
- 7.- The Hemoglobin E Thalassemias.- Suthat Fucharoen and David J. Weatherall Copyright # 2012 Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011734
- 8.- Hemoglobinopathies: A Longitudinal Study Over Four Decades.- Elisabeth Kohne, Enno Kleihauer Kleihauer Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2010; 107(5): 65-71
- 9.- <http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Utilidad-cl%C3%A9nica-de-las-bandas-oligoclonales.pdf>.-
- 10.- http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572015000200009
- 11.- http://portal.scpfte.com/wp-content/uploads/2017/09/Hemoglobinopat%C3%ADas_y_Talasemias.pdf
- 12.- Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma.- S. Vincent Rajkumar, MD | 2016 Educational Book | Meeting Library
- 13.- Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics.- Ellen Jenner UK Clinica Chimica Acta 427 (2014) 15-20
- 14.- International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.- S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giampaolo Merlini, María-Victoria Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efsthathios Kastritis, Paul Richardson, Ola Landgren, Bruno Paiva, Angela Dispenzieri, Brendan Weiss, Xavier LeLeu, Sonja Zweegman, Sagar Lonial, Laura Rosinol, Elena Zamagni, Sundar Jagannath, Orhan Sezer, Sigurdur Y Kristinsson, Jo Caers, Saad Z Usmani, Juan José Lahuerta, Hans Erik Johnsen, Meral Beksac, Michele Cavo, Hartmut Goldschmidt, Evangelos Terpos, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Brian G M Durie, Jesus F San Miguel.- www.thelancet.com/oncology Vol 15 November 2014.
- 15.- Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis.-A Consensus Statement Mark S. Freedman, MSc, MD, FRCP; Edward J. Thompson, DSc; Florian Deisenhammer, MD; Gavin Giovannoni, PhD; Guy Grimsley, PhD; Geoffrey Keir, PhD; Sten Öhman, PhD; Michael K. Racke, MD; Mohammad Sharief, PhD; Christian J. M. Sindic, MD, PhD; Finn Sellebjerg, MD, PhD, DMSci; Wallace W. Tourtellotte, MD, PhD.- ARCH NEUROL/VOL 62, JUNE 2005 WWW.ARCHNEUROL.COM ©2005 American Medical Association.



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico



Mecanismos de virulencia de *Escherichia coli* enteropatógena

 34 min.



La *E. coli* se encuentra entre las principales causas bacterianas responsable de la enfermedad diarreica aguda (EDA) que afecta a adultos y niños. La EDA es un problema de salud pública mundial, especialmente en los países en vía de desarrollo y es una de las causas de mortalidad en niños bajo cinco años de edad. En la siguiente revisión les presentamos información actualizada sobre los factores de virulencia y los mecanismos de patogenicidad implicados en la adhesión y colonización de siete patotipos de *E. coli*. Profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la interacción con el humano es importante para orientar las investigaciones hacia el desarrollo de vacunas o nuevas herramientas para su diagnóstico y control.



Ana Elvira Farfán-García,
Sandra Catherine Ariza-Rojas,
Fabiola Andrea Vargas-Cárdenas y

Lizeth Viviana Vargas-Remolina
Universidad de Santander- UDES, Bucaramanga,
Santander, Colombia.

Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de
Bacteriología y Laboratorio Clínico..



Resumen

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es un problema de salud pública mundial, especialmente en los países en vía de desarrollo y es una de las causas de mortalidad en niños bajo cinco años de edad. Los agentes etiológicos de EDA incluyen virus, bacterias y parásitos, en ese orden. Dentro de las bacterias, *Escherichia coli* está clasificada como uno de los principales agentes diarreagénicos y se trasmite por el consumo de agua y alimentos contaminados o mal cocidos. Esta revisión recopiló información actualizada sobre los factores de virulencia y los mecanismos de patogenicidad implicados en la adhesión y colonización de siete patotipos de *E. coli* denominados, *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroinvasora

(ECEI), *E. coli* shigatoxigénica (ECST), *E. coli* enteroagregativa (ECEA) y *E. coli* de adherencia difusa (ECAD). Un último patotipo, *E. coli* adherente invasor (ECAI) asociado a la enfermedad de Crohn también fue revisado. Los patotipos diarreagénicos de *E. coli* afectan a diferentes grupos poblacionales y el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la interacción con el humano es importante para orientar las investigaciones hacia el desarrollo de vacunas o nuevas herramientas para su diagnóstico y control.

Introducción: En los últimos años, las muertes de niños bajo cinco años de edad han disminuido; no obstante, las cifras aún son alarmantes. Entre las primeras causas de muerte por infecciones se encuentran la neumonía, seguida por diarrea y malaria (1-3). Datos obtenidos de análisis sistemáticos, demostraron que entre los años 2010 y 2011 se presentaron entre 7,6 y 6,9 millones de muertes de niños bajo cinco años de edad, respectivamente. El 9,9% de esas muertes fue a causa de la diarrea (2). Rotavirus, calicivirus, *Escherichia coli* enteropatógena y *E. coli* enterotoxigénica causaron más de la mitad de

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 ●
Rígorosos 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



los casos (2,3).

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es una problemática que afecta a adultos y niños y *E. coli* se encuentra entre las principales causas bacterianas de diarrea. Sus patotipos se han relacionado con mayor frecuencia a EDA en niños bajo cinco años de edad (4).

Se han descrito seis patotipos de *E. coli* involucrados en procesos diarreicos, mediante la identificación de factores de virulencia y mecanismos de patogenicidad. *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroinvasora (ECEI), *E. coli* shigatoxigénica (ECST), *E. coli* enteroagregativa (ECEA), *E. coli* adherente difusa (ECAD) (5) y *E. coli* adherente invasora (ECAI) (6).

Escherichia coli enteropatógena es el patotipo más asociado a diarrea en lactantes y algunas veces se asocia a vómito y fiebre (7). *Escherichia coli* enteroinvasora es de importancia en niños sobre seis meses de edad, su manifestación general es diarrea y en ocasiones va acompañada de sangre y moco (8). *Escherichia coli* enterotoxigénica tiene mayor frecuencia en niños bajo dos años, la diarrea puede acompañarse de fiebre y algunas veces vómito y es el principal agente causal de la diarrea acuosa del viajero seguido por ECEA y otras etiologías como *Salmonella* spp, *Shigella* spp o *Campylobacter jejuni* (9). *Escherichia coli* enteroagregativa suele causar diarrea persistente de un color verde característico y con presencia de moco. La diarrea acuosa causada por ECAD se presenta sin sangre, en niños que van desde el año hasta los cinco años de edad (8). Y por último, ECST, que causa dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y poca fiebre, es el principal agente etiológico asociado al síndrome hemolítico urémico (SHU), caracterizado por daño renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (10). En los casos más graves puede causar complicaciones del sistema nervioso central (11,12).

Dada la importancia clínica que tiene la enfermedad diarreica en el mundo, la presente revisión recopiló información actual sobre los factores de virulencia de los patotipos de *E. coli* como uno de los principales agentes diarreagénicos, con el propósito de que esta información propor-

cione datos de interés en el conocimiento de este patógeno.

Métodología: Para esta revisión se usaron las bases de datos EBSCO, Science Direct, NCBI y Hinary, usando términos como “*Escherichia coli* virulence, virulence factors, enteropathogenic, enterohemorrhagic, enteroinvasive, enterotoxigenic, enteroaggregative, diffusely adherent y adherent invasive”. Se tomaron en cuenta investigaciones originales y revisiones con artículos completos disponibles, de los cuales se incluyeron en total 143 artículos.

Resultados: *Escherichia coli* enteropatógena.

Es el agente causal de diarrea en niños bajo dos años, que causa frecuentemente brotes epidémicos en lugares cerrados como guarderías y hospitales. La enfermedad puede ser moderada a grave y se ha asociado a alta mortalidad (10-40%), principalmente en los países en vías de desarrollo. En el año 2010 se notificaron 121.455 muertes por este patotipo (13). El período de incubación es de 3 a 24 h y el cuadro diarreico puede tornarse persistente y acompañarse de fiebre y vómito.

Las cepas de ECEP se dividen en típicas y atípicas, por la presencia (típicas) o ausencia (atípicas) de un plásmido de virulencia llamado factor de adherencia de ECEP (EAF: *EPEC adherence factor*) (14). La caracterización de las cepas atípicas ha cobrado importancia debido a que su aislamiento ha aumentado no sólo en niños asintomáticos sino también en niños con diarrea durante brotes epidémicos de diarrea.

En la infección intestinal por ECEP se producen cambios en la actividad fisiológica normal del enterocito debido al aumento de la secreción de electrolitos por parte de las células hacia el espacio extracelular, al aumento de la permeabilidad de las uniones intra e intercelulares y al cambio estructural, en la forma, de la región apical del enterocito. Éste pierde su capacidad absorptiva y los solutos se acumulan en el lumen intestinal, lo que conduce a diarrea acuosa.

Los mecanismos fisiopatológicos que originan el cuadro diarreico se relacionan principalmente con la alteración de la célula intestinal debido a la lesión de adhesión y borrado (A/E: *attaching/effacing*) y a la formación de pedestales (15,16).

Para el **primer mecanismo**, ocurren tres eventos de forma prácticamente simultánea:

- **Adherencia inicial al enterocito.** La bacteria entra en contacto con la célula mediante un flagelo y el pili tipo IV (BFP: *bundle-forming pilus*), que tienen como función la auto-agregación bacteriana y la adherencia a la célula mediante la formación de microcolonias (17,18). Este pili es codificado por 14 genes, los cuales son regulados por el operon *per* (*plasmid-encoded regulator*) (19) y por una proteína DsbA que forma enlaces disulfuro para darle estabilidad (20). Estos genes se localizan en el plásmido de virulencia EAF (21).

- **Translocación de señales intracelulares.** Ésta es facilitada por el sistema de secreción tipo 3 (T3SS: *type III secretion system*), mediante el cual diversas proteínas efectoras ingresan al enterocito (22,23). Este sistema macromolecular es codificado en la isla de patogenicidad locus de esfacelamiento del enterocito (LEE: *locus of enterocyte effacement*) (24), el cual se divide en cinco operones policistrónicos (LEE1-LEE5). LEE1-LEE3 codifican los genes de las proteínas Esc (Esc: *E. coli secretion*) que conforman el T3SS (18), LEE4 codifica los genes de las proteínas secretoras Esp (en inglés Esp: *EPEC-secreted proteins*) (EspA, EspB y EspD) y para algunas efectoras (EspF, EspG, EspH, EspZ y Map) (25). Finalmente, LEE5 codifica los genes *eae* para la adhesina bacteriana íntima y *tir* para el correspondiente Tir (Tir: *translocated intimin receptor*). La expresión génica de LEE, está regulada por *per*, Ler (*LEE-encoded regulator*), GrlA (*Global regulator of LEE activator*) y GrlR (*global regulator of LEE repressor*) (26). Estas proteínas efectoras contribuyen al daño celular mediante la formación de conductos o filamentos (EspA, EscF) (27) y poros para la translocación de proteínas en la membrana del enterocito (EspB, EspD) (28), cambios del potencial de membrana de la mitocondria (proteína asociada a la mitocondria Map: *mitochondria-associated protein*), formación transitoria de filopodios mediante la activación de GTPasas (29,30), reorganización y pérdida de la nucleolina para bloquear el proceso del ARNr (EspF) (31) y la alteración de los microtúbulos en algunas células epiteliales (EspG) (32) (Figura 1). Otra proteína efectora muy importante es EspC, secretada por el sistema de secreción tipo V, que está

involucrada en la citotoxicidad celular durante la adhesión bacteriana, la formación de pedestales y poros (33,34).

- **Adherencia íntima bacteriana.** De forma simultánea a la unión de T3SS al enterocito y a la entrada de las proteínas efectoras a través de los poros, la bacteria ingresa la proteína Tir (receptor) que facilita la adherencia a la íntima bacteriana y es indispensable para la formación del pedestal y la lesión intestinal (35). Una vez dentro de la célula hospedera, la cabeza de Tir se proyecta a la superficie de la membrana del enterocito, donde actúa como receptor para la íntima y para la transmisión de señales después de la interacción (36). Esto contribuye al segundo mecanismo de polimerización de la actina y a la formación de pedestales.

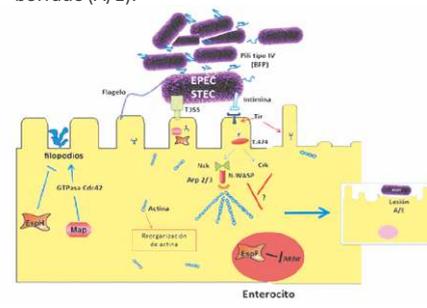
En el **segundo mecanismo**, la polimerización, se forman largas cadenas de actina que alteran la morfología del citoesqueleto, se dañan las microvellosidades y éstas pierden su función (37). Para

la formación del pedestal, Tir es fosforilada en tirosina 474 (37). Posteriormente, la tirosina 474 se une a las proteínas adaptadoras de la célula hospedera (Nck: *Non-catalytic tyrosine kinase*). Nck activa N-WASP (*neural Wiskott-Aldrich-syndrome protein*) que a su vez activa el complejo Arp 2/3 mediador de la polimerización de actina (38). Otra proteína adaptadora es la Crk (Crk: *CT10 regulator of kinase*) que compite con Nck por la unión a la tirosina 474, con la diferencia que Crk inhibe la polimerización de actina (39), aunque no se ha entendido cuál función cumple al regularla negativamente (Figura 1). Este proceso es regulado por EspH y por Tir-intimina de manera independiente (40,41). Por último, EspZ bloquea la translocación de proteínas al finalizar la infección o durante ésta. Ésta se une a EspD mediante la inhibición del paso de EspF, Map y Tir (41).



Figura 1: *E. coli* enteropatógena. La adherencia de ECEP (EPEC en la figura) está mediada por un flagelo y por el pili tipo IV (BFP) que también une

las bacterias entre sí formando microcolonias, permitiendo que éstas se separen y colonicen. ECEP y ECST (STEC en la figura) tienen un sistema de secreción (T3SS) que inyecta proteínas en la célula, dentro de ellas se encuentra EspF que se dirige al nucléolo donde bloquea el proceso del ARNr. Map que induce la formación de filopodios activando una GTPasa Cdc 42, aunque sólo es momentáneo porque después EspH interrumpe esta formación para que otra proteína llamada Tir unida a la íntima (proteína de la membrana externa de la bacteria) se fosforile en tirosina 474, el cual se une a proteínas adaptadoras como Nck o Crk. Nck activa a N-WASP que a su vez activa Arp 2/3, mediador de la polimerización de actina. La unión Tir-Intimina finalmente provoca la reorganización de la actina, alterando la morfología y formando las lesiones de adhesión y borrado (A/E).



GEMATEC
equipamiento para medicina

Radiometer Analizador de Inmunoensayo AQT90 FLEX

- Parámetros medidos: Troponina T, Troponina I, CKMB (masa), Mioglobina. NT-proBNP. PCR. BhCG y Dímero-D.
- Carga continua de muestras, tiempo promedio de resultado 10 minutos.
- Aspiración de muestra a partir de tubo cerrado (sangre entera, plasma o suero)

QUÍMICA CLÍNICA



INMUNOLOGÍA



MEDIO INTERNO



HEMATOLOGÍA



REPRESENTANTE EN ARGENTINA

RADIOMETER

mindray

Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro
Buenos Aires, República Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666
ventas@gematec.com.ar
www.gematec.com.ar



NUEVO



Escherichia coli shigatoxigénica

Este patógeno se caracteriza por producir una o más toxinas Shiga (Stx) similares a las producidas por *Shigella dysenteriae* tipo 1, por lo que se les denomina shigatoxigénicas (842). También se han descrito como *E. coli* enterohemorrágica (EHEC, del inglés *enterohemorrhagic E. coli*) y *E. coli* verotoxigénica (VTEC, del inglés *verotoxigenic E. coli*) debido a la producción de una toxina con efecto citotóxico sobre las células vero (43). ECST es un patógeno de carácter zoonótico de gran importancia en salud pública, que causa dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y poca fiebre. Es el principal agente etiológico del síndrome hemolítico urémico SHU (10,11), el cual ocurre aproximadamente en 5 y 10% de los casos y produce anemia hemolítica, trombocitopenia y falla renal.

Escherichia coli shigatoxigénica es prevalente en países desarrollados como Estados Unidos de América, Canadá, Australia y en algunos de Europa. En Latinoamérica, es endémica en Argentina con una prevalencia aproximada de 500 casos por año y una incidencia de 12 a 14 casos por cada 100.000 en niños bajo cinco años, presentándose el mayor número de casos de SHU en el mismo grupo etario, con una mortalidad entre 3 y 5% (44). Sin embargo, ECST puede afectar a todos los grupos de edad, en los cuales puede provocar enfermedad grave.

Más de 400 serotipos de ECST han sido implicados en los brotes esporádicos humanos que cursan desde enfermedad leve a colitis hemorrágica y SHU en los casos más graves. La colitis hemorrágica está mediada por las toxinas Stx, la que puede progresar a colitis gangrenosa, perforación del intestino, peritonitis o sepsis (45). El serotipo O157:H7 es el más importante en clínica.

A continuación se describen sus mecanismos de patogenicidad más importantes:

- **Adherencia de ECST:** La interacción de ECST con los enterocitos está mediada por la intimina y el T3SS, descritos en ECEP. La unión de la intimina con su receptor Tir y a la nucleolina (46), contribuye en la fijación inicial de ECST a la célula, lo que produce lesiones A/E características de este patotipo (Figura 1) (47). Al igual que en ECEP, los factores que participan en la formación de la lesión se codifican en la isla de patogenicidad LEE (24).
- **Toxina Stx:** Ésta tiene los subgrupos Stx₁ y Stx₂, inmunológicamente diferentes y cada cepa puede presentar uno o ambos. Stx₂ está más asociado a los casos de SHU (48,49) y está compuesta por las subunidades A y B (Figura 2a). El ingreso a la célula y la distribución de la toxina hacia diferentes órganos son mediados por tres mecanismos principales: a) **Macropinocitosis (MPC):** permite la entrada de Stx cuando el receptor de las membranas globotriaosilceramida 3 (Gb3) no es expresado por la célula, como en el caso de los enterocitos. La MPC ocurre independientemente de T3SS y de la intimina, es decir, es estimulada por la reorganización de la actina mediante la proteína P secretada por *E. coli* (EspP: *E. coli* secreted protein P) (50,51), que contribuye a la formación de microcolonias y a la adhesión a células epiteliales de colon T84 (51) (Figura 2b); b) **Transcitosis:** mediante vesículas la toxina pasa de un espacio extracelular a otro (Figura 2b) (52). Este mecanismo aún está en estudio; no obstante, se conoce que

aumenta debido a la MPC y facilita la propagación sistémica de la toxina hacia las células endoteliales que expresan Gb3, siendo el endotelio glomerular el que expresa los mayores niveles (10). Le siguen en su orden las células endoteliales del intestino y cerebro (50,52,53); c) **Endocitosis:** una vez se une la subunidad B de la toxina al receptor Gb3 y posteriormente, mediante invaginación de la membrana celular, la toxina es introducida al citoplasma (54). Adicionalmente, el fragmento A₁ de la subunidad A, realiza actividad enzimática sobre el ARNr 28S, inhibe la síntesis proteica y conduce a la muerte celular (55)(Figura 2c).

- **Otros factores de virulencia de ECST:** Adicionalmente, el plásmido pO157 de ECST codifica genes para catalasa-peroxidasa (katP) (56), adhesina ToxB (57), metaloproteasa dependiente de zinc (StcE) (58-61) y para la enterohemolisina (Ehx) (59), cuyas funciones están principalmente enfocadas a mediar la unión a la célula hospedera, degradación de mucinas y glicoproteínas, regular mecanismos de inflamación y citotoxicidad, entre otras (56-63).

Escherichia coli enterotoxigénica

Es uno de los agentes más frecuentemente identificados en diarrea aguda. Aproximadamente, cada año se presentan 280 millones de infecciones por ECET en niños bajo 4 años, de los cuales entre 300.000 a 500.000 mueren y se cree que más de 40 millones son asintomáticos (64). Se conoce como diarrea del viajero y tiene amplia distribución en países en vías de desarrollo. Sin embargo, es frecuente aislarla de personas asintomáticas. En algunos casos la diarrea por ECET puede ser leve, sin presencia de moco o sangre; en otros casos puede ser profusa causando deshidratación grave. Algunos casos presentan cefalea y vómito (3,5,9).

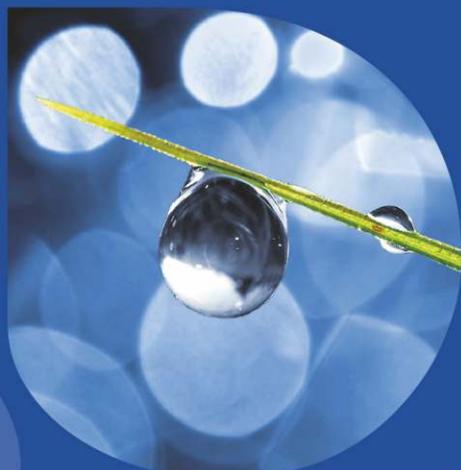
Cada cepa tiene estructuras en su superficie, necesarias para la adhesión, denominados factores de colonización (CFs: *colonization factors*) y que en ECET son llamados antígenos de superficie coli (CSs: *Coli surface antigens*), antígenos de los factores de colonización (CFAs: *colonization factor antigens*) o PCFs (*putative colonization factors*). De estas estructuras fimbriales, afimbriales, helicoidales o fibrilares, hasta la fecha se conocen aproximadamente 25, en su mayoría codificados en plásmidos de virulencia (9,65-67). Las toxinas y los perfiles de adhesinas son variables entre poblaciones y regiones geográficas.

En ECET son dos los principales mecanismos de patogenicidad: adherencia y toxinas.



Figura 2. *E. coli* shigatoxigénica. **a.** La toxina Shiga (Stx) está compuesta por una subunidad A que tiene dos fragmentos: A1 con actividad enzimática y A2 que se une a la subunidad B, pentámero encargado de la unión al receptor Gb3 en la célula hospedera; **b.** Existen factores como EspP que estimulan la reorganización de actina en ausencia de receptores Gb3, que permiten la entrada de Stx al enterocito por medio de macropinocitosis (MPC) y se desplaza dentro de la célula por transcitosis para llegar a la circulación; **c.** Sxt viaja hasta encontrar el receptor Gb3 que se une a la subunidad B de la toxina y permite la

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

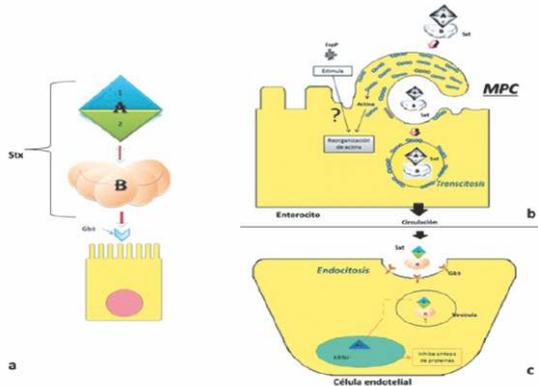
ENT

 **NextLAB®**

SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by Genetrics 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

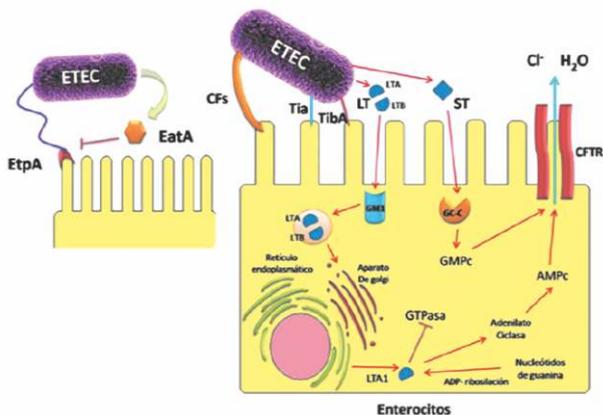
entrada a las células endoteliales por endocitosis, donde la subunidad A1 se dirige al ARNr para bloquear la síntesis de proteínas y producir la muerte celular.



- **Adherencia:** Los CFs se encargan de la adhesión de las bacterias a receptores (fibronectina, glicosfingolípidos y glicoproteínas) de las células epiteliales del intestino delgado, lo que permite su colonización (65-67). Algunos de estos CFs se han asociado a movilidad y autoagregación bacteriana (67,68). Aproximadamente, en 50% de las cepas de ECET no se logran identificar los CFs (66). Para la adherencia de ECET a las células epiteliales, la bacteria expresa la EtpA, exoproteína de adhesión (TPS: *two-partner secretion*) situada al extremo del flagelo, para permitir que los CFs se adhieran a éstas. Inmediatamente después, el auto-transportador EatA (EatA: *autotransporter A*) incluida en el grupo de las serin-proteasas (SPATES: *serine protease autotransporter of Enterobacteriaceae*) inhiben la actividad de EtpA, lo que da origen a la adhesión de ECET a los enterocitos por el loci toxigénico de invasión A (Tia: *toxigenic invasion loci A*), una proteína de membrana externa y el loci toxigénico de invasión B (TibA: *toxigenic invasion loci B*) (Figura 3) (69-72).



Figura 3. *E. coli* enterotoxigénica. ECET (ETEC en la figura) se une a los enterocitos por EtpA. EatA inhibe a EtpA para lograr la adhesión por CFs, Tia y TibA. LT se une al GM1 entrando por endocitosis y genera un aumento del AMPc. ST tiene como receptor a GC-C, donde origina altos niveles de GMPc para terminar los dos procesos con la secreción de cloruro y demás electrolitos por el canal CFTR.



Otro de los factores de colonización importantes es el *longus type IV pilus*, que actúa de manera semejante al BFP de ECEP e interviene en la auto-agregación bacteriana (68,73,74).

Toxinas: El principal factor de virulencia de ECET es la secreción de enterotoxinas termoestables (ST: *heat-stable enterotoxin*) y enterotoxinas termolábiles (LT: *heat-labile enterotoxin*). Existen dos tipos de LT (LT-I y LT-II); las LT-I están directamente asociadas a cepas humanas. Cada toxina se divide en dos subunidades A y B (72). ECET secreta, mediante el sistema de secreción tipo 2, la LT dentro de las vesículas de la membrana externa (OMVs: *outer membrane vesicles*) (75) y posteriormente con ayuda de la subunidad B de LT se une al gangliósido GM1, que por endocitosis permite que las OMV ingresen al citoplasma. Una vez allí, se dirige al aparato de Golgi y al retículo endoplasmático (76) (Figura 3). La subunidad LT-A1 presente en el citosol se une, mediante ribosilación del ADP, a los nucleótidos de guanina (Gs), inhibe la actividad de GTPasa y activa la adenilato ciclasa (76). Estas reacciones producen un aumento del AMP cíclico, lo que estimula la secreción de cloruro y demás electrolitos a través del canal regulador transmembranar de la fibrosis quística (CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) e impide la absorción del intestino y de esta forma ocasiona diarrea secretora de amplia intensidad (77) (Figura 3). En las ST, la unión está mediada por la guanilato-ciclasa-C (GC-C) y existe un aumento del GMP cíclico dependiente de la proteína quinasa II donde se produce el mismo efecto de la LT al aumentar la secreción por el CFTR (78). Además, las ST tienen la capacidad de controlar la proliferación celular. Según estudios, inhibe la síntesis de ADN en células de cáncer de colon, que depende de los niveles de calcio intracelulares (Figura 3) (79,80). La citolisina A (ClyA: *cytolysin A*) expresada del gen *clyA* también ha sido descrita como citotoxina de ECET cuyas funciones son la formación de poros, inducción de apoptosis en los macrófagos y actividad hemolítica (81-83).

Escherichia coli enteroagregativa

Causa diarrea aguda o persistente, tanto en niños como en adultos, en países en vías de desarrollo y se identifica con frecuencia en cuadros diarreicos de personas de países industrializados y en pacientes infectados por VIH. Este patotipo se adhiere a la mucosa intestinal, la coloniza y produce un efecto citotóxico que causa diarrea de tipo acuosa sin fiebre, con secreción de moco (84,85). Entre las cepas de ECEA existe gran variabilidad en la presencia de factores de patogenicidad; por consiguiente, en los modelos estudiados aún no se ha encontrado relación entre un genotipo o fenotipo específico y el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente describe la asociación entre las cepas ECEA y el grupo filogenético D, principalmente en pacientes sintomáticos (84).

- **Adherencia:** La patogénesis de esta bacteria exhibe en común, la formación de microcolonias (85) y un patrón de adherencia-agregativa (AA: *aggregative-adherence*) a células HEp-2 y HeLa descrito como "apilación de ladrillos" (86). ECEA presenta plásmidos pAA, que codifican varios factores de virulencia, en los que se incluye un regulador AggR perteneciente a la familia de activadores transcripcionales AraC/XylS, el que se encuentra en la mayoría de las cepas; se sugirió el término "ECEA típica" a aquellas que lo expresan

(87,88). Algunos genes regulados por AggR son los factores necesarios para la expresión del patrón AA que implica las fimbrias AAF con variantes I, II, III y IV (este último también llamado adhesina Hda) codificadas por los genes *aggA*, *aafA*, *agg3A* y *agg4A* (89-91). Se han relacionado con la formación de microcolonias otros genes regulados por AggR, entre los que se incluyen una proteína *lrp2* involucrada en la expresión de yersiniabactin (sideróforo) encontrada en especies de *Yersinia*, una enterotoxina de *Shigella* (*ShET1: shigella enterotoxin 1*) codificada por el gen *set1A* (85), y por último dos proteínas *Fis* y *YafK* junto con un sistema de secreción tipo VI (92). Sin embargo, se ha evidenciado la formación de microcolonias cuando están los factores regulados por AggR y también, cuando ninguno de ellos, incluyendo AggR, está presente, lo que indica la existencia de factores de virulencia aún no descritos (85). En la adhesión también están involucradas proteínas de la membrana externa como *Hra-1* (*Hra: heat-resistant agglutinin 1*) con actividad aglutinina y adhesina, *Hra-2* con actividad adhesina y *Tia*

homóloga de *Hra-1* con actividad invasora y adhesina, también relacionada con cepas de ECET (93). En la colonización bacteriana actúa un complejo denominado *Aat* que se requiere para el transporte de una dispersina codificada por el gen *aap*, juntos regulados por AggR y codificados en el plásmido *pAA*. *Aat* media la secreción de la dispersina desde la membrana externa de la bacteria para promover la colonización de la mucosa intestinal (Figura 4a) (94,95).

- **Enterotoxinas:** ECEA presenta factores no regulados por AggR como la enterotoxina 1 (EAST1: *enteroaggregative E. coli heat-stable enterotoxin 1*) codificada por *astA*, que altera el transporte de iones e induce aumento del GMPc (96) y una variedad de SPATEs citotóxicos y no citotóxicos (Figura 4b) (97). Dentro de los SPATEs se encuentran la proteasa involucrada en la colonización intestinal (*Pic: protease involved in intestinal colonization*) y la toxina codificada en plásmidos (*Pet: plasmid-encoded toxin*). *Pic* (grupo no citotóxicos) es una proteasa que incrementa el número de células caliciformes

y la producción de moco que atrapa las bacterias auto-aglutinándolas en el epitelio intestinal, aunque su mecanismo de acción aún está en estudio. También es responsable de la actividad mucinolítica que le abre paso a través de esta capa de moco (98). *Pet* es una SPATE citotóxica que se une a la espectrina en la membrana del complejo de Golgi, bloquea su función y causa el redondeamiento de la célula (99). Adicionalmente, pueden estar presentes otras SPATEs citotóxicas como *EspP* (de ECST) que escinde pepsina A y el factor V de coagulación (100), la toxina auto-transportadora secretada (*Sat: secreted autotransporter toxin*) y el homólogo de proteasa de *Shigella* tipo IgA (*SigA: Shigella IgA-like protease homolog*) descrita en cepas de *Shigella flexneri* (100,101). SPATEs no citotóxicas como la proteína extracelular de *Shigella* (*SepA: Shigella extracellular protein A*) también descrita en *Shigella flexneri*, contribuye a la inflamación intestinal (103).

Escherichia coli enteroinvasora

Los síntomas característicos en per-



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 IgG
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-8	Glialin-B
ENA-6-S	Deaminated Gliadin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Gliadin
SS-A	Preptide -A
SS-B	tTg-A
Scl-70	tTg-G
Cemp-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 Pneumophyla	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



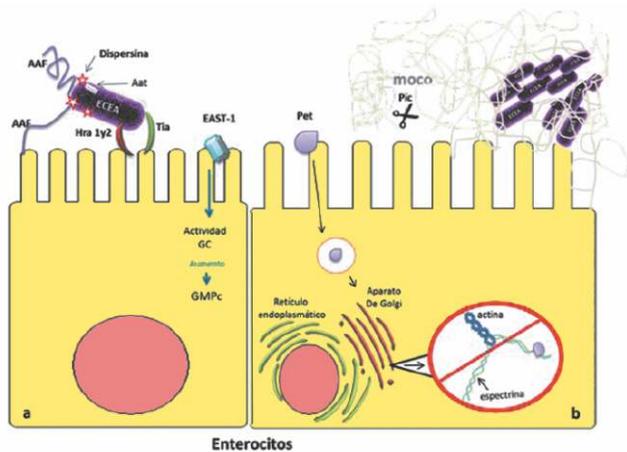
Próximamente disponibles: Borellia IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunacion (Tetanos - Difteria - polio IgG), EBV VCA Recombinante.



sonas infectadas por ECEI son diarrea acuosa, con sangre, moco y dolor abdominal, pero en algunos casos sólo se presenta diarrea, lo cual la hace indistinguible de la producida por ECET y menos grave que la causada por *Shigella*. Las cepas de ECEI se asocian más a brotes que a casos aislados, en los que la transmisión puede ser de persona a persona, por ingestión de alimentos y agua contaminada, convirtiéndose en un patógeno importante en niños sobre seis meses de edad (2,29). Existen pocos estudios epidemiológicos que demuestran la carga mundial de la diarrea por ECEI, debido a que estas cepas suelen ser identificadas como *Shigella* spp (5). Evidencia científica demuestra la estrecha relación filogenética y bioquímica entre estas dos bacterias (104).



Figura 4. *E. coli* enteroagregativa. **a.** ECEA utiliza para la adhesión las fimbrias AAF además de una proteína Tia y unas aglutininas estables al calor (Hra 1-2). EAST es una toxina que tiene actividad guanilatociclasa (GC) e incrementa el GMPc. En la colonización actúa una dispersina transportada por el complejo Aat y una variedad de SPATEs; **b.** Una proteasa Pic, hace parte de SPATEs no citotóxicos. Pic es capaz de incrementar la secreción de moco, pero a su vez le abre paso a la bacteria gracias a su actividad mucinolítica. También tiene SPATE citotóxicos como Pet, que escinde una proteína llamada espectrina, unida a la actina, finalmente para bloquear su función y ocasionar el redondeamiento de la célula.



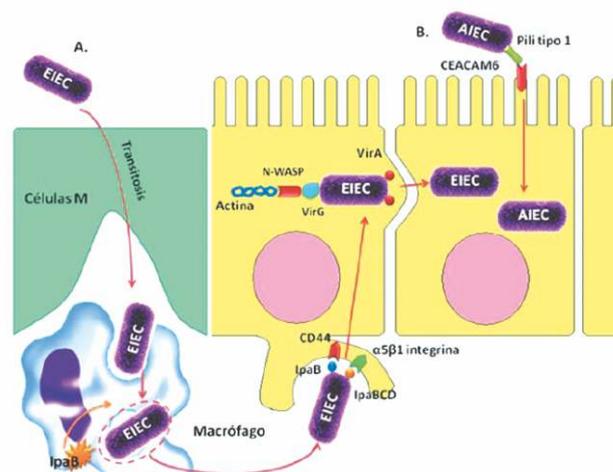
En los individuos infectados, ECEI evade la respuesta inmune porque entra fácilmente a las células epiteliales del colon por medio de adhesinas, moviéndose lateralmente para invadir otras células¹⁰⁵. *Escherichia coli* enteroinvasora, al igual que *Shigella* spp, posee un plásmido de virulencia pINV que codifica para el T3SS, 25 proteínas (entre ellas OscpB, VirA, OspG) y los antígenos de invasión de plásmidos (Ipa: *invasion plasmid antigens*) Ipa A, Ipa B, Ipa C, Ipa D, entre otros (106).

En la mucosa del colon, ECEI invade inicialmente las células M y en una vacuola fagocítica por transcitosis la bacteria atraviesa la barrera epitelial e invade los macrófagos. En éstos la proteína IpaB, lisa la vacuola en el citoplasma e induce apoptosis vía caspasa 1 para finalmente ser liberada y alcanzar el polo basolateral (107-110).

Posteriormente, la bacteria ingresa a las células intestinales mediante el reconocimiento de los receptores CD44 y $\alpha 5\beta 1$ integrina gracias a IpaB y al complejo IpaBCD bacteriano. Después de su multiplicación en el citoplasma, se libera del fagosoma mediante IpgD y se desplaza lateralmente entre una y otra célula. Para esto, VirG, localizada al extremo de ECEI, promueve la aproximación de N-WASP y por medio de la polimerización de actina, se forma el complejo VirG*N-WASP*actina (111). Adicionalmente, VirA, localizada al otro extremo de la bacteria, favorece la generación de protuberancias y permite el traspaso a las células proximales (111) (Figura 5). En este proceso, la liberación de IL-1 por parte de los macrófagos apoptóticos y de IL-8 en los enterocitos infectados promueve la migración de polimorfonucleares, los que adicionalmente facilitan la entrada, vía luminal, de la bacteria al epitelio (112).



Figura 5. Mecanismos de *E. coli* enteroinvasora y *E. coli* adherente invasora. **A.** ECEI (EIEC en la figura) mediante transcitosis atraviesa las células M. Es fagocitada por los macrófagos y con ayuda de IpaB es liberada. Los receptores del hospedero CD44 y $\alpha 5\beta 1$ integrina se unen a los receptores de la bacteria IpaB y al complejo IpaBCD, respectivamente. Se forma el complejo VirG*N-WASP*actina y VirA favorece el proceso de invasión a células proximales; **B.** ECAI (AIEC en la figura) por medio del pili tipo 1 reconoce el receptor de la célula CEACAM6 e invade.



Escherichia coli adherente invasora

La enfermedad de Crohn (EC) es una de las enfermedades inflamatorias del intestino, asociada a la presencia en el lumen intestinal de ECAI. Es muy frecuente en el íleon; sin embargo, el proceso inflamatorio puede ocurrir en todo el tracto gastrointestinal. *Escherichia coli* adherente invasora se aísla con más frecuencia en la mucosa intestinal de pacientes con EC que en sanos (6,8). Dentro de las principales características de la patogenidad están la adhesión epitelial, la invasión, la supervivencia dentro de los macrófagos y la formación de biopelículas (113,114).

Invasión: Esta bacteria posee dos mecanismos de invasión a la célula. *Escherichia coli* adherente invasora se moviliza a través de los

Diestro

MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY



La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

SEMIAUTOMÁTICOS



V4 Semi Básico

Ideal para laboratorios pequeños con baja cantidad de muestras diarias. No consume mientras no se usa!



V4 Semi Plus

Ideal para laboratorios pequeños con baja cantidad de muestras. Con impresora y conectividad. No consume mientras no se usa!

Desde equipos semiautomáticos para pocas muestras diarias, hasta automáticos de alta gama y prestación para una gran carga de trabajo.

Diseñados y producidos en Argentina comercializados en todo el mundo.

AUTOMÁTICOS



V4 Auto Básico

Para laboratorios medianos y modernos, con auto stand by para reducir consumo, impresora y conectividad.



V4 Auto Plus

Es el instrumento para laboratorios grandes, que necesita gestionar sus muestras en forma autónoma y segura, con toda la conectividad necesaria.

Na⁺

K⁺

Cl⁻

Ca⁺⁺

Li⁺



flagelos, los que la acercan a la célula epitelial y, por medio de la adhesina FimH localizada en el pili tipo1, se une a los residuos oligomanósidos del receptor de superficie CEACAM6 de la célula hospedera (Figura 5). La invasión de los enterocitos intestinales conduce a un aumento de la estimulación de IFN- γ y FNT- α , lo que genera la sobre expresión de CEACAM6 (115). El segundo mecanismo es mediante la invasión de las células M. *Escherichia coli* adherente invasora posee una fimbria polar larga (LPF: *long polar fimbriae*) que permite la aproximación a las células M (113). Utiliza el mismo proceso de ECEI donde atraviesa la célula por medio de transcitosis (72). Es fagocitada por los macrófagos, donde se replica dentro de los fagosomas sin estimular la muerte celular (6,116) e induce en el macrófago infectado la secreción de FNT- α , el cual causa la inflamación del íleon y conlleva la formación de granulomas (6,8).

Los pacientes que padecen de esta enfermedad también generan en las células epiteliales estrés del retículo endoplásmico. En respuesta a esto, el factor de transcripción XBP1 origina un aumento en la expresión de gp96 que sirve como receptor de la proteína transmembranal OmpA, generada por el factor de virulencia denominado vesículas de membrana externa (OMV: *outer membrane vesicles*). OmpA promueve la virulencia del patotipo al intervenir en la adhesión, invasión y la permanencia de bacterias intracelulares (117,118).

Para tratar la enfermedad de Crohn, se han descrito diferentes estrategias como anticuerpos anti-integrinas, anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-FNT α) y agentes inmunosupresores. Más recientemente, se han realizado estudios con antagonistas de FimH para evitar la adhesión de ECAI a la célula hospedera (119).

***Escherichia coli* adherente difusa**

Estas cepas se han asociado más a procesos diarreicos de tipo agudo y persistente en niños que en adultos. Los adultos, al igual que los niños, pueden ser portadores asintomáticos.

Se conoce poco de los mecanismos de patogenicidad de ECAD a pesar de su amplio estudio (120,121).

Dentro de las principales características observadas en la patogénesis de ECAD están las siguientes:

- Unión mediante adhesinas a la mucosa intestinal,
- Formación de microcolonias típicas en forma de ladrillos apilados,
- La producción de citotoxinas y enterotoxinas y finalmente,
- El desarrollo de una inflamación grave de la mucosa.

Las cepas de ECAD expresan adhesinas afimbriales (Afa) y adhesinas fimbriales (Dr). Estas adhesinas se encuentran en la superficie de la membrana externa de la bacteria, confiriendo el principal mecanismo de patogenicidad (122,123). Se subdividen en dos clases, la típica Afa/DrECAD y la atípica Afa/DrECAD que tienen como características la misma organización genética y la unión al factor de aceleración (hDAF: human *deacyaccelerating factor*) (124). En la clase típica Afa/DrECAD se encuentran AfaE-I, AfaE-II, AfaE-III, AfaE-V, Dr, Dr-II, F1845 y NFA-I, las cuales son codificadas por los genes *afa-*, *dra-*, *daa-*. Todas las adhesinas Afa/Dr se unen a hDAF (DAF, CD55), mientras que AfaE-III, Dr y las adhesinas F1845 se unen a

CEACAM6 (125). hDAF es una glicoproteína de 70 KDa que se encuentra distribuida en todas las células de la sangre, en el epitelio del intestino, tracto genito-urinario y células endoteliales. Tiene como función regular la cascada del complemento en el paso de la convertasa C3, cumple un papel importante en la interacción entre el patógeno y las células del hospedero para favorecer la infección (126).

Se conocen dos adhesinas principales de ECAD que permiten la adherencia al enterocito. Adhesina fimbrial 1845 (F1845) y la adhesina involucrada en la adherencia difusa (AIDA I: *adhesin involved in diffuse adherence*). F1845 es una adhesina fimbrial que pertenece a la cepa C1845 de tipo silvestre que tiene como receptor hDAF. Al originarse esta unión, ocurre un alargamiento de las microvellosidades (127). La otra adhesina es AIDA-I, que pertenece a la familia de autotransportadores de membrana externa de 100 kDa y se ha encontrado en la cepa O:126H:2 (128). Una vez Afa/Dr adhesina se une con los receptores de la membrana del enterocito hDAF o CEACAM6 se produce la activación de la quinasa Src, la cual es necesaria para la movilización y organización de hDAF alrededor de las bacterias (129). La lesión de la membrana celular inducida por la bacteria ocasiona elongación, daño en las microvellosidades y reordenamiento de las proteínas en el citoesqueleto, lo que genera aumento de la permeabilidad del enterocito (130,131). Luego de la asociación Afa/Dr, se activa la MAP quinasa (MAP: *mitogen-activated protein*) e induce la producción de IL-8 con la consecuente migración transepitelial de polimorfonucleares (131). Esto favorece el daño de los enterocitos por la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias como FNT- α e IL-1 β (132)(Figura 6).

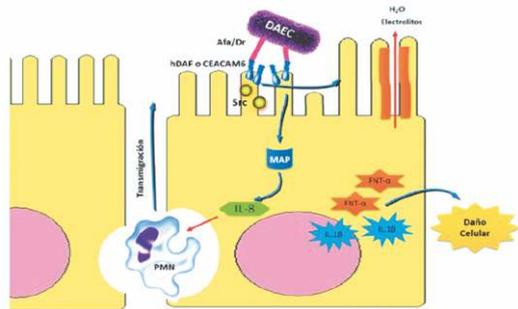
Ensayos en vacunas

Desde hace varios años se han adelantado estudios en vacunas para reducir la exposición a los diferentes patotipos de *E. coli* en humanos. Se han diseñado y ensayado en diferentes modelos vacunas atenuadas, subunidades, toxoides, conjugados o fusión de antígenos multiepitopes, vacunas de vectores recombinantes y de ADN y, recientemente, una mezcla celular completa inactivada de patotipos de *E. coli* (133-137). Algunos de estos estudios están en la fase preclínica y otros con un grado de avance mayor en los estudios clínicos. Los mayores avances en vacunas han sido en ECET. Se han investigado diferentes modelos con resultados variables en su efectividad, proteínas de algunos factores de virulencia expresados por ECET como CFs, subunidades de LT, ST, entre otros (133,137,138). Para el control de las cepas de ECEP, desde hace varios años, con algunas de estas moléculas más conservadas, entre éstas la íntima, EspB, EspA y BfpA se han adelantado estudios para el desarrollo de vacunas en diversos modelos. A pesar de estos avances, aún no existen productos disponibles para el control de la infección por ECEP (8,135,136,139,140).



Figura 6. *E. coli* adherente difusa. Las adhesinas Afa/Dr de ECAD (DAEC en la figura) reconocen a hDAF o CEACAM6, activa la quinasa Src que ayuda a la movilización y organización de FAD alrededor de la bacteria y se produce elongación, pérdida de las microvellosidades y secreción de agua y electrolitos. La activación de la vía de señalización de MAP culmina en la síntesis de IL-8, que induce la transmigración de polimorfonucleares (PMN). Esto estimula la

síntesis de FNT- α e IL1 β en los enterocitos, lo que causa daño celular.



Recientemente, se desarrolló una vacuna combinada contra cinco patotipos de *E. coli*. Se probó en modelos murinos una mezcla celular completa de cinco patotipos de *E. coli* (ECEP, ECEA, ECEI, ECST y ECET) inactivados con formol y aplicados en forma subcutánea. La vacuna combinada mostró 100% de supervivencia de los ratones, independiente del sistema de adyuvante utilizado, ofreciendo protección contra los cinco patotipos en una sola dosis e indujo una buena respuesta humoral (141). Algunas de las proteínas implicadas en la virulencia de ECST, principalmente en algunas del T3SS, las subunidades de la toxina STx y la intimina, han sido blanco para el diseño de vacunas. Actualmente, existen dos vacunas disponibles comercialmente, que tienen como función disminuir la colonización por ECST en el ganado (142,143), lo que eventualmente podría disminuir el contacto de los humanos con cepas de esta

variedad.

Últimamente, mediante estudios de genómica comparativa y de análisis inmunoinformático se han identificado nuevos candidatos vacunales que generan respuesta inmune y reducción de la colonización por ECST en modelos murinos (134).

Los estudios en vacunas para prevenir las infecciones entéricas por *E. coli* y por otros microorganismos están mostrando resultados que a corto y mediano plazo permitirán plantear nuevos enfoques para generar vacunas de amplio espectro, evaluar respuesta inmune y su eficacia en las poblaciones y evaluar el papel de la inmunidad materna como mecanismo de prevención de las infecciones entéricas.

Conclusiones

Escherichia coli, por ser uno de los principales agentes causales de enfermedad diarreica infecciosa, ha sido motivo de interés en la realización de un gran número de investigaciones que contribuyen a su entendimiento. Se recopiló y analizó información actualizada sobre su patogenicidad, lo que permitió ampliar el conocimiento de los factores de virulencia y sus mecanismos de acción en el hospedero. Algunos de estas moléculas son candidatas potenciales para el desarrollo de vacunas y herramientas útiles para la caracterización molecular de las cepas de *E. coli*. Se debe avanzar

NO LO PIENSE MÁS, TENEMOS EL EQUIPO IDEAL PARA SU LABORATORIO

Química Clínica



240 Test/Hora
DIRUI CS-T240



400 Test/Hora
DIRUI CS-400



600 Test/Hora
DIRUI CS-600B

Orinas



514 Tiras/Hora
DIRUI H-500

Hematología



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BCC-3000B



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BF-6500



80 Hemogramas/Hora
Con AUTO-SAMPLER
DIRUI BF-6800

DIRUI 20 años



Bernardo Lew

en estudios moleculares para determinar la prevalencia específica de patógenos en las diferentes áreas geográficas y en diferentes grupos poblacionales. Así mismo, es necesario diseñar métodos que incluyan modelos inmunológicos para ampliar el conocimiento de la evolución epidemiológica de patógenos específicos.

Agradecimientos: A la Universidad de Santander, al Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico. A Claudia Pilar Lozano y Liliana Benítez por sus los valiosos aportes y la revisión de este trabajo.



REFERENCIAS

- Cousens S, Johnson H L, Lawn J E, Rudan I, Bassani D G, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969-87.
- Liu L, Johnson H L, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J E, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379: 2151-61.
- Lanata C F, Fischer-Walker C L, Olascoaga A C, Torres C X, Aryee M J, Black R E. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e72788.
- Pérez C, Gómez-Duarte O G, Arias M L. Diarrheagenic *Escherichia coli* in children from Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 292-7.
- Nataro J P, Kaper J B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 142-201.
- Small C L, Reid-Yu S A, McPhee J B, Coombes B K. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun* 2013; 4: 1957
- Spears K J, Roe A J, Gally D L. A comparison of enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* pathogenesis. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 255: 187-202.
- Croxen M A, Law R J, Scholz R, Keeney K M, Wlodarska M, Finlay B B. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 822-80.
- Qadri F, Svennerholm A M, Faruque A S G, Sack R B. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 465-83.
- Nguyen Y, Sperandio V. Enterohaemorrhagic E. coli (EHEC) pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 12: 2-90.
- Obata F, Tohyama K, Bonev A D, Kolling G L, Keepers T R, Gross L K. Shiga toxin 2 affects the central nervous system through receptor Gb3 localized to neurons. *Infect Dis* 2008; 198: 1398-406.
- Pape L, Hartmann H, Bange F C, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (24): e1000.
- Pires S M, Fischer-Walker C L, Lanata C F, Devleeschauwer B, Hall A J, Kirk M D, et al. Aetiology-specific estimates of the global and regional incidence and mortality of diarrhoeal diseases commonly transmitted through food. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0142927.
- Trabulsi L R, Keller R, Tardelli Gomes T A. Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 508-13.
- DeVinney R, Puente J L, Gauthier A, Goosne D. Enterohaemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* use a different Tir-based mechanism for pedestal formation. *Mol Microbiol* 2001; 41: 1445-58.
- Golan L, Gonen E, Yagel S, Rosenshine L L, Shpigel N Y. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* induce attaching and effacing lesions and hemorrhagic colitis in human and bovine intestinal xenograft models. *Dis Model Mech* 2011; 4: 86-94.
- Girón J A, Torres A G, Freer E, Kaper J B. The flagella of enteropathogenic *Escherichia coli* mediate adherence to epithelial cells. *Mol Microbiol* 2002; 44: 361-79.
- Vidal J E, Canizález-Román A, Gutiérrez-Jiménez J, Navarro-García F. Patógenos moleculares, epidemiología y diagnóstico de *Escherichia coli* enteropatógena. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 376-86.
- Gómez-Duarte O G, Kaper J B. A plasmid-encoded regulatory region activates chromosomal eaeA expression in enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1995; 63: 1767-76.
- Zhang H Z, Donnenberg M S. DsbA is required for stability of the type IV pilin of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1996; 21: 787-97.
- Sohel I, Puente J L, Ramer S W, Bieber D, Cheng-Yeng W U, Schoolnik G K. Enteropathogenic *Escherichia coli*: Identification of a gene cluster coding for bundle-forming pilus morphogenesis. *J Bacteriol* 1996; 178: 2613-28.
- Danielli S J, Takahashi N, Wilson W, Friedberg D, Rosenshine L, Booy F P, et al. The filamentous type III secretion translocator of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology* 2001; 3: 865-71.
- Jarvis K G, Kaper J B. Secretion of extracellular proteins by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* via a putative type III secretion system. *Infect Immun* 1996; 64: 4826-9.
- Mcdaniel T K, Jarvis K G, Donnenberg M S, Kaper J B. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1664-8.
- Gauthier A, Puente J L, Finlay B B. Secretin of the enteropathogenic *Escherichia coli* type III secretion system requires components of the type III apparatus for assembly and localization. *Infect Immun* 2003; 71: 3310-9.
- Garmendia J, Frankel G, Crepin V F. Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infect Immun* 2005; 73: 2573-85.
- Delahay R M, Knutton S, Shaw R K, Hartland E L, Pallen M J, Frankel T. The coiled-coil domain of EspA is essential for the assembly of the type III secretion translocator on the surface of enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1999; 274: 35969-74.
- Luo W, Donnenberg M S. Interactions and predicted host membrane topology of the enteropathogenic *Escherichia coli* translocator protein EspB. *J Bacteriol* 2011; 193: 2972-80.
- Papatheodorou P, Domańska G, Oxle M, Mathieu J, Selchow O, Kenny B, et al. The enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) Map effector is imported into the mitochondrial matrix by the TOM/Hsp70 system and alters organelle morphology. *Cell Microbiol* 2006; 8: 677-89.
- Kenny B, Ellis S, Leard A D, Warawa J, Mellor H, Jepson M A. Co-ordinate regulation of distinct host cell signaling pathways by multifunctional enteropathogenic *Escherichia coli* effector molecules. *Mol Microbiol* 2002; 44: 1095-107.
- Dean P, de Scott J A, Knox A A, Quitard S, Watkins N J, Kenny B. The enteropathogenic E. coli effector EspF targets and disrupts the nucleolus by a process regulated by mitochondrial dysfunction. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000961.
- Tomson F L, Viswanathan V K, Kanack K J, Kanteti R P, Straub K V, Menet M, et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* EspG disrupts microtubules and in conjunction with Orf3 enhances perturbation of the tight junction barrier. *Mol Microbiol* 2005; 56: 447-64.
- Navarro-García F, Serapio-Palacios A, Vidal J E, Salazar M I, Tapia-Pastrana G. EspC promotes epithelial cell detachment by enteropathogenic *Escherichia coli* via sequential cleavages of a cytoskeletal protein and then focal adhesion proteins. *Infect Immun* 2014; 82 (6): 2255-65.
- Guinigt J, Segura A, Tran Van Nhieu G. The serine protease EspC from enteropathogenic *Escherichia coli* regulates pore formation and cytotoxicity mediated by the type III secretion system. *PLoS Pathog* 2015; 11 (7): e1005013.
- Ide T, Laarmann S, Greune L, Schillers H, Oberleitner H, Schmid M A. Characterization of translocation pores inserted into plasma membranes by type III-secreted Esp proteins of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2011; 3: 669-79.
- Cleary J, Lai L, Shaw R K, Straatman-Iwanowska A, Donnenberg M S, Frankel G, et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adhesion to intestinal epithelial cells: role of bundle-forming pilin (BFP), EspA filaments and intimin. *Microbiology* 2004; 150: 527-38.
- Kenny B. Phosphorylation of tyrosine 474 of the enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) Tir receptor molecule is essential for actin nucleating activity and is preceded by additional host modifications. *Mol Microbiol* 1999; 31: 1229-41.
- Lommel S, Benesch S, Rohde M, Wehland J, Rottner K. Enterohaemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* use different mechanisms for actin pedestal formation that converge on N-WASP. *Cell Microbiol* 2004; 6: 243-54.
- Nieto-Pelegrín E, Meiler E, Martín-Villa J M, Benito-León M, Martínez-Quiles N. Crk adaptors negatively regulate actin polymerization in pedestals formed by enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) by binding to Tir effector. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004022.
- Tu X, Nisan I, Yona C, Hanski E, Rosenshine L I. EspH, a new cytoskeleton modulating effector of enterohaemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 2003; 47: 595-606.
- Berger C N, Crepin V F, Baruch K, Mousnier A, Rosenshine L I, Frankel T. EspZ of enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* regulates type III secretion system protein translocation MBIO 2012; 3: e00317-12.
- O'Brien A D, LaVeck G D. Purification and characterization of a Shigella dysenteriae I-like toxin produced by *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1983; 40: 675-83.
- Konowalchuk J, Seirs J I, Stavic S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977; 18: 775-9.
- Rivero M, Passucci J, Lucchesi P, Signorini M, Alconcher L, Rodríguez E, et al. Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in two regions of Buenos Aires Province. *Medicina (B Aires)* 2013; 73 (2): 127-35.
- Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2015; 50 (2): 73-82.
- Sinclair J F, O'Brien A D. Cell surface-localized nucleolin is a eukaryotic receptor for the adhesin intimin-gamma of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J Biol Chem* 2002; 277: 2876-85.
- Fitzhenry R J, Pickard D J, Hartland E L, Reece S, Dougan G, Phillips A D, et al. Intimin type influences the site of human intestinal mucosal colonization by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Gut* 2002; 50: 180-5.
- Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang W L, Pulz M, Kuczus T, Ammon A, et al. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis* 2002; 185: 74-84.
- Boerlin P, McEwen S A, Boerlin-Petzold F, Wilson J B, Johnson R P, Giles C I. Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 497-503.
- Malyukova I, Murray K F, Zhu C, Boedeker E, Kane A, Patterson K, et al. Macropinocytosis in Shiga toxin 1 uptake by human intestinal epithelial cells and transcellular transcytosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G78-92.
- Puttamreddy S, Cornick N A, Minion F C. Genome-wide transposon mutagenesis reveals a role for pO157 genes in biofilm development in *Escherichia coli* O157:H7 EDL933. *Infect Immun* 2010; 78: 2377-84.
- Inui I, Lukyanenko V, Foulke-Abel J, Hubbard A L, Delannoy M, Hansen A M, et al. Serine protease EspP from enterohaemorrhagic *Escherichia coli* is sufficient to induce Shiga toxin macropinocytosis in intestinal epithelium. *PLoS One* 2013; 8: e69196.
- Lukyanenko V, Malyukova I, Hubbard A, Delannoy M, Boedeker E, Zhu C, et al. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infection stimulates Shiga toxin 1 macropinocytosis and transcytosis across intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C1140-9.
- Yosief H O, Iyer S S, Weiss A A. Binding of Pk-trisaccharide analogs of globotriaosylceramide to Shiga toxin variants. *Infect Immun* 2013; 81: 2753-60.
- Lee S Y, Cherla R P, Caliskan I, Tesh V L. Shiga toxin 1 induces apoptosis in the human myelogenous leukemia cell line THP-1 by a caspase-8-dependent, tumor necrosis factor receptor-independent mechanism. *Infect Immun* 2005; 73: 5115-26.
- Brunder W, Schmidt H, Karch H, Kat P A. A novel catalase-peroxidase encoded by the large plasmid of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Microbiology* 1996; 142: 3305-15.
- Tatsuno I, Horie M, Abe H, Miki T, Makino K, Shinagawa H, et al. toxB gene on pO157 of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 is required for full epithelial cell adherence phenotype. *Infect Immun* 2001; 69: 6660-9.
- Latham W W, Bergsbaken T, Welch R A. Potentiation of C1 esterase inhibitor by StcE, a metalloprotease secreted by *Escherichia coli* O157:H7. *J Exp Med* 2004; 199: 1077-87.
- Bauer M E, Welch R A. Characterization of an RTX toxin from enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun* 1996; 64: 167-75.
- Grys T E, Siegel M B, Latham W W, Welch R A. The StcE protease contributes to intimate adherence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 to host cells. *Infect Immun* 2005; 73: 1295-303.
- Grys T E, Walters L L, Welch R A. Characterization of the StcE protease activity of *Escherichia coli* O157:H7. *J Bacteriol* 2006; 188: 4646-53.
- Bielaszewska M, Zhang W, Brockmeyer J, Schmidt H, Friedrich A W, Kim K S, et al. Hemolysin from Shiga toxin-negative *Escherichia coli* O26 strains injures microvascular endothelium. *Microbes Infect* 2007; 9: 282-90.
- Zhang X, Cheng Y, Xiong Y, Ye C, Zheng H, Sun H, et al. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* specific enterohemolysin induced IL-1 β in human macrophages and EHEC-induced IL-1 β required activation of NLRP3 inflammasome. *PLoS One* 2012; 7: e52088.
- Anonymous. Future directions for research on enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccines for developing countries. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 97-107.
- Gaastera W, Svennerholm A N. Colonization factors of human enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *Trends Microbiol* 1996; 4: 444-52.
- Sjöling A, Wiklund G, Savarino S J, Cohen D I, Svennerholm A M. Comparative analyses of phenotypic and genotypic methods for detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* toxins and colonization factors. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3295-301.
- Mazariego K, Cruz A, Ledesma M A, Ochoa S A, Xicohtencatl J. Longus, a type IV pilus of enterotoxigenic *Escherichia coli*, is involved in adherence to intestinal epithelial cells. *J Bacteriol* 2010; 192: 2791-800.
- Clavijo A P, Bai J, Gómez-Duarte O G. The longus type IV pilus of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) mediates bacterial self-aggregation and protection from antimicrobial agents. *Microb Pathog* 2010; 48: 230-8.
- Roy K, Kansal R, Bartels S R, Hamilton D J, Shaaban S, Fleckenstein J M. Adhesin degradation accelerates delivery of heat-labile toxin by enterotoxigenic E. coli. *J Biol Chem* 2011; 286: 29771-9.
- Elsinghorst E A, Koepke D L. Molecular cloning of epithelial cell invasion determinants from enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1992; 60: 2409-17.
- Roy K, Hilliard G M, Hamilton D J, Luo J, Ostmann M M, Fleckenstein J M. Enterotoxigenic *Escherichia coli* EtpA mediates adhesion between flagella and host cells. *Nature* 2009; 457: 594-8.
- Clements A, Joven J C, Constantinou N, Frankel T. Infection strategies of enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Gut* 2006; 55: 71-87.
- Gómez O G, Chattopadhyay S, Weissman S J, Girón J A, Kaper J B, Sokurenko E V. Genetic diversity of the gene cluster encoding longus, a type IV pilus of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2007; 189: 9145-9.
- Girón J A, Viboud G I, Sperandio V, Gómez O G, Maneval D R, Albert M J, et al. Prevalence and association of the longus pilus structural gene (IngA) with colonization factor antigens, enterotoxin types, and serotypes of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1995; 63: 4195-8.
- Tauschek M, Gorrell R J, Strungnell R A, Robins-Browne R M. Identification of a protein secretory pathway for the secretion of heat-labile enterotoxin by an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *PNAS* 2002; 99: 7066-71.
- Spangler B D. Structure and function of cholera toxin and the related *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Microbiol Rev* 1992; 56: 622-47.
- Johnson A M, Kaushik R S, Francis D H, Fleckenstein J M, Hardwidge P R. Heat-labile enterotoxin promotes *Escherichia coli* adherence to intestinal epithelial cells. *J Bacteriol* 2009; 191: 178-6.
- Sato T, Shimomitsu Y. Structural features of *Escherichia coli* heat stable enterotoxin that activates membrane associated guanylyl cyclase. *J Peptide Res* 2004; 63: 200-6.
- Pitari G M, Zingman L V, Hodgson D M, Alekseev A E, Kazerooni S, Bienengraeber M, et al. Bacterial enterotoxins are associated with resistance to colon cancer. *PNAS* 2003; 100: 2695-9.
- Sears C L, Kaper J B. Enteric bacterial toxins: Mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev* 1996; 60: 167-215.
- Ludwig A, Bauer S, Benz R, Bergmann B, Goebel W. Analysis of the SlyA-controlled expression, subcellular localization and pore-forming activity of a 34 kDa hemolysin (ClyA) from *Escherichia coli* K-12. *Mol Microbiol* 1999; 31: 557-7.
- Söderblom T, Oxhamre C, Wai SN, Uhlén P, Aperia A, Uhlén BE, et al. Effects of the *Escherichia coli* toxin cytolyisin A on mucosal immune stimulation via epithelial Ca²⁺ signalling and Toll-like receptor 4. *Cell Microbiol* 2005; 7: 779-88.
- Oscarsson J, Mizunoe Y, Li L, Lai X H, Wieslander A, Uhlén B E. Molecular analysis of the cytolytic protein ClyA (SheA) from *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1999; 32: 1226-38.
- Franca F L, Wells T J, Browning D J, Tajar Nogueira R, Silva Sarges F,

Pereira A C, et al. Genotypic and phenotypic characterisation of enteroaggregative *Escherichia coli* from children in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One* 2013; 8:e69971.

85.- Mohamed J A, Huang D B, Jiang Z D, DuPont H L, Nataro J P, Belkinder-Gerson J, et al. Association of putative enteroaggregative *Escherichia coli* virulence genes and biofilm production in isolates from travelers to developing countries. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 121-6.

86.- Hicks S, Frankel G, Kaper J B, Dougan G, Phillips A D. Role of intimin and bundle-forming pili in enteropathogenic *Escherichia coli* adhesion to pediatric intestinal tissue *in vitro*. *Infect Immun* 1998; 66: 1570-8.

87.- Nataro J P, Yikang D, Yinggang D, Walker K. AggR, a transcriptional activator of aggregative adherence fimbria I expression in enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1994; 176: 4691-9.

88.- Morin N, Santiago A E, Ernst R K, Guillot S J, Nataro J P. Characterization of the AggR regulon in enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2013; 81: 122-32.

89.- Nataro, J P, Deng Y, Maneval D R, German A L, Martin W C, Levine M M. Aggregative adherence fimbriae I of enteroaggregative *Escherichia coli* mediate adherence to HEp-2 cells and hemagglutination of human erythrocytes. *Infect Immun* 1992; 60: 2297-304.

90.- Czezuln J R, Balepur S, Hicks S, Phillips A, Hall R, Kothary M H, et al. Aggregative adherence fimbria II, a second fimbrial antigen mediating aggregative adherence in enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1997; 65: 4135-45.

91.- Bernier C, Gounon P, Bouguenec C L. Identification of an aggregative adherence fimbria (AAF) type III-encoding operon in enteroaggregative *Escherichia coli* as a sensitive probe for detecting the AAF-encoding operon family. *Infect Immun* 2002; 70: 4302-11.

92.- Douzi B, Spinelli S, Blangy S, Roussel L, Durand E, Brunet Y R, et al. Crystal structure and self-interaction of the type VI secretion tailtube protein from enteroaggregative *Escherichia coli*. *PLoS One* 2014; 9: e86918.

93.- Mancini J, Weckselblatt B, Chung Y K, Durante J C, Andelman S, Glaubman J, et al. The heat-resistant agglutinin family includes a novel adhesin from enteroaggregative *Escherichia coli* strain 60^R. *J Bacteriol* 2011; 193: 4813-20.

94.- Sheikh J, Czezuln J R, Harrington S, Hicks S, Henderson I R, Bouguenec C L, et al. A novel dispersin protein in enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Clin Invest* 2002; 110: 1329-37.

95.- Nishi J, Sheikh J, Mizuguchi K, Luisi B, Burland V, Boutin A, et al. The export of coat protein from enteroaggregative *Escherichia coli* by a specific ATP-binding cassette transporter system. *J Biol Chem* 2003; 278: 45680-9.

96.- Savarino S J, Fasano A, Watson J, Martin B M, Levine M M, Guandalini S, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1 represents another subfamily of *E. coli* heat-stable toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3093-7.

97.- Dautin N. Serine protease autotransporters of *Enterobacteriaceae* (SPATs): Biogenesis and function. *Toxins* 2010; 2: 1179-206.

98.- Navarro-García F, Gutiérrez-Jiménez J, García-Tovar C, Castro L A, Salazar-González H, Cordova V. Pic, an autotransporter protein secreted by different pathogens in the *Enterobacteriaceae* family, is a potent mucin secretagogue. *Infect Immun* 2010; 78: 4101-9.

99.- Eslava C, Navarro-García F, Czezuln J R, Henderson I R, Cravioto A, Nataro J P. Pet, an Autotransporter enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1998; 66: 3155-63.

100.- Dutta P R, Cappello R, Navarro-García F, Nataro J P. Functional comparison of serine protease autotransporters of *Enterobacteriaceae*. *Infect Immun* 2002; 70: 7105-13.

101.- Núñez L F, Boisen N, da Silva J, Havt A, Bobo E, Melo A, et al. Prevalence of enteroaggregative *Escherichia coli* and its virulence-related genes in a case-control study among children from north-eastern Brazil. *J Med Microbiol* 2013; 62: 683-93.

102.- Al-Hasani K, Henderson I R, Sakellaris H, Rajakumar K, Grant T, Nataro J P, et al. The *sigA* gene which is borne on the she pathogenicity island of

Shigella flexneri 2a encodes an exported cytopathic protease involved in intestinal fluid accumulation. *Infect Immun* 2000; 68: 2457-63.

103.- Boisen N, Struve C, Scheut F, Krogfelt K A, Nataro J P. New adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli* related to the Afa/Dr/AAF family. *Infect Immun* 2008; 76(7): 3281-92.

104.- Pettengill E A, Pettengill J B, Binet R. Phylogenetic analyses of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* for the identification of molecular epidemiological markers: whole-genome comparative analysis does not support distinct gene designation. *Front Microbiol* 2016; 6: 1573.

105.- Cossart P, Sansonetti P J. Bacterial invasion: The paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 2004; 304: 242-8.

106.- Schroeder G N, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: Controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 134-56.

107.- Sansonetti P J, Arondel J, Cantey J R, Prevost M C, Huerre M. Infection of rabbit Peyer's patches by *Shigella flexneri*: Effect of adhesive or invasive bacterial phenotypes on follicle-associated epithelium. *Infect Immun* 1996; 64: 2752-64.

108.- Hilbi H, Moss J E, Hersh D, Chen Y, Arondel J, Banerjee S, et al. *Shigella*-induced apoptosis is dependent on caspase-1 which binds to IpaB. *J Biol Chem* 1998; 273: 32895-900.

109.- Ogawa M, Handa Y, Ashida H, Suzuki M, Sasakawa C. The versatility of *Shigella* effectors. *Nature reviews* 2008; 6: 11-6.

110.- Skoudy A, Mounier J, Aruffo A, Ohayon H, Gounon P, Sansonetti, et al. CD44 binds to the *Shigella* IpaB protein and participates in bacterial invasion of epithelial cells. *Cell Microbiol* 2000; 2: 19-33.

111.- Egile C, Loisel T P, Laurent V, Li R, Pantaloni D, Sansonetti P J, et al. Activation of the CDC42 effector N-WASP by the *Shigella flexneri* IcsA protein promotes actin nucleation by Arp2/3 complex and bacterial actin-based motility. *J Cell Biol* 1999; 146: 1319-32.

112.- Parsot C. *Shigella* spp and enteroinvasive *Escherichia coli* pathogenicity factors. *FEMS Microbiology Letters* 2005; 252: 11-8.

113.- Chassaing B, Rolhion N, Vallée A, Salim S Y, Prorok-Hamon M, Neut C, et al. Crohn disease-associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J Clin Invest* 2011; 121: 966-75.

114.- Cieza R J, Hu J, Ross B N, Sbrana E, Torres A G. The IbeA invasin of adherent-invasive *Escherichia coli* mediates interaction with intestinal epithelia and macrophages. *Infect Immun* 2015; 83(5): 1904-18.

115.- Barnich N, Carvalho F A, Glasser A L, Darcha C, Jantschke P, Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 1566-74.

116.- Bringer M A, Barnich N, Glasser A L, Bardot O, Darfeuille-Michaud A. HtrA Stress protein is involved in intramacrophagic replication of adherent and invasive *Escherichia coli* strain LF82 isolated from a patient with Crohn's disease. *Infect Immun* 2005; 73: 712-21.

117.- Kaser A, Lee A H, Franke A, Glickman J N, Zeissig S, Tilg H, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-56.

118.- Rolhion N, Barnich N, Bringer M A, Glasser A L, Ranc J, Hebuterne X, et al. Abnormally expressed ER stress response chaperone Gp96 in CD favours adherent-invasive *Escherichia coli* invasion. *Gut* 2010; 59: 1355-62.

119.- Sivignon A, Yan X, Álvarez Dorta D, Bonnet R, Bouckaert J, Fleury E, et al. Development of heptylmannoside-based glycoconjugate antiadhesive compounds against adherent-invasive *Escherichia coli* bacteria associated with Crohn's Disease. *MBio* 2015; 6(6): e01298-15.

120.- Forestier C, Meyer M, Favre-Bonte S, Rich C, Malpuech G, Le L, et al. Enteroadherent *Escherichia coli* and diarrhea in children: a prospective case-control study. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2897-903.

121.- Poittrineau P, Forestier C, Meyer M, Jallat C, Rich C, Malpuech G, et al. Retrospective case-control study of diffusely adhering *Escherichia coli* and clinical features in children with diarrhea. *Clin Microbiol* 1995; 33: 1961-2.

122.- Hudault S, Spiller O B, Morgan B P, Servin A L. Human diffusely

adhering *Escherichia coli* expressing Afa/Dr adhesins that use human CD55 (Decay-Accelerating Factor) as a receptor does not bind the rodent and pig analogues of CD55. *Infect Immun* 2004; 72: 4859-63.

123.- Bouguenec C L, Laliou L, du Merle L, Joue M, Courcoux P, Bouzari S, et al. Characterization of AfaE adhesins produced by extraintestinal and intestinal human *Escherichia coli* isolates: PCR assays for detection of Afa adhesins that do or do not recognize Dr blood group antigens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1738-45.

124.- Nowicki B, Selvarangan R, Nowicki S. Family of *Escherichia coli* Dr adhesins: decay-accelerating factor receptor recognition and invasiveness. *J Infect Dis* 2001; 183: 524-7.

125.- Guignot J, Hudault S, Kansau I, Chau I, Servin A L. Human decay-accelerating factor and CEACAM receptor-mediated internalization and intracellular lifestyle of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli* in epithelial cells. *Infect Immun* 2009; 77: 517-31.

126.- Zalewska B, Stangret J, Buryk K, Wojciechowski M, Kur J, Piatek R. DAF- and collagen-binding properties of chimeric Dr fimbriae. *Microbiology* 2007; 153: 2733-42.

127.- Bilge S S, Clausen C R, Lau W, Moseley S L. Molecular characterization of a fimbrial adhesin, F1845, mediating diffuse adherence of diarrhoea-associated *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *J Bacteriol* 1989; 171: 4281-9.

128.- Benz I, Schmidt M A. Isolation and serologic characterization of AIDA-1, the adhesin mediating the diffuse adherence phenotype of the diarrhoea-associated *Escherichia coli* strain 2787 (O126:H27). *Infect Immun* 1992; 60: 13-8.

129.- Queval C J, Nicolas V, Beau I. Role of Src kinases in mobilization of glycosylphosphatidylinositol-anchored decay-accelerating factor by Dr fimbria-positive adhering bacteria. *Infect Immun* 2011; 79: 2519-34.

130.- Bernet-Camard M F, Coconnier M H, Hudault S, Servin A L. Pathogenicity of the diffusely adhering strain *Escherichia coli* C1845: F1845 adhesin-decay accelerating factor interaction, brush border microvillus injury, and actin disassembly in cultured human intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 1918-28.

131.- Bétis F, Brest P, Hofman V, Guignot J, Bernet-Camard MF, Rossi B, et al. The Afa/ Dr adhesins of diffusely adhering *Escherichia coli* stimulate interleukin-8 secretion, activate mitogen-activated protein kinases, and promote polymorphonuclear transepithelial migration in T84 polarized epithelial cells. *Infect Immun* 2003; 71: 1068-74.

132.- Meraz Arikawa K, Nakamura H, Ogasawara J, Hase A, Nishikawa Y. Inducing strains of diffusely adherent *Escherichia coli* with sporadic diarrheal patients with less than 5 years of age. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 44-9.

133.- Deng G, Li W, Wu X, Bao S, Zeng J, Zhao N, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a recombinant adenoviral based vaccine expressing heat-stable enterotoxin (StA) and K99 adhesion antigen of enterotoxigenic *Escherichia coli* in mice. *Mol Immunol* 2015; 68 (2 Pt C): 684-91.

134.- Garcia-Angulo V A, Kalita A, Kalita M, Lozano L, Torres A G. Comparative genomics and immunoinformatics approach for the identification of vaccine candidates for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun* 2014; 82 (5): 2016-26.

135.- Vasconcellos H L, Scaramuzzi K, Nascimento I P, Da Costa Ferreira J M Jr, Abe CM, Piazza RM, et al. Generation of recombinant bacillus Calmette-Guérin and *Mycobacterium smegmatis* expressing BfpA and intimin as vaccine vectors against enteropathogenic *Escherichia coli*.

LA SOLUCIÓN EN HEMATOLOGÍA



Orphee Mythic 22 AL
Total Automático 5 DIFF
+ Bioseguridad



GEO MC
Total Automático 3 DIFF
+ Bioseguridad



Orphee Mythic 22 OT
5 DIFF + Sistema Tubo Abierto



Orphee Mythic 18
3 DIFF + Sistema Tubo Abierto

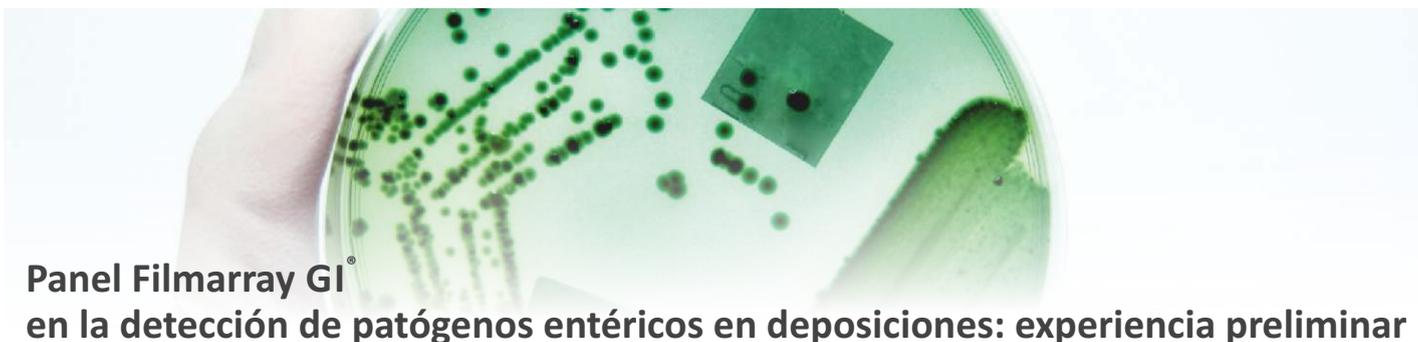


Bioseguridad - Sistema Tubo Cerrado
PC + Monitor + Impresora
Conexión a LIS



Reactivos Nacionales





Panel Filmarray GI[®] en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar



20 min.



Las infecciones gastrointestinales continúan siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo e industrializados. A pesar de los avances en las políticas públicas de sanidad, las regulaciones en la seguridad de los alimentos y las inmunizaciones, estas enfermedades siguen afectando a millones de personas cada año, siendo la población pediátrica la más vulnerable y el diagnóstico etiológico uno de los principales desafíos. En este sentido, uno de los mayores obstáculos en el diagnóstico de las infecciones gastrointestinales es el amplio número de patógenos virales, bacterianos y parasitarios asociados, que dificultan tanto el cultivo como la identificación de los agentes etiológicos involucrados. Asimismo, el diagnóstico rápido y preciso, ha demostrado un gran impacto en el manejo y en la vigilancia epidemiológica de estas infecciones.



Mauricio Farfán,
Paula Piemonte,
Yohana Labra,
Juan Henríquez,
Enzo Candia y
J. Pablo Torres

Rev Chilena Infectol 2016; 33 (1): 89-91
Clínica Las Condes. Laboratorio de Biología Molecular.

Declaración conflicto de interés: Los autores declaramos no tener conflictos de interés. Fuente de financiamiento: Ninguna.

Recibido: 17 de agosto de 2015 / Aceptado: 5 de enero de 2016

Correspondencia a: Mauricio Farfán
mauriciofarfan4@gmail.com



Resumen

Introducción: Las infecciones gastrointestinales continúan siendo un problema de salud pública, siendo el diagnóstico etiológico uno de los principales desafíos. Dentro de las técnicas de diagnóstico molecular recientemente desarrolladas, el panel Filmarray GI[®] permite la detección de 23 patógenos (14 bacterias, cinco virus y cuatro parásitos) en una hora. **Objetivo:** Describir la experiencia del panel Filmarray GI[®] en el laboratorio de Biología Molecular de Clínica Las Condes. **Método:** Se realizó un estudio observacional y transversal que incluyó los resultados obtenidos de 305 muestras de deposiciones en que se solicitó el examen de panel Filmarray GI[®]. **Resultados:** De los 305 exámenes solicitados, 99 (32,5%) resultaron negativos y 206 positivos (67,5%). De las muestras positivas, en 107 muestras (51,9%) se detectó un solo patógeno y en 99 muestras (48,1%) se detectó más de un patógeno. **Conclusiones:** Se describe la experiencia del uso del panel Filmarray GI[®] en deposiciones, donde destaca el elevado número de muestras positivas para un microorganismo y la co-detección de patógenos entéricos.

Introducción

Las infecciones gastrointestinales continúan siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo e industrializados (1).

A pesar de los avances en las políticas públicas de sanidad, las regulaciones en la seguridad de los alimentos y las inmunizaciones, estas enfermedades siguen afectando a millones de personas cada año, siendo la población pediátrica la más vulnerable (2). Esta situación se ve agravada

con la aparición de brotes de diarrea que modifican dramáticamente el escenario epidemiológico (3). En este sentido, el diagnóstico rápido y preciso, ha demostrado un gran impacto en el manejo y en la vigilancia epidemiológica de estas infecciones. Uno de los mayores obstáculos en el diagnóstico de las infecciones gastrointestinales es el amplio número de patógenos virales, bacterianos y parasitarios asociados, que dificultan tanto el cultivo como la identificación de los agentes etiológicos involucrados. El cultivo microbiológico "clásico" se ha enfocado principalmente en el cultivo de patógenos como *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp.; y pruebas rápidas para la detección de rotavirus. Sin embargo, estos patógenos dan cuenta aproximadamente de 25% de los agentes etiológicos de diarrea (4-5).

En general, el diagnóstico mediante técnicas de biología molecular, ha tenido un fuerte impacto en la detección de patógenos. En el estudio de las infecciones gastrointestinales, estas técnicas han ampliado el número de patógenos detectados, sobre todo con el uso de técnicas de reacciones de la polimerasa en cadena (RPC) múltiple (6). Sin embargo, estas técnicas son costosas, requieren de personal entrenado y están limitadas a ciertos patógenos, careciendo además de validaciones y certificaciones que entreguen seguridad al equipo clínico para la indicación del tratamiento adecuado. Recientemente, la *Food and Drugs Administration* (FDA) ha liberado para su uso en clínica el panel Filmarray GI[®] (Biofire, Inc., Salt Lake City, UT) que permite, en una sola reacción, la detección de 23 patógenos entéricos: virales (adenovirus F40/41, astrovirus, norovirus GI/GII, rotavirus A, sapovirus I, II, IV and V), bacterianos (*Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio*



MONTEBIO

TEST RÁPIDOS

● INFECCIOSAS

MONTEBIO STREP A
MONTEBIO STREP B
MONTEBIO CLAMIDIA
MONTEBIO SALMONELLA
MONTEBIO SHIGELLA
MONTEBIO H. PYLORI Ag.
MONTEBIO ROTAVIRUS
MONTEBIO ADENOVIRUS
MONTEBIO ROTA/ADENO
MONTEBIO INFLUENZA A/B
MONTEBIO C. DIFFICILE A/B
MONTEBIO NOROVIRUS
MONTEBIO E. COLI O157
MONTEBIO LEGIONELLA
MONTEBIO CAMPYLOBACTER

● DROGAS Y ALCOHOL

MONTEBIO DROGAS EN SALIVA
MONTEBIO DROGAS EN ORINA
MONTEBIO DROGAS EN SANGRE
MONTEBIO ALCOHOL EN ORINA
MONTEBIO ALCOHOL EN ALIENTO

● TUMORALES

MONTEBIO SANGRE OCULTA
MONTEBIO Hb/Hp.
(HEMOGLOBINA/HAPTOGLOBINA)

● ALERGIA

MONTEBIO IGE TOTAL

● CARDÍACOS

MONTEBIO TROPONINA I
MONTEBIO DIMERO-D
MONTEBIO COMBO CARDÍACO
(TROPONINA I / CK-MB /
MIOGLOBINA)

● FERTILIDAD

MONTEBIO EMBARAZO

ADEMÁS IMPORTAMOS / DISTRIBUIMOS LAS SIGUIENTES MARCAS



PARATEST
ECO



SIEMENS

MERCK

SIGMA-ALDRICH



MONTEBIO

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

parahaemolyticus, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp., *Escherichia coli* (*E. coli*) enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteropatogénica (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) y *E. coli* enteroinvasora (EIEC), y parasitarios (*Cryptosporidium*, *Cyclospora cayatanensis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*). Esta técnica integra la extracción y purificación de ácidos nucleicos directamente de la muestra, la RPC y la detección de las regiones génicas amplificadas. El proceso completo entrega resultados en alrededor de una hora. Considerando el impacto que ha tenido esta técnica en otros países y que no existen estudios en nuestro país sobre el uso de este panel, el objetivo de nuestro estudio es describir la experiencia del panel Filmarray GI[®] en la detección de patógenos entéricos en deposiciones en el laboratorio de Biología Molecular de Clínica Las Condes.

Método

Previo a su aplicación como examen en nuestro centro, se realizó una verificación con muestras de deposición utilizando pruebas comparadoras disponibles en nuestro laboratorio como cultivo o RPC en tiempo real para patógenos específicos, obteniendo 100% de concordancia (datos no mostrados). Posteriormente, se realizó un estudio observacional y transversal que incluyeron los resultados obtenidos de 305 muestras de deposiciones en que se solicitó el examen de panel Filmarray GI[®] en pacientes de urgencia, ambulatorios e internados en Clínica Las Condes desde el 1 de enero al 30 de junio de 2015. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Clínica Las Condes.

Resultados

En relación a las características demográficas de las muestras analizadas, el panel Filmarray GI[®] se solicitó en mayor proporción en los pacientes entre 1 y 5 años (82/305; 26,8%) y 22-64 (92/305; 30,1%). Con respecto al origen de las muestras, la mayoría provenían de pacientes internados (206/305; 67,5%). En 78/305 (25,6%) y 21/305 (6,9%) las muestras provinieron de pacientes ambulatorios y de urgencia, respectivamente. En relación a la positividad del panel, de los 305 exámenes solicitados, 99 (32,5%) resultaron negativos y 206 positivos (67,5%). De las 206 muestras positivas, en 107 (51,9%), 67 (32,5%), 21(10,2%), 6 (2,9%), 2 (1%) y 3 (1,5%) resultaron ser simultáneamente positivas para uno, dos, tres, cuatro, cinco y seis patógenos, respectivamente. La Tabla 1 detalla el total de patógenos detectados en las 206 muestras positivas, destacando una elevada detección de EPEC, norovirus GI/GII y *G. lamblia* para los patógenos bacterianos, virales y parasitarios, respectivamente. Con respecto a la co-infección, es interesante destacar que todos los microorganismos detectados se encontraron asociados a otros patógenos, en proporciones desde 46,2% (*Salmonella* spp.) a 100% (*P. shigelloides* y *V. cholerae*).

Discusión

La detección de múltiples patógenos por la técnica de Filmarray ha tenido un fuerte impacto en el diagnóstico de las diarreas, principalmente por la rapidez de la obtención de resultados y el número de patógenos incluidos en una sola determinación. Con respecto al tiempo de análisis, los resultados de esta técnica se

obtienen en una hora, a diferencia de las técnicas de RPC o cultivo tradicional para los patógenos incluidos en el panel, cuyos lapsos fluctúan entre 6-8 h y 24-72 h, respectivamente. En relación a los valores de sensibilidad y especificidad, un estudio multicéntrico reciente comparó el panel Filmarray GI[®] con técnicas de cultivo o RPC asociado a secuenciación en 1.556 muestras de deposiciones, donde el panel mostró una sensibilidad de 100% para 12 de los patógenos incluidos en el panel; para el resto de los patógenos los valores de sensibilidad fueron $\geq 94,5\%$ (7). Para *Vibrio* spp., *V. cholerae* y *E. histolytica* no fue posible obtener datos de sensibilidad debido a su baja prevalencia. En este mismo estudio, se encontró que la especificidad para cada uno de los patógenos incluidos en el panel era sobre 98,4%. Resultados similares se encontraron al comparar el panel Filmarray GI[®] con *Luminex xTag gastrointestinal pathogen panel*; ambas técnicas aprobadas por la FDA (8).



Tabla 1. Número de patógenos entéricos detectados por el panel Filmarray GI[®] por patógeno y grupo etario

Patógeno	Total	Co Infección (% del total)	Número de muestras positivas (% del total del patógeno detectado) por grupo etario					
			< 1 año	1-5 años	6-12 años	13-21 años	22-64 años	> 65 años
Bacteria								
<i>Campylobacter</i> spp.	26	16 (61,5)	0 (0)	4 (15,4)	2 (7,7)	5 (19,2)	15 (57,7)	0 (0)
<i>E. coli</i> spp.	47	21 (44,7)	3 (7,4)	11 (23,7)	8 (21,4)	5 (13,1)	4 (10,8)	3 (8,1)
<i>P. shigelloides</i>	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
<i>Salmonella</i> spp.	13	6 (46,2)	0 (0)	6 (46,2)	2 (15,4)	0 (0)	4 (30,8)	1 (7,7)
<i>Y. enterocolitica</i>	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Vibrio</i> spp.	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>V. cholerae</i>	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)	1 (20,0)
<i>Y. enterocolitica</i>	86	52 (60,5)	2 (2,3)	15 (17,3)	4 (4,7)	5 (5,8)	11 (12,8)	5 (5,8)
ETEC	61	33 (54,1)	2 (3,3)	28 (45,9)	5 (8,2)	7 (11,5)	18 (29,5)	4 (6,6)
STEC	17	14 (82,4)	1 (5,9)	3 (17,6)	0 (0)	5 (29,4)	7 (41,2)	1 (5,9)
SHEC	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0)
EPEC	10	7 (70)	0 (0)	0 (0)	2 (20,0)	1 (10,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Parasitos								
<i>Cryptosporidium</i> spp.	3	3 (100)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
<i>C. cayatanensis</i>	2	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)
<i>E. histolytica</i>	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>G. lamblia</i>	15	7 (46,7)	2 (13,3)	1 (6,7)	5 (33,3)	0 (0)	4 (26,7)	3 (20,0)
Virus								
Adenovirus 42/41	9	8 (88,9)	0 (0)	7 (77,8)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Adenovirus	3	3 (100)	0 (0)	3 (100)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
Norovirus GI/GII	54	45 (83,3)	10 (18,5)	18 (33,3)	3 (5,6)	6 (11,1)	16 (29,6)	5 (9,3)
Rotavirus A	25	14 (56,0)	8 (32,0)	7 (28,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	6 (24,0)	0 (0)
Sapovirus	13	9 (69,2)	0 (0)	7 (53,8)	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0)	1 (7,7)
Total	354	247 (69,7)	247 (69,7)	34 (9,6)	116 (32,8)	42 (11,9)	39 (11,0)	10

Una observación interesante sobre el uso del panel Filmarray GI[®] en nuestro centro es el alto número de muestras positivas para más de un patógeno (48,1%). Estudios recientes, encontraron que 32,9%, 54,2% y 31,5% de las muestras positivas por Filmarray presentaban más de un patógeno (7-10). Una explicación a estos hallazgos puede asociarse a la falta de experiencia clínica en exámenes que detectan un número importante de patógenos en una misma reacción. Será interesante evaluar en el futuro los mecanismos de co-infección y el impacto clínico de estas observaciones, de modo de diseñar algoritmos que faciliten la interpretación de estos resultados en la asignación del agente etiológico de la diarrea.

Otro hallazgo interesante de nuestra experiencia, es el elevado número de muestras positivas para los patotipos de *E. coli* diarreogénicas. Desde su descubrimiento, el diagnóstico de estos patógenos se basa en la detección de genes de patogenicidad específicos para cada serotipo mediante técnicas de biología molecular, una situación que impide determinar la prevalencia de estos patotipos y su uso como una técnica de rutina (10). Tal como se presenta en la tabla 1, de las 354 detecciones positivas en 137 (38,7%) se detectaron *E. coli* diarreogénicas, en su mayoría asociado a co-

infecciones ($\geq 70\%$), con alto número de detecciones positivas para los patotipos EPEC y EAEC, consistentes con reportes previos (7-9). Será interesante implementar en el futuro estudios epidemiológicos destinados a establecer la prevalencia de estos patógenos de modo de diseñar estrategias que permitan su manejo y control.

Con respecto al costo de cada determinación, varios estudios concuerdan en que si bien estas técnicas presentan un valor elevado, su costo es bastante menor que el análisis por separado de cada uno de los patógenos incluidos en el panel. Además, esta técnica requiere de un tiempo de operador de alrededor de cinco minutos y no requiere análisis posteriores, obteniendo los resultados en una hora (7).

Este estudio presenta varias limitaciones, siendo la más importante la falta de una técnica de estándar de oro u otra técnica comparadora que permita confirmar la presencia de los microorganismos detectados, sobre todo en aquellas muestras

en que se detectó la presencia de más de un patógeno. Sin embargo, la verificación previa realizada sobre 20 muestras de deposiciones mostró 100% de concordancia con técnicas comparadoras como cultivo o RPC en tiempo real. Por otra parte, no fue posible evaluar la presencia de *Y. enterocolitica* y *E. histolytica* en las muestras analizadas, debido a la baja prevalencia de estas infecciones en nuestro país. Otra limitante se refiere a la población estudiada, la cual tiene características socio-económicas que no permite extrapolar los resultados a la población general. Es importante destacar que, siendo un estudio realizado desde el laboratorio, en ningún caso se objetivó la ocurrencia de diarrea ni las características clínicas de los pacientes en que se solicitó el examen, lo que será interesante evaluar en el futuro.

En resumen, este trabajo muestra la experiencia del uso del panel Filmarray GI[®] como herramienta diagnóstica en la detección de patógenos entéricos, donde destaca el elevado número de muestras positivas para un microorganismo y la co-

detección de patógenos. El uso de este tipo de técnicas, permitirá incrementar el diagnóstico etiológico de las diarreas, y eventualmente, el control de estas infecciones.



Referencias bibliográficas

- 1.- O'Ryan M, Prado V, Pickering L K. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16:125-36.
- 2.- World Health Organization. World health statistics 2014. WHO press, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en (Accedido: 22 de marzo de 2014).
- 3.- Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 671-6.
- 4.- Zhang H, Morrison S, Tang Y W. Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis. *Clin Lab Med*. 2015; 35:461-86.
- 5.- Lawler J V, Wallace M R. Diagnosis and treatment of bacterial diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003; 5: 287-94.
- 6.- Rand K H, Tremblay E E, Hoidal M, Fisher L B, Grau K R, Karst S M. Multiplex gastrointestinal pathogen panels: implications for infection control. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82:154-7.
- 7.- Buss S N, Leber A, Chapin K, Fey P D, Bankowski M J, Jones M K, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 915-25.
- 8.- Khare R, Espy M J, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan L M, Cunningham S A, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3667-73.
- 9.- Spina A, Kerr K G, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the Filmarray GI[®] Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 719-28.
- 10.- Croxen M A, Law R J, Scholz R, Keeney K M, Wlodarska M, Finlay B B. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 822-80.

Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



Enzoinmunoensayo **sensible, robusto, adaptable** a sistemas automatizados y manuales

No requiere preparación externa de la muestra ni utiliza solventes orgánicos.

Ventajas del Ensayo

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



LABORATORIOS BACON S.A.I.C

Tel. +54(11) 4709-0171 / fax +54(11) 4709-2636

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

Qiagen & Amnisure® Prueba rápida, confiable y no invasiva para la detección precisa de la Ruptura Prematura de Membrana Fetal (RPMF)



 8 min.



La Ruptura Prematura de Membrana Fetal (RPMF) actualmente constituye uno de los dilemas terapéuticos más importantes en la práctica obstétrica. Las complicaciones de la RPMF pueden incluir infección, prolapso umbilical, desprendimiento de la placenta y parto prematuro. Los métodos tradicionales de diagnóstico basados en la evaluación clínica presentan muchas limitaciones en términos de exactitud y costo. En un 47% de los casos la RPMF es asintomática y el diagnóstico suele generar dudas, por lo cual este tipo de exámenes generalmente no es suficiente. En el siguiente trabajo Qiagen & Amnisure® nos presentan el kit de AmniSure®, una prueba rápida, confiable y no invasiva para la detección precisa de la Ruptura Prematura de Membrana Fetal.



TECNOLAB
www.tecnolab.com.ar



La Ruptura Prematura de Membrana Fetal (RPMF) se presenta en el 2 al 10% del total de embarazos y actualmente constituye uno de los dilemas terapéuticos más importantes en la práctica obstétrica. (1) Las complicaciones de la RPMF pueden incluir infección, prolapso umbilical, desprendimiento de la placenta y parto prematuro. Un error en la identificación de la RPMF puede provocar un retraso o la imposibilidad de implementar las soluciones obstétricas necesarias. Por otro lado, un diagnóstico falso positivo puede llevar a intervenciones inapropiadas tales como la medicación innecesaria, la inducción al parto e incluso la hospitalización. Según cifras del grupo colaborativo sudamericano NEOCOSUR, el parto prematuro complica al 10 % de los embarazos, y es responsable del 75 al 80 % de la mortalidad perinatal.

Por qué las pruebas no invasivas son importantes

Los métodos tradicionales de diagnóstico de RPMF basados en la eva-

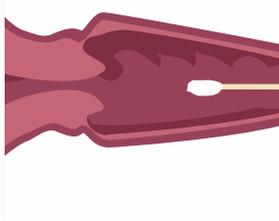
luación clínica (espéculo, ecografía, nitrazina, pooling, etc) presentan muchas limitaciones en términos de exactitud y costo. En un 47% de los casos la RPMF es asintomática y el diagnóstico suele generar dudas, por lo cual este tipo de exámenes generalmente no es suficiente. (2-3-4-5)

Por otro lado, las pruebas invasivas, incluyendo el método de referencia de precisión, la inyección intra-amniótica de índigo carmín, requieren considerables recursos hospitalarios tales como equipamientos con los cuales no todos los centros de salud cuentan además de los costos de internación asociados. Este método, aunque es muy preciso, ha entrado en desuso debido al riesgo de infección por el carácter invasivo de la práctica.

Ante este escenario, el uso de métodos diagnósticos no invasivos para la detección de RPMF brinda una solución a la administración innecesaria de medicamentos, la inducción al parto, la hospitalización y una reducción en los costos asociados.

PROCEDIMIENTO ABREVIADO

1. RECOLECTAR LA MUESTRA



Recolectar muestra de la secreción vaginal con hisopo estéril de recogida (ningún espéculo es necesario).

2. TRANSFERIR AL SOLVENTE



Enjuague el hisopo de la muestra en el frasco de solvente. Descarte el hisopo.

3. INSERTAR LA TIRA DE PRUEBA



Insertar la tira de prueba en el frasco para iniciar el proceso de detección de PAMG-1.

4. LEER LOS RESULTADOS



Retire la tira de prueba del frasco, observe y registre los resultados.

Opciones de prueba no invasivas

Las pruebas no invasivas para RPMF se basan en la detección de biomarcadores de líquido amniótico en el flujo vaginal. En este tipo de pruebas, las muestras se pueden recoger sin un examen de espéculo, y los resultados están disponibles en minutos. Gran parte de los kits disponibles en el mercado detectan la *proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1)*. Si bien estos tests han mejorado la precisión en comparación con la nitrazina, la prueba de hehecho, etc. aún presentan altos porcentajes de resultados falsos positivos y negativos que siguen siendo un motivo de preocupación. (6)

Presentamos AmniSure®

El AmniSure® RPMF Test es un nuevo método rápido, confiable y no invasivo para diagnosticar la RPMF en mujeres embarazadas con signos o síntomas que sugieran una rotura de membrana fetal. La

prueba utiliza los principios de la inmunocromatografía para detectar la proteína alfa-microglobulina-1 placentaria (PAMG-1) en el fluido cervico-vaginal. Esta proteína fue aislada en 1975 del líquido amniótico por Petrunin y originalmente se la denominó alfa-1 globulina específica de la placenta. (7)

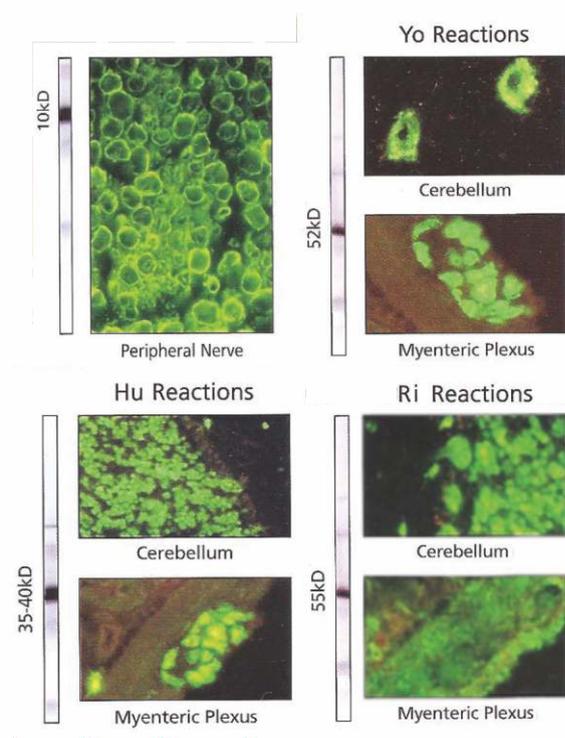


PAMG-1 está presente durante los tres trimestres del embarazo en líquido amniótico, en la sangre, y en el flujo vaginal de mujeres embarazadas. Independientemente de la edad gestacional, existen altas concentraciones de PAMG-1 en el líquido amniótico (2.000-25.000 ng/ml). En secreciones vaginales las concentraciones que pueden encontrarse son de varios ordenes de magnitud más baja (0,05-0,22 ng/ml). La pérdida más pequeña de líquido amniótico provoca aumentos drásticos de los niveles de proteína PAMG-1 en la secreción vaginal, lo que permite a AmniSure® detectar rupturas subclínicas o incluso silenciosas de la membrana fetal. AmniSure® funciona con un amplio rango de concentraciones de PAMG-1 (desde 5 ng/ml hasta 100 ng/ml) que podrían ser encontradas en el flujo vaginal. (2-3-4-8-9) Estudios de sensibilidad han demostrado que la presencia de PAMG-1 en fluidos corporales como el semen y la orina no produce interferencias, al hallarse en concentraciones inferiores al límite de detección AmniSure® (7)



AUTOINMUNIDAD

- ✓ Neuropatías
- ✓ Anticocleares
- ✓ Antígenos Extraíbles
- ✓ Improntas
- ✓ Inmunofluorescencia
- ✓ Automatización



ONYVA SRL – Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA

Tel. (54 11) 5235-3970 - ventas@onyva.com.ar - www.onyva.com.ar

ONYVA

Numerosos estudios han demostrado que el test AmniSure®, basado en la proteína PAMG-1, presenta una mayor sensibilidad, especificidad y poder predictivo que los test basados en la proteína IGFBP-1. Además, AmniSure®, por lo que es el más eficaz en la detección de microroturas o microlesiones de las membranas con un único episodio de salida de líquido. (3-4-5)



El kit de AmniSure® se compone de una torunda estéril para la toma de la muestra, un vial con líquido fisiológico y una tira reactiva donde se podrán leer los resultados. El test AmniSure® no requiere examen con espécimen, la muestra se toma solo con una torunda estéril, y en pocos minutos se puede leer un claro resultado "Si/No". Esto proporciona un diagnóstico fácil de interpretar, exacto y a tiempo, brindando seguridad al médico a la hora de tomar de medidas adecuadas para evitar complicaciones.(2)

Efectividad de la Prueba

La efectividad clínica de la prueba AmniSure® se ha determinado en tres estudios, donde se comparó el test con un sistema de diagnóstico que consistía en tres métodos de evaluación clínica: test de nitrazina, test del hehecho y pooling. (8-9-10) Un diagnóstico de control fue establecido cuando dos de estos métodos daban resultados idénticos. Se han evaluado 432 pacientes en total, con gestación entre 11 y 41 semanas, en estudios multicéntricos. Al comparar el test AmniSure® con la prueba control de rutina, la sensibilidad de Amni-Sure® y su especificidad fueron estimadas en 98,9% y 98,1%, respectivamente. (8-9-10) En sucesivos estudios publicados se ha demostrado que AmniSure® detecta una rotura de membrana fetal con una eficacia cercana al 99%. (10-11)

El test AmniSure® es reconocido internacionalmente como el método más fiable en la detección de RPMF. Está aprobado por la FDA, CE y recomendado por la FIGO (Inter-national Federation of Gynecology and Obstetrics) en su Guías Europeas en el Manejo del Parto en Pretérmino y Rotura Prematura de Membranas Fetales. En este documento, donde se referencian 116 publicaciones, se declara que AmniSure® es el único método cuyos resultados son tan confiables como el test de Índigo Carmín, considerado como el "Gold Standard" en el diagnóstico de RPMF, pero raramente utilizado por su invasividad. Así mismo, se indica que AmniSure® detecta la rotura en muestras contaminadas con sangre (hasta un 50%), y resulta ser un test rápido, costo-efectivo y eficaz en comparación con otros. (8)

 AmniSure®




tecnolab

Referencias

1. Caughey AB, Robinson JN, and Norwitz, ER. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(1):11-22.
2. AmniSure® RPMF Test Package Insert.
3. Chen FC, Dudenhausen JW. Comparison of Two Rapid Strip Tests Based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the Detection of Amniotic Fluid. Am J Perinatal. 2008; 25(4):243-6.
4. Doret M, Gaucherand P, et al. Detección de la Alfa 1 Microglobulina Placentaria (PAMG1) versus Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 en el líquido Amniótico a término: Un estudio comparativo. J Obstet. Gynaecol. Res. 2014; 40:1555-60. doi: 10.1111/jog.12381.21.
5. Tagore S, Kwek K. Análisis Comparativo de Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1), Alfa 1 Microglobulina Placentaria (PAMG-1) y el test de Nitrazina para el diagnóstico de la Rotura Prematura de Membranas durante el embarazo. Journal of Perinatal Medicine 2010; 38: 1-4.
6. Liang DK, Qi HB, Luo X, Xiao XQ, Jia XY. Estudio comparativo de la α -microglobulina-1 placentaria, la proteína-1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina y la prueba de nitrazina para diagnosticar la ruptura prematura de membranas: un ensayo controlado aleatorizado. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jun; 40(6): 1555-60. doi: 10.1111/jog.12381.
7. Petrunin DD, Griaznova IM, Petrunina IA, Tatarinov IS. Identificación inmunoquímica de la globulina alfa 2 de la placenta humana órgano específico y su concentración en el líquido amniótico. Instituto Médico de Moscú, URSS. Biull Eksp Biol Med 1976; 82(7): 803-804.
8. Cousins LM, et al. AmniSure® Placental Alpha Microglobulin-1: Rapid Immunoassay versus Standard Diagnostic Methods for Detection of Rupture of Membrane. Am J Perinatal. 2005; 22(6): 317-20.
9. Lee SE, Park JS. Measurement of Placental Alpha-Microglobulin-1 in Cervicovaginal Discharge to Diagnose Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2007; 109:634-640.
10. Silva E., Martinez JC. The Diagnosis of RPMF: A Comparison of the AmniSure®RPMF Test with the Results of Indigo Carmine Intra-Amniotic Injection. Poster presented at the World Congress of Perinatal Medicine, October 2009.
11. El-Messidi A, Cameron A., Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration RPMF the past and insights for the future. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Jun; 32(6):561-9
12. Prosego.com. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Rotura Prematura de Membranas.
13. Di Renzo G, Cabevo Roura L, Facchinetti F. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011; Early Online, 1-9_ 2011. ISSN 1476-7058.

LO NUEVO

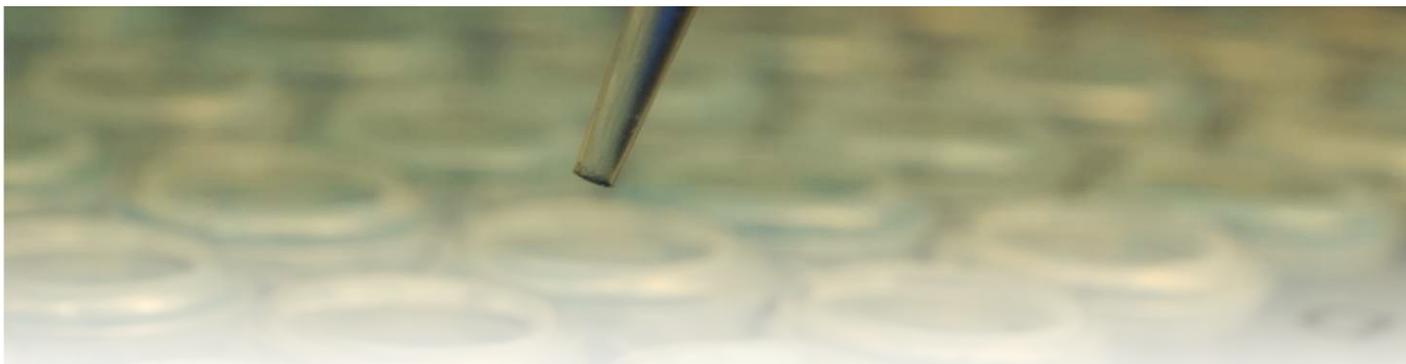
está por llegar



ba bioars

Estomba 961 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina - Tel: +5411 4555 4601
Mail: pl@[bioars.com.ar](mailto:pl@bioars.com.ar) - Web: www.bioars.com.ar





¿Qué dicen los números de la evolución temporal de la enfermedad de Chagas?



23 min.



La enfermedad de Chagas es una de las principales enfermedades que afecta a América y que actualmente se ha constituido en una enfermedad emergente en algunas partes de América y en Europa. En el siguiente trabajo nos presentan un análisis de la evolución temporal de la enfermedad de Chagas en Chile.



Mauricio Canals, Christian González, Lucía Canals, Andrea Canals, Dante Cáceres, Sergio Alvarado, Pedro E. Cattán, Miguel Saavedra, Inés Zulantay y Werner Apt

Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Escuela de Salud Pública, Programa de Salud Ambiental (MC, AC, DC, SA).

Departamento de Medicina (MC). Instituto de Ciencias BioMédicas, Laboratorio de Parasitología (MS, IZ, WA).

Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Departamento de Ciencias Biológicas Animales (PEC).

Clínica Santa María. Dirección Académica (AC). Instituto de Salud Pública. Laboratorio de Entomología Médica (CG).

Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación. Departamento de Entomología (CG). Trabajo financiado por Fondecyt 1150514.

Recibido: 17 de octubre de 2016

Aceptado: 21 de marzo de 2017



Resumen

Introducción: La enfermedad de Chagas

sigue siendo altamente prevalente en Chile, especialmente entre las regiones de Arica y Parinacota y de Coquimbo. Desde 1999 se considera que en Chile se encuentra interrumpida la transmisión vectorial. Bajo esta premisa, la dinámica epidemiológica se debiera estar modificando. **Objetivo:** Analizar la evolución temporal de la enfermedad de Chagas en Chile **Material y Métodos:** Analizamos la evolución de la prevalencia de la enfermedad de Chagas a través del análisis de resultados de 64.995 xenodiagnósticos realizados en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, entre 1949 y 2014. Se estudió la evolución de las mortalidades e incidencias disponibles en las bases de datos del Ministerio de Salud en los períodos en que fue posible. Se analizaron las tasas de infestación domiciliaria y el número de insectos vectores enviados al Instituto de Salud Pública y sus índices tripano-tratominos. **Resultados:** La prevalencia de la enfermedad de Chagas en habitantes de zonas de riesgo se mantuvo estable en este período, al igual que la mortalidad. La tasa de incidencia muestra un incremento progresivo con tendencia a la estabilización. Se encontró un significativo decrecimiento del esfuerzo de muestreo, decayendo dos órdenes de magnitud, especialmente desde 2000. El aumento progresivo de la morbilidad no tiene clara relación con el corte de la cadena vectorial ni con el mayor esfuerzo diagnóstico ocurrido en 2009, ya que era evidente desde antes. Mientras que la infestación domiciliaria disminuye, han aumentado los reportes de intromisión de individuos solitarios y los focos silvestres de *T. infestans*. Los índices tripano triatominos se mantienen con valores altos en todas las especies vectores.

Discusión: Este estudio muestra una situación preocupante, ya que mientras por una parte se destaca el corte de la transmisión vectorial y mejora en los sistemas de pesquia, la preocupación por esta enfermedad parece ir decreciendo con menores esfuerzos diagnósticos y menor enseñanza a nivel superior, y por otra parte los números muestran que el problema si es que no está aumentando, al menos mantiene su descuidada magnitud histórica.

Introducción

La enfermedad de Chagas es una de las principales enfermedades desatendidas que afecta a las Américas y que actualmente se ha constituido en una enfermedad emergente en algunas partes de América y en Europa (1-3), siendo incluso comparada con la etapa temprana de la epidemia de infección por VIH/SIDA (4). La incidencia anual varía entre 28.000 y 56.000 personas, entre 10.000 y 14.000 muertes anuales (1,4), afectando entre 6 y 11 millones de individuos (5) con 65 a 100 millones de personas en riesgo (2,3,6). El área hiperendémica en Chile se extiende entre las regiones de Arica-Parinacota-XV° Región (18°30'S) y del Libertador Bernardo O'Higgins- VI° Región (34° 36'S) con una población en riesgo de 873.415 personas (2).

La enfermedad de Chagas es producida por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, transmitido en Chile por los vectores *Triatoma infestans*, *Mepraia spinolai*, *Mepraia gajardoi* y *Mepraia parapatrica* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae), siendo *T. infestans* el vector domiciliario (7-18) y el principal responsable de la prevalencia de esta enfermedad en este país

(19-22). Existen además otras formas de transmisión tales como la congénita, oral, por transfusiones y accidentes, que en Chile tienen una importancia menor (2,23-26). Sin embargo, Uruguay desde 1997, Chile desde 1999 y Brasil desde 2006 han sido reconocidos como países en que la cadena de transmisión por *T. infestans* ha sido interrumpida a consecuencia de eficientes campañas de erradicación del vector (2,27-29).

La consecuencia de la interrupción de la transmisión por *T. infestans* debería estar produciendo un cambio desde una transmisión vectorial a una congénita, lo que tendría consecuencias en la dinámica de transmisión, el número reproductivo (R_0) de la enfermedad, prevalencia, incidencia e índices tripano-triatominos (29,31).

La última encuesta nacional de salud (ENS) reporta una prevalencia de infección por *T. cruzi* de 0,7% de la población, con una prevalencia de 1,5% en zona rural y de 0,6% en zona urbana (3,32), y los informes ministeriales reportan una infestación

domiciliaria por *T. infestans* prácticamente inexistente (3), lo que contrasta fuertemente con los datos reportados en los años 80 y 90's. Por ejemplo, entre 1937 y 1980 se reportaba una prevalencia general de 16,7% en zonas endémicas con un máximo de 43,6% en la Región de Coquimbo-IV° Región (7), lo que no había variado significativamente entre 1982-1985 (33), mientras que entre 1982-1989 ya se reportaban diferencias entre zonas rurales con prevalencias de 16,7% y zonas urbanas con prevalencias de 1,9%⁸. Lo mismo ocurre con la infestación domiciliaria, en que reportes previos señalaban infestaciones entre 26,8 y 33,2% de las viviendas en zonas endémicas entre Arica-Parinacota y la Región de O'Higgins (3,7).

Esto produce la falsa impresión que la enfermedad de Chagas ya no es un problema en Chile, lo que tiene incidencia en la dedicación y esfuerzo invertido en la prevención y control de esta enfermedad e incluso en la enseñanza, sumergiéndola como una más de las enfermedades desatendidas (4). Sin embargo, llaman la

atención algunas cifras que revelan tendencias ascendentes en la incidencia de la enfermedad (3) y el reporte cada vez más frecuente de focos silvestres del vector principal, *T. infestans* (34-36). En este panorama, es difícil formarse una impresión de la evolución temporal y el real estado de la enfermedad de Chagas en Chile.

El objetivo de este trabajo es analizar la evolución temporal de la enfermedad de Chagas en Chile, mirado desde diversas perspectivas y fuentes de información publicadas, intentando formarse una idea de la real dimensión de la enfermedad.

Material y Métodos

Se abordó el análisis desde las siguientes perspectivas:

- Evolución de la prevalencia
- Evolución de la incidencia y mortalidad
- Evolución de la infestación domiciliaria
- Evolución del reporte de vectores.

Para el análisis de la evolución de la



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® 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



prevalencia, la fuente de información fue el registro de todos los xenodiagnósticos realizados desde 1949 en el Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Este registro se encontraba en libros disponibles en el laboratorio, siendo la información digitalizada y almacenada en formato EXCEL. Este registro corresponde a pacientes sospechosos de enfermedad de Chagas provenientes de zonas hiperendémicas. En total fueron 64995 estudios realizados en 65 años. Este registro fue iniciado por el Dr. Amador Neghme y consta con las contribuciones de muchos equipos que colaboraron en desarrollarlo, entre ellos los Dres. Víctor Bertín, Roberto Gajardo-Tobar, Hugo Schenone y Werner Apt, hasta nuestros días.

Para la evolución de la incidencia, mortalidad e infestación domiciliaria se recurrió a la información publicada, disponible en la red proveniente del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (3,37). La serie de incidencias se analizó desde 1987 a 2014 y la serie de mortalidades desde 1985 a 2013.

Para la evolución de las poblaciones de vectores se utilizaron los registros de triatomíneos y otros hemípteros recibidos en el Instituto de Salud Pública entre el 1 de enero de 2005 y julio de 2016. Desde 2005, el Laboratorio de Entomología Médica de la Sección Parasitología del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), colabora en las campañas de vigilancia y control de triatomíneos desarrolladas por el Ministerio de Salud. En este laboratorio se determinan taxonómicamente las especies colectadas en las Oficinas Provinciales de las SEREMIS de Salud. Además se determina la infección por *T. cruzi*. Para esto se realiza la disección y extracción de la parte terminal del tubo digestivo, el cual se somete a la separación del material genético mediante un método simple por calor, y luego a la detección de secuencias específicas del kinetoplasto de *T. cruzi* (kDNA), utilizando los partidores 121/122 mediante reacción en cadena de polimerasa (RPC) convencional, metodologías realizadas en el Laboratorio de Biología Molecular de la Sección Parasitología del ISP.

Toda la información obtenida de

estas fuentes fue contrastada con información previa obtenida de la literatura científica.

El análisis estadístico consistió en análisis de regresión realizados con los software STATA 11.0 y STATISTICA 7.0. Además, en el caso de la incidencia y la covarianza para comparar las pendientes de crecimiento en las etapas pre y post corte de la cadena de transmisión ocurrida en 1999 y para comparar las etapas pre y post mejoría de los métodos diagnósticos y tamizaje ocurrido en 2009.

Resultados

La prevalencia de la enfermedad de Chagas en los pacientes referidos al laboratorio se ha mantenido constante durante los 65 años que abarcó el análisis (Pendiente β n.s., $R^2 = 0,002$; $F_{1,64} = 0,01$, $p = 0,92$) (Figura 1). La prevalencia promedio fue $9,35 \pm 0,1\%$; $IC_{0,95}$: [9,12; 9,57]. El esfuerzo de muestreo estimado a través del número de exámenes realizados cada año ha presentado una caída progresiva a lo largo de los años ($\beta = -37,3$, $R^2 = 0,45$; $F_{1,64} = 53,2$, $p < 0,001$) (Figura 2) y no se correlacionó con la prevalencia estimada (β n.s., $R^2 = 0,002$; $F_{1,64} = 0,10$, $p = 0,75$).

La incidencia muestra un incremento progresivo a lo largo de los años ($\beta = 0,241$, $R^2 = 0,63$; $F_{1,25} = 43,4$, $p < 0,001$) (Figura 3). No se encontraron diferencias en las pendientes entre el período pre-corte y post-corte de la cadena de transmisión ($\beta = 0,291$ y $0,293$, respectivamente $F_{1,23} = 0,00025$, $p = 0,99$). El ascenso de la incidencia viene sucediendo desde antes de la mejora diagnóstica ocurrida en 2009 ($\beta = 0,154$, $R^2 = 0,52$; $F_{1,19} = 20,65$, $p < 0,001$). Ocurre un cambio en la pendiente ($F_{1,23} = 5,57$, $p = 0,023$) con estabilización de la incidencia (β n.s.; $F_{1,4} = 0,50$, $p = 0,51$). La incidencia antes de 2009 tenía un valor promedio $2,7 \pm 1,29$ por 100 mil habitantes con un $IC_{0,95}$ [2,15; 3,25], mientras que después de 2009 el promedio es $7,3 \pm 2,02$ por 100 mil habitantes con un $IC_{0,95}$ [5,68; 8,92].

La mortalidad en cambio, muestra estabilidad a lo largo de los años (β n.s., $R^2 = 0,10$; $F_{1,27} = 3,1$, $p = 0,09$) (Figura 4). Sin

cambios debidos al corte de la cadena de transmisión ($F_{1,25} = 1,96$, $p = 0,17$) ni a la mejoría diagnóstica ($F_{1,25} = 3,26$, $p = 0,08$). La tasa de mortalidad promedio fue $0,36 \pm 0,55$ por 100 mil habitantes; con un $IC_{0,95}$ [0,34; 0,38].



Figura 1. Prevalencia de la enfermedad de Chagas en zonas rurales hiperendémicas 1949-2014, basadas en xenodiagnóstico. La línea muestra la recta de regresión como referencia.

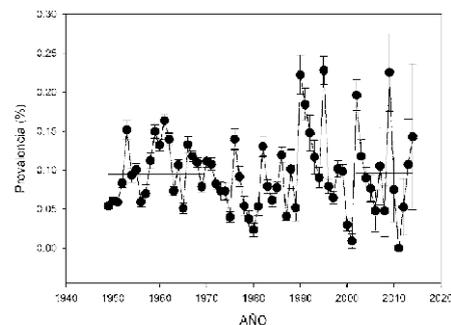
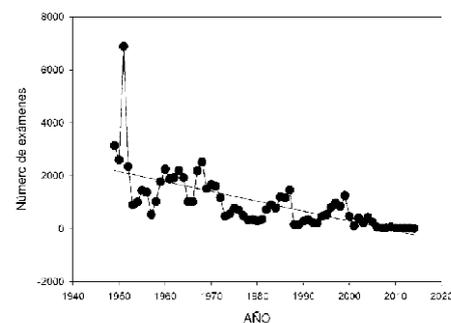


Figura 2. Variación del esfuerzo diagnóstico (número de exámenes de xenodiagnóstico) desde 1949-2014 en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile. La línea muestra la recta de regresión como referencia.



La serie más larga en la que se pudieron obtener datos confiables de infestación domiciliaria (%) corresponde a la serie de Atacama-III° Región, en la que se pudieron obtener datos en años saltados desde 1982 a 2015. Esta variable muestra un claro descenso a lo largo de los años ($\beta = -0,014$, $R^2 = 0,64$, $F_{1,12} = 21,0$, $p = 0,0006$) (Figura 5). Las series oficiales del ministerio muestran el dato de 1999 y datos anuales desde 2010, y divide la información en el porcentaje de casas colonizadas, es decir, con evidencias de reproducción de la

colonia; las visitas individuales que corresponden a casas que reciben individuos adultos pero sin colonización y el total (la suma de ambos) (Figura 6).



Figura 3. Variación de la tasa de incidencia de enfermedad de Chagas en Chile desde 1987 a 2014, basada en datos del MINSAL (3). Los círculos negros corresponden al período pre-corte y los círculos blancos post-corte de la cadena de transmisión vectorial. Las líneas representan las rectas de regresión como referencia.

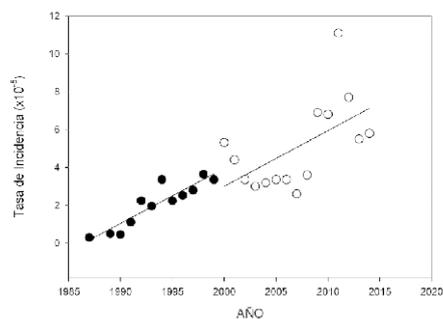


Figura 4. Variación de la tasa de mortalidad de enfermedad de Chagas en Chile desde 1985 a 2013, basada en datos del MINSAL (3). Las líneas representan la recta de regresión como referencia.

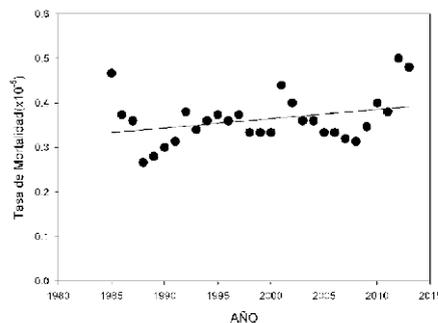
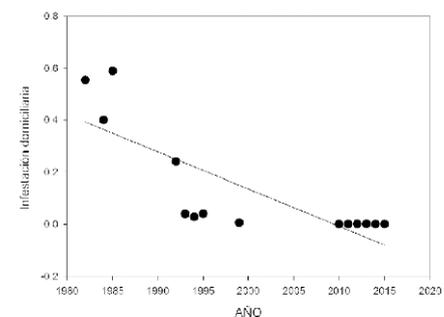


Figura 5. Evolución de la proporción de infestación domiciliaria en la Región de Atacama desde 1982 a 2015 reconstruida a partir de información de la literatura (54,55,56) y datos ministeriales (3). La línea

representa la recta de regresión como referencia.



La infestación domiciliaria ha decrecido claramente en este lapso ($\beta = -0,000348$, $R^2 = 0,82$; $F_{1,5} = 27,46$, $p = 0,003$), pero la proporción de casas con visitantes individuales ha incrementado ($\beta = 0,002$, $R^2 = 0,91$; $F_{1,4} = 50,64$, $p = 0,002$) al igual que el total ($\beta = 0,002$, $R^2 = 0,87$; $F_{1,4} = 34,05$, $p = 0,004$).



Figura 6. Evolución de la infestación

Somos su Laboratorio

No su Competencia

LABICO no atiende pacientes propios,
no tiene centro de extracción,
no recibe derivaciones de médicos,
ni hace convenios con obras sociales



LABICO se especializa sólo en resolver sus derivaciones

www.labico.com.ar
colegas@labico.com.ar

LABICO
BIOQUÍMICA PARA BIOQUÍMICOS

domiciliaria (%) incluyendo colonias residentes, intrusiones y el total, desde 1999 a 2015, basada en datos del MINSAL (3). Las líneas representan las rectas de regresión como referencia.

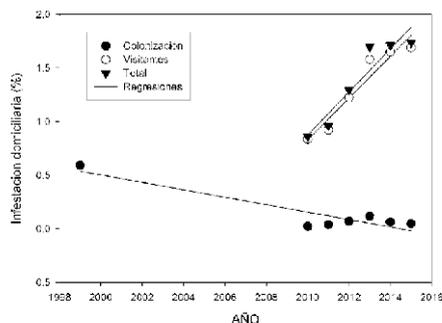
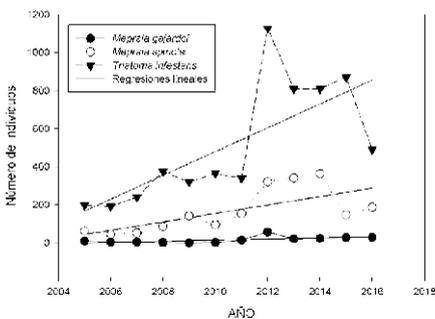


Figura 7. Variación temporal del número de individuos referidos al Instituto de Salud Pública desde 2005 a 2016 para las especies *Triatoma infestans*, *Mepraia spinolai* y *Mepraia gajardoi*. Las líneas representan las rectas de regresión como referencia.

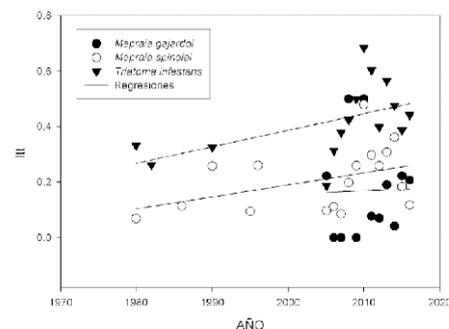


Entre 2005 y 2016 se han recibido en el ISP 8.331 vinchucas, de las cuales 73,7% corresponden *T. infestans*, 24,0% a *M. spinolai* y 2,3% a *M. gajardoi*. El número de individuos recibidos de las tres especies muestra un 1,10 incremento en estos años ($\beta = 63,0$, $R^2 = 0,48$; $F_{1,10} = 11,0$, $F_p = 0,008$ para *T. infestans*, $\beta = 22,2$, $R^2 = 0,43$; $F_{1,10} = 9,45$, $p = 0,01$ para *M. spinolai* y $\beta = 2,93$, $R^2 = 0,41$; $F_{1,10} = 6,82$, $p = 0,025$ para *M. gajardoi*) (Figura 7). Los índices tripano-triatomino (% de infección por *T. cruzi*) de *M. gajardoi* se mantienen claramente estables en el tiempo, aunque basados en un pequeño número de individuos ($\beta = 0,001$, $R^2 = 0,006$; $F_{1,10} = 0,007$, $p = 0,94$). Los índices de *M. spinolai* y *T. infestans* aunque muestran una leve tendencia positiva, ésta no alcanza significación ($\beta = 0,011$, $R^2 = 0,02$; $F_{1,10} = 1,24$, $p = 0,29$; $\beta = 0,016$, $R^2 = 0,18$; $F_{1,10} = 2,19$, $p = 0,17$, respectivamente) (Figura 8). Si para

estas dos últimas especies incorporamos reportes previos, de los cuales se tiene información confiable, obtenemos el mismo resultado para *M. spinolai* ($\beta = 0,004$, $R^2 = 0,17$; $F_{1,15} = 3,02$, $p = 0,10$) y una leve tendencia positiva para *T. infestans* ($\beta = 0,22$, $R^2 = 0,18$; $F_{1,13} = 4,88$, $p = 0,045$). Los índices promedio fueron: *M. gajardoi* $16,92 \pm 17,77\%$ con un $IC_{0,95} [5,32; 28,52]$; *M. spinolai* $20,88 \pm 11,51\%$ con un $IC_{0,95} [15,41; 26,35]$ y *T. infestans* $41,83 \pm 13,23\%$ con un $IC_{0,95} [35,13; 48,53]$.



Figura 8. Variación temporal del índice tripano-triatomino (itt: proporción de individuos infectados) en los individuos referidos al Instituto de Salud Pública desde 2005 a 2016 para las especies *Triatoma infestans*, *Mepraia spinolai* y *Mepraia gajardoi*. Los puntos previos al 2005 corresponden a puntos tomados de la literatura. (7,9-11,22,34-36,38,43,55). Las líneas representan las rectas de regresión como referencia.



Discusión

Tener una estimación precisa de la enfermedad de Chagas es una tarea difícil ya que depende no sólo de las características del muestreo como el tipo (aleatorio, estratificado, etc.), tamaño de muestra y sesgo, sino también del método de tamizaje utilizado, que en el caso de la enfermedad de Chagas puede ser desde xenodiagnóstico, o ELISA, a inmunofluorescencia y western blot (2,3). Esto probablemente explica las diferencias en las estimaciones de prevalencia publicadas en la década de los 80/90's y datos actuales. Por ejemplo, entre 1937 y 1980, se reportaban prevalencias promedio en Chile de 16,7% (7) con impresionantes valores de 28,5% para la I°

Región, 19,7% para la II°, 26,0% para la III°, 43,6% para la IV°, 28,1% para la RM y 23,8% para la VI° Región. Posteriormente, para 1982-1985, los valores reportados eran menores a excepción de la VI° Región (que tenía un valor excepcionalmente alto), conservando un promedio de 16,9% (33). Se puede afirmar con cierta seguridad que estos valores corresponden a valores extremos de personas seleccionadas de regiones rurales hiperendémicas y que no eran extrapolables a la población general en estas regiones. Algo de esto queda en evidencia al comparar estos valores con la información basada en 26.601 donantes de sangre entre 1962 y 1988 que reportaba una prevalencia promedio de 3,7% distribuida: I° Región: 2,8%; II° Región: 4,7%; III° Región: 7,1%; IV° Región: 7,3%; V° Región: 3,1%; RM: 2,1%, VI° Región: 1,6% (11,38). Schenone y cols. (1995), notando el sesgo de la información, ya hacen una diferencia entre población rural y urbana muestreada entre 1982 y 1989. Así, mientras la población rural tenía una prevalencia de 16,7% distribuida: I° Región: 12,5%; II° Región: 10,0%; III° Región: 27,2%; IV° Región: 24,7%; V° Región: 18,5%; RM: 11,7%, VI° Región: 7,0%, la población urbana mostraba una prevalencia promedio de 1,9% distribuida: I° Región: 1,4%; II° Región: 2,2%; III° Región: 3,9%; IV° Región: 3,5%; V° Región: 2,1%; RM: 1,1%, VI° Región: 0,8%. Los valores que reportó la ENS 2009/2010 basados en 4.650 voluntarios mediante ELISA IgG muestran un promedio de 0,7% de prevalencia promedio, con 1,5% en población rural y 0,6% en población urbana, distribuida así: XV° Región: 1,5%; I° Región: 1,3%; II° Región: 1,7%; III° Región: 4,7%; IV° Región: 1,8%; V° Región: 0,9%; RM: 0,7%, VI° Región: 0,7%; VII° Región: 0,2% y XII° Región: 0,3% (ENS 2009/2010). Estos valores son sorprendentemente parecidos a los reportados para población urbana 82/8938. En este sentido, de no existir sesgos en la ENS, que pueden producirse por ser población voluntaria, esta muestra una evolución de las prevalencias hacia los valores propios de una población urbanizada.

El valor de prevalencia de 9,35% de este estudio arrastra los sesgos propios de la larga época considerada, gran parte comprendiendo una época cuando las muestras se tomaban a "pulso" optimizando los pocos recursos disponibles estudiando las

zonas rurales hiperendémicas; por lo que debe considerarse como una cota superior. Se encuentra en el rango entre 8 y 12% reportado por Apt y Reyes en 1986 (9), también basados en xenodiagnósticos, lo interesante, más que el valor, es que éste no presenta ninguna variación en los 65 años de estudio, independiente de los cambios en los sistemas de salud ni del corte de la cadena de transmisión y tampoco muestra relación con el esfuerzo de muestreo, siendo órdenes de magnitud menor hoy día. Esto último se explica principalmente por la baja en el interés en el estudio de esta patología debido a disminución de la percepción de riesgo y pérdida de la memoria histórica (3). En este sentido, es interesante notar que la ENS 2009/2010 (32) reveló una prevalencia de infección por VIH/SIDA de 0,5%, menor que la de la enfermedad de Chagas.

La evolución de la tasa de mortalidad en Chile tampoco muestra variación evidente, aproximadamente 0,36 por 100 mil habitantes, lo que es completamente consistente con la nula

variación de la prevalencia de nuestra muestra. El valor, aunque es un dato duro refrendado en certificados de defunción, probablemente se encuentra subestimado por el subdiagnóstico de esta patología que queda evidenciado por su alta prevalencia. Si, basados en la ENS suponemos una prevalencia de 0,7%, en la RM habría al menos 51.000 pacientes con esta enfermedad.

La incidencia presenta un ascenso progresivo que ocurre desde 1985 en adelante, sin un cambio de pendiente atribuible al corte en la cadena de transmisión vectorial.

Por otra parte, tampoco se aprecia un efecto notable atribuible a la mejora en la pesquisa. Por ejemplo, el Decreto Supremo 158 de 2004 declara a la enfermedad de Chagas como una enfermedad de declaración obligatoria lo que no se refleja en la curva de tendencia, posteriormente en 2008 la circular 4 instruye a los bancos de sangre a pesquisar la presencia de *T. cruzi*, en

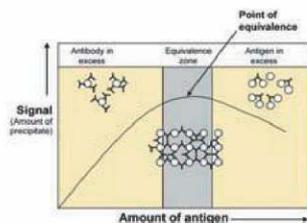
el ordinario 1.839 de 2009 se estipula la política nacional de servicios de la sangre y en 2011 en la circular B51, número 17 se estipula la vigilancia de la enfermedad de Chagas y se establecen formas de registrar e informar a la autoridad sanitaria (3). Lo único demostrable es que con posterioridad al 2009 la incidencia tiene una relativa estabilización con una pendiente no significativa. Un mayor tamizaje no es suficiente para explicar un ascenso progresivo de la incidencia ya que una mayor cobertura, si bien implica aumentar la detección de casos, también implica un aumento en la población muestreada, es decir, ascensos en el numerador pero también en el denominador de la incidencia. Una explicación para esta dinámica temporal es que el incremento progresivo no fuera explicado por un hito particular sino por una mejora progresiva en la notificación atribuible a una mejor preparación del personal y a un mejor sistema de notificación. Otra posibilidad que no se puede descartar es que este aumento sea real, y en este caso debería repercutir a la

SPAplus - El Especialista en Proteínas



Resultados Rápidos

- ✓ 15min el primero
- ✓ Cada 30 seg. los siguientes



Exceso de Antígeno Automático Re - diluciones Automáticas



Refrigeración On board



Calibración Directa



Conexión a LIS

- ✓ IgG, IgA, IgM, Subclases de IgG e IgA
- ✓ Alfa 1, Alfa 2, Beta 2 Micro, Cistatina
- ✓ IgD, IgE, CH50, C1 inhibidor, C3c, C4
- ✓ Albúmina, Microalbuminuria
- ✓ Haptoglobina, Ceruloplasmina
- ✓ Apo A, Apo B, Lpa
- ✓ Ferritina, Transferrina, ASO, RF, CRP
- ✓ Freelite, Hevlylite

ONYVA SRL – Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA

Tel. (54 11) 5235-3970 - ventas@onyva.com.ar - www.onyva.com.ar

ONYVA

larga en las tasas de mortalidad, hecho que aún no es evidente. De persistir la relativa estabilidad detectada desde 2009 estaría indicando que estaría llegando a una estimación adecuada de equilibrio endémico, como predicen los modelos (31,39).

La infestación domiciliar muestra un claro descenso, el que es evidente tanto en la serie de Atacama que se pudo reconstruir, como en los datos reportados por el Ministerio de Salud (3). Sin embargo, llama la atención el aumento en la intromisión de ejemplares adultos provenientes de presuntos focos silvestres. Este resulta también consistente con el aumento que muestran los ejemplares referidos al ISP en las tres especies, *M. gajardoi*, *M. spinolai* y *T. infestans*. También es destacable que a pesar del referido corte de la cadena de transmisión, 73,7% de los ejemplares recibidos son de la especie *T. infestans*. Una explicación es que *T. infestans* una vez eliminada de la vivienda humana, ha establecido focos silvestres cuya magnitud no ha sido completamente establecida. Desde la primera descripción de un foco silvestre en Chile en 2003 (34) en Calera de Tango y Til-Til, los nuevos focos en Sahondé, Putaendo (V° Región) (35) hasta los reportes de focos silvestres en Valparaíso (V° Región) 2009, Atacama 2014 y Coquimbo 2015 (3).

Los índices tripano-triatominos son elevados y muestran estabilidad con una tendencia mínimamente ascendente en el caso de *T. infestans*. Aunque previamente se ha propuesto una escasa participación de los vectores silvestres en la enfermedad de Chagas, basados en una menor densidad, un supuesto bajo índice tripano-triatomino y la presencia de *T. cruzi* zimodema Z1 (TCI) con escasa participación en el Chagas humano (19-21). Sin embargo, esta especie se puede encontrar en altas densidades (39-42), incluso en colonias mixtas con *T. infestans* y se ha encontrado en el domicilio humano (43-45). Así, por ejemplo, Schenone y cols. (1995) (44), reportaron la presencia de 288 ejemplares en 50 viviendas rurales en las regiones III°, IV°, V° y RM. Desde esta perspectiva, *M. spinolai* es una especie potencialmente peligrosa, especialmente en las zonas donde se produce el contacto habitual con el hombre como ocurre en las zonas de canteras y en algunas áreas de los alrededores de Santiago donde actualmente

se está urbanizando, tales como Colina, Lampa y Til-Til. Además, desde la perspectiva de sus fuentes de alimentación, *M. spinolai* se encuentra en fase de domicialización (46), con una participación de 7,4% de sangre humana en su dieta (47,48). Por otra parte, los estudios actuales muestran una gran susceptibilidad de *M. spinolai* a diferentes cepas de *T. cruzi* (49-52) y *M. spinolai* presenta las cepas TCIIb (Zimodema Z2) (18). Así, las premisas que antes permitían proponer que los vectores silvestres tenían escasa participación en la enfermedad de Chagas, no son hoy verdaderas.

Los índices tripano-triatominos en *T. infestans* permanente elevados son especialmente preocupantes, pues lo esperable era que una vez eliminado de las habitaciones humanas estos valores descendieran. Así, por ejemplo en el caso de Uruguay, los índices se redujeron drásticamente a consecuencia de las acciones de control vectorial (53). Una explicación para la falta de un descenso en estos índices en Chile podría ser que a pesar del cambio en la dieta que implica la eliminación del ambiente humano, *T. infestans* puede encontrar roedores y otras especies con altos índices de infección que hacen que persistan altos índices tripano triatominos. Esto puede ser efectivamente así, ya que existe una gran diversidad de mamíferos silvestres, domésticos y peridomésticos infectados, algunos llegando a niveles de infección superiores a 10% (7,9-11).

Finalmente, los números analizados de la enfermedad de Chagas, nos muestran un panorama preocupante en el cual aunque hay evidencias de un descenso en las tasas de infestación domiciliar, ésta no repercute aún sobre los indicadores de enfermedad en el hombre como prevalencia, incidencia y mortalidad. Más aún, la situación de los vectores es también preocupante ya que a pesar de la disminución de la infestación domiciliar, hay vectores silvestres que podrían cobrar importancia, se reportan más focos silvestres de *T. infestans*, aumentan las intromisiones al domicilio y, por otra parte, los vectores muestran altos índices de infección. Son amenazas evidentes la pérdida de la percepción del riesgo y la pérdida de la memoria histórica (MINSAL 2016). Mientras la preocupación por esta enfermedad parece ir decreciendo con menores esfuerzos

diagnósticos y menor enseñanza a nivel superior, por otra parte, los números muestran que el problema si es que no está aumentando, al menos mantiene su descuidada magnitud histórica.

Agradecimientos. Los autores agradecen al Dr. Alonso Parra por aportar la información del reporte del Ministerio de Salud julio de 2016 y por la agradable discusión del tema.



Referencias bibliográficas

- Hotez P J, Bottazzi M E, Franco-Paredes C, Ault S, Periago M R. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e300. doi:10.1371/journal.pntd.0000300.
- MINSAL, 2014. Norma general técnica. Control y prevención nacional de la enfermedad de Chagas. Febrero. Ministerio de Salud de Chile.
- MINSAL, 2016. Informe Programa Nacional Integral de Enfermedad de Chagas, Julio. Disponible en <http://epi.minsal.cl/chagas-materiales-relacionados/> (Consultado en septiembre de 2016).
- Hotez P J, Dumonteil E, Woc-Colburn L, Serpa J A, Bezek S, Edwards M S, et al. Chagas disease: "The New HIV/AIDS of the Americas". *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(5): e1498. doi:10.1371/journal.pntd.0001498
- Cucunubá Z M, Okuwoga O, Basáñez M G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasite & Vectors* 2016; 9: 42. DOI 10.1186/s13071-016-1315-x
- Fuentes R, Maturana M, De la Cruz R. Eficacia de nifurtimox para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas crónico. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29(1), 82-86.
- Schenone H, Villarroel F, Rojas A, Alfaro E. Factores biológicos y ecológicos en la epidemiología de la enfermedad de Chagas en Chile. *Bol Chil Parasitol* 1980; 35: 42-54.
- Schenone H, Rojas A. Algunos datos y observaciones pragmáticas en relación a la epidemiología de la enfermedad de Chagas. *Bol Chil Parasitol* 1989; 44: 66-86.
- Apt W, Reyes H. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Chile. I: Distribución geográfica, índices de infección en vectores y en humanos. *Parasitol Día* 1986; 10: 84-101.
- Apt W, Reyes H. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Chile. II: Infección en animales, algunas características especiales del problema, el control. *Parasitol Día* 1986; 10: 129-33.
- Apt W, Reyes H. Algunos aspectos de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica. *Parasitol Día* 1990; 14: 23-40.
- Canals M, Cattán P E, Valderas J, Solís R. Biología de poblaciones de *Triatoma infestans*: Fluctuaciones de la mortalidad y fertilidad. *Rev Med Chile* 1991a; 119(9): 79-983.
- Canals M, Cattán P E, Valderas J, Solís R. Efectos poblacionales de fluctuaciones de mortalidad y fecundidad en *Triatoma infestans*: Simulación mediante matrices de Leslie. *Rev Med Chile* 1991b; 119(11): 1239-42.
- Canals M, Cattán P E, Ehrenfeld M, Torres P. Poblaciones experimentales de *T. infestans*: efectos de condiciones ambientales variables. *Parasitol Día* 1992a; 16(3-4): 72-7.
- Ehrenfeld M, Canals M, Cattán P E. Population parameters of *Triatoma spinolai* under different environmental conditions and densities. *J Med Entomol* 1998; 35(5): 740-4.
- Carcavallo R U, Galindez I, Jurberg J, Lent H. 1998. Atlas of Chagas' disease vectors in the Americas. R. U. Carcavallo, I. Galindez Girón, J. Jurberg, and H. Lent, Eds. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ.
- Botto-Mahan C, Cattán P E, Canals M. Field test of carbon dioxide and conspecifics as baits for *Mepraia spinolai*, wild vector of Chagas disease. *Acta Tropica* 2002; 82: 377-80.
- Botto-Mahan C, Ortiz S, Rozas M, Cattán P E, Solari A. DNA evidence of *Trypanosoma cruzi* in the Chilean wild vector *Mepraia spinolai* (Hemiptera: Reduviidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005a; 100: 237-9.
- Canals M, Cattán P E, Ehrenfeld M. Algunas estimaciones numéricas de la importancia epidemiológica de los vectores de la enfermedad de Chagas en Chile. *Parasitol Día* 1993; 17: 79-86.
- Canals M, Ehrenfeld M, Solís R, Cruzat L, Pinochet A, Tapia C, et al. Biología comparada de *Mepraia spinolai* en condiciones de laboratorio y terreno: cinco años de estudio. *Parasitol Día* 1998; 22: 72-8.

- 21.- Canals M, Bustamante RO, Ehrenfeld M, Cattán P E. Assessing The impact of insect vectors on animal populations. *Acta Biotheoretica* 1999; 46: 337-45.
- 22.- Órdenes H, Ehrenfeld M, Cattán P E, Canals M. Infección tripanosomaria de *Triatoma spinolai* en una zona de riesgo epidemiológico. *Rev Med Chile* 1996; 124: 1053-7.
- 23.- Da Silva N N, Clausell D T, Nolibos H, de Mello A L, Ossanai J, et al. Surto epidêmico da doença de Chagas com provável contaminação oral. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1968; 10 (5): 265-76.
- 24.- Nóbrega A A, García M H, Tatto E, Obara M T, Costa E, Sobel J. Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil. *Emerg. Infect. Dis* 2009; 15(4): 653-5.
- 25.- Shikanai-Yasuda M A, Marcondes C B, Guedes L A. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33: 351-7.
- 26.- Apt W, Heitmann G, Jercic M I, Jofré L, Muñoz C del V P, Noemí I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas. Parte I. Introducción y epidemiología. *Rev Chilena Infectol* 2008; 25 (3): 189-93.
- 27.- Tilleria J, Tibayrenc M. 2010. American trypanosomiasis. Chagas disease. One hundred years of research. Amsterdam, Elsevier.
- 28.- Rassi Jr A, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect Dis Clin North Am.* 2012; 26: 275-91.
- 29.- Raimundo S M, Massad E, Yang H M. Modelling congenital transmission of Chagas, disease. *Biosystems* 2010; 99: 215-22.
- 30.- Massad E. The elimination of Chagas disease from Brazil. *Epidemiol. Infect* 2008; 136: 1153-64.
- 31.- Canals M, Cáceres D, Alvarado S, Canals A, Cattán P E. Modeling the Chagas disease: from the vectorial to congenital transmission. *Biosystems* 2006; (submitted).
- 32.- Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Ministerio de Salud.
- 33.- Schenone H, Christensen H A, De Vásquez AM. Fuentes de alimentación de triatomas domésticos y su implicancia epidemiológica en relación a la enfermedad de Chagas en áreas rurales de siete regiones de Chile. *Bol Chil Parasitol* 1985; 40: 34-8.
- 34.- Bacigalupo A, Segura J A, García A, Hidalgo J, Galuppo S, Cattán P E. Primer hallazgo de vectores de la enfermedad de Chagas asociados a matorrales silvestres en la Región Metropolitana, Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1230-6.
- 35.- Bacigalupo A, Torres-Pérez F, Segovia V, García A, Correa J P, Moreno L, et al. Sylvatic foci of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* in Chile: description of a new focus and challenges for control programs. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2010; 105 (5): 633-41.
- 36.- Bacigalupo A, Correa J P, García A, Cattán P E. Focos silvestres de *Triatoma infestans* en Latinoamérica: análisis y perspectivas para Chile. *Parasitol Latinoam* 2015; 64 (3): 33-42.
- 37.- Anuarios de Enfermedades de Enfermedades de Notificación Obligatoria ENO. 1985, 1987, 1989, 1990, 1991. Ministerio de Salud.
- 38.- Schenone H, Contreras MC, Salinas P, Sandoval L, Rojas A, Villarreal F. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Chile. Frecuencia de infección humana por *Trypanosoma cruzi* por grupos de edad y regiones. *Bol Chil Parasitol* 1995; 50: 84-6.
- 39.- Canals M, Cattán P E. Dinámica de transmisión de la infección de la infección chagásica en Chile: Modelo y simulación. *Rev Med Chile* 1992; 120 (12): 1359-65.
- 40.- Botto-Mahan C, Campos R, Acuña-Retamar M, Coronado X, Cattán P E, et al. Temporal variation of *Trypanosoma cruzi* infection in native mammals in Chile. *Vector-borne Zoonotic Dis* 2010; 10: 317-9.
- 41.- Botto-Mahan C, Correa J P, Bacigalupo A, Campos-Soto R, Cattán P E, Solari A. Ecología de los triatomíneos silvestres endémicos de Chile. *Parasitol Latinoam* 2015; 64 (3): 17-24.
- 42.- Cattán P E, Pinochet C, Botto-Mahan C, Acuña M I, Canals M. Abundance of *Mepraia spinolai* in a periurban zone of Chile. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 (3): 285-7.
- 43.- Frías-Lasserre D. A New species and karyotype variation in the bordering distribution of *Mepraia spinolai* (Porter) and *Mepraia gajardoi* Frías et al (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) in Chile and its parapatric model of speciation. *Neotrop Entomol* 2010; 39 (4): 572-83.
- 44.- Schenone H, Villarreal F, Rojas A. Presencia de *Triatoma spinolai* en viviendas humanas. *Bol Chil Parasitol* 1995; 50 (3-4): 76-80.
- 45.- Canals M, Cattán P E, Ehrenfeld M. Sobrevivencia de *Triatoma spinolai* en ambiente habitacional. *Parasitol Día* 1994; 18 (3): 82-7.
- 46.- Canals M, Ehrenfeld M, Cattán P E. Situación de *Mepraia spinolai*, vector silvestre de la enfermedad de Chagas en Chile, en relación con otros vectores, desde la perspectiva de sus fuentes de alimentación. *Rev Med Chile* 2000; 128: 1108-12.
- 47.- Canals M, Cruzat L, Ehrenfeld M, Molina M C, Ferreira A, Cattán P E. Blood sources of *Mepraia spinolai* (Hemiptera Reduviidae), wild vector of Chagas's disease in Chile. *J Med Entomol* 2001; 38 (2): 303-7.
- 48.- Molina M C, Cattán P E, Canals M, Cruzat L, Aguilón J C, Ferreira A. A simple immunometric assay to assess the feeding habits of *Mepraia spinolai*, a *Trypanosoma cruzi* vector. *Parasitol Res* 2004; 92: 375-9.
- 49.- Rozas M, Botto-Mahan C, Coronado X, Ortiz S, Cattán P E, Solari A. Co-existence of *Trypanosoma cruzi* genotypes in wild and peridomestic mammals in Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 647-53.
- 50.- Rozas M, Botto-Mahan C, Coronado X, Ortiz S, Cattán P, Solari A. *Trypanosoma cruzi* infection in wild mammals from a chagasic area of Chile. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 517-9.
- 51.- Campos R, Acuña-Retamar M, Botto-Mahan C, Ortiz S, Cattán P, Solari A. Susceptibility of *Mepraia spinolai* and *Triatoma infestans* to different *Trypanosoma cruzi* strains from naturally infected rodent hosts. *Acta Tropica* 2007; 104: 25-9.
- 52.- Botto-Mahan C, Sepúlveda M, Vidal M, Acuña-Retamar M, Ortiz S, Solari A. *Trypanosoma cruzi* infection in the wild kissing bug *Mepraia gajardoi* from the Chilean Southern Pacific Ocean coast. *Acta Tropica* 2008; 105: 166-9.
- 53.- Salvatella R. Evolución del índice de infección tripanosómica en *Triatoma infestans* (Klug1834) con las acciones de control antivectorial, en dos áreas endémicas chagásicas de Uruguay. *Rev Med Uruguay* 1995; 11: 105-10.
- 54.- González J, Contreras M C, Schenone H, Adaos H, Cabezas R. Enfermedad de Chagas Impacto del programa de control de *Triatoma infestans* en la comuna de Alto del Carmen, provincia de Huasco, III^a Región, Atacama, Chile. *Bol Chil Parasitol* 1996; 51 (1-2): 28-30.
- 55.- Rodríguez J, Bertoglio J, Gordillo N, Mendoza J, Rojas J, Contreras M C, et al. Infestación triatomina domiciliaria e infección por *Trypanosoma cruzi* en la III^a Región Atacama, Chile. *Bol Chile Parasitol* 1982; 37: 29-30.
- 56.- Schenone H, Contreras M C, Borgoño J M, Rojas A, Villarreal F, Valdés J. Enfermedad de Chagas en Chile. Sectores rurales y urbanos de zona de endemo-zoonótica. Relaciones de las condiciones de la vivienda, infestación triatomínea domiciliaria e infección por *Trypanosoma cruzi* del vector, del humano y de mamíferos domésticos. 1982-1985. *Bol Chile Parasitol* 1985; 40 (3-4): 58-67.



www.biocientifica.com.ar
 CE • GMP • ISO 9001:2008 • NS-EN ISO 13485:2012

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

Líderes en el mercado de inmunología
 clínica y biología molecular

Soluciones específicas para
 problemas diagnósticos

Líneas:

Inmunofluor
 Diffu-Plate
 Antisueros
 Aesku Diagnostics
 Bio-Diagnostics
 Bühlmann Laboratories
 Imtec - Human
 Macherey Nagel

Meridian Bioscience
 Sacace
 Solis BioDyne
 Trinity Biotech
 Virion – Serion
 Virostat
 Zentech

Reactivos e instrumentos:

Inmunología
 Inmunodeficiencias
 Autoinmunidad
 Neuroautoinmunidad
 Enfermedades infecciosas
 Parasitología
 Virología
 Hematología

Biología molecular
 Genética
 Genómica
 Gastroenterología
 Metabolismo del calcio
 Medicina forense
 Microarrays



La fiebre amarilla, una amenaza latente a la salud pública global



7 min.



La fiebre amarilla es una enfermedad vírica aguda, hemorrágica, transmitida por mosquitos infectados. El término "amarilla" alude a la ictericia que presentan algunos pacientes. El virus es endémico en las zonas tropicales de África y de América Central y Sudamérica. El virus de la fiebre amarilla es un arbovirus del género *Flavivirus* transmitido por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*.



Dr. Celso Ramos

Instituto Nacional de Salud Pública
Cuernavaca, Morelos
Rev Biomed 2017; 28:105-107



Desde el siglo XVIII hasta principios del siglo XX, la Fiebre Amarilla (FA), fue un problema de alto impacto en la salud pública, principalmente, en países de África y Latinoamérica; en la actualidad, la FA es una amenaza latente a la salud global. El virus de la FA fue introducido al continente americano desde África occidental hace, aproximadamente, 400 años con el comercio de esclavos y se adaptó de manera rápida a los nuevos nichos ecológicos, hospederos susceptibles y vectores.

En 1881 en Washington D.C., el Dr. Carlos J. Finlay (Cuba 1833-1915), propuso que la FA era transmitida al hombre por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*; a

pesar de que su aseveración fue recibida con reservas, más tarde, la Comisión de la Armada de los Estados Unidos de América para el estudio de la FA, confirmó la hipótesis del Dr. Finlay; este hallazgo permitió fortalecer las intervenciones para el control de los mosquitos, que tuvieron gran impacto en la morbilidad y mortalidad de la FA en países y regiones endémicas (1).

La FA, también conocida como "vómito negro", es la fiebre hemorrágica prototipo, la cual es causada por el virus de la (Familia *Flaviviridae*, género *flavivirus*) y es transmitida al hombre por la picadura de mosquitos, principalmente, *Aedes aegypti* (FA urbana). La enfermedad tiene dos ciclos, el selvático y el urbano, siendo el primero el que persiste en zonas endémicas y asociado a la mayoría de los casos reportados; los huéspedes son primates no humanos y los mosquitos vectores son de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* (FA selvática).

En la actualidad, aproximadamente, mil millones de personas, de 49 países endémicos, están en riesgo de adquirir la infección. Desde 2016 y hasta el presente, Brasil, ha reportado cerca de dos mil casos de FA, de los cuales 574 se han confirmado y se presentaron 282 casos fatales. Considerando que Brasil tiene frontera con 10 países con las condiciones para la transmisión del virus, es un riesgo latente para la aparición de casos de origen selvático y urbano en una amplia región de América del Sur (2). En este mismo período, otros países como Angola, China, Kenia, Chad, Ghana, Guinea, Congo y Surinam, han reportado casos de FA. Al principio del siglo XXI, se notificó la circulación del virus de la FA en Brasil, Paraguay, Argentina, Colombia y

Perú. En Brasil, durante 2008 se reportaron más de 200 focos epizooticos de FA.

La iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) contra la FA, establecida en 2006, en África Occidental, a través de la vacunación de 150 millones de personas, ha tenido un impacto positivo en la disminución de casos. Se estima que, en África, durante 2013, se reportaron entre 84,000 a 170,000 casos graves y 29,000 a 60,000 casos fatales atribuibles a la FA; sin embargo, desde 2015, no se han reportado brotes en esta región. Las epidemias de FA son más comunes en África Occidental, que en el resto del Continente Africano y se desconocen las causas de este comportamiento (3). Es interesante resaltar que la FA no es endémica en países asiáticos, a pesar de que son comunes otras enfermedades virales transmitidas por los mosquitos *Aedes aegypti*.

Algunos factores de riesgo asociados con la aparición y dispersión de la FA, son la introducción del virus en zonas ampliamente pobladas, la alta densidad de mosquitos, la escasa o nula inmunidad de la población, la falta de vacunación y los problemas para el control de los mosquitos. Pruebas realizadas con la especie *Alouatta sp*, fueron altamente susceptibles a la infección por el virus de la FA, lo cual resultó de utilidad para la vigilancia epidemiológica, ya que las epizootias que ocurren en estos animales, son una alerta para prevenir casos en humanos.

Las personas infectadas pueden ser asintomáticas y los sintomáticos suelen presentar fiebre, cefalea, ictericia, mialgias, náusea, vómito, cansancio y pérdida del

apetito. Los casos agudos presentan hepatitis, falla renal, fiebre, ictericia, dolor abdominal, vómito, hemorragias y choque hipovolémico entre 20 y 60% de los casos. Algunas manifestaciones pueden confundirse con paludismo grave, leptospirosis, hepatitis virales, dengue grave, intoxicaciones y otras fiebres hemorrágicas, por lo que es necesario realizar el diagnóstico diferencial para establecer el tratamiento adecuado y oportuno (4). En un estudio reciente de pacientes con síndrome de fiebre hemorrágica viral y hepatitis, realizado en diversos hospitales de Ghana, región donde se han reportado casos de FA, ninguno de los casos fueron confirmados como tal.

El diagnóstico de la FA en la fase aguda se puede hacer mediante la detección de anticuerpos o del genoma del virus por técnicas moleculares. La técnica de ELISA para detectar IgM contra el virus tiene el inconveniente de tener reacciones cruzadas con anticuerpos que reconocen otros flavivirus, como el dengue; por otro lado, algunos pacientes con dengue severo presentan un cuadro clínico similar a la FA, por lo que es importante tener las herramientas clínicas, epidemiológicas y de laboratorio para hacer el diagnóstico diferencial en regiones donde hay circulación de diversos flavivirus. Las técnicas moleculares, como la RT-PCR, pueden ser útiles por su alta sensibilidad y especificidad; aunque, recientemente, se han desarrollado otras técnicas

moleculares, éstas aún no se utilizan para el diagnóstico y estudios epidemiológicos, sin embargo, pueden contribuir para el análisis presuntivo en áreas endémicas remotas. El aislamiento del virus es de utilidad para estudios de virulencia y de transmisión en mosquitos, pero, su uso es limitado por razones de bioseguridad.

El descubrimiento, en 1937, de la vacuna viva atenuada contra la FA (17D), por el grupo de Max Theiler (Fundación Rockefeller y Premio Nobel de Medicina en 1951) y, posterior aplicación, coadyuvó a controlar la enfermedad en zonas endémicas. Actualmente, existen dos vacunas, 17DD y 17D-204, elaboradas por seis compañías farmacéuticas, cuya eficacia de protección es similar y de las que se produce entre 80 y 90 millones de dosis al año, con una reserva mundial de 6 millones de dosis anuales para casos de emergencias. Brasil, produce la vacuna 17DD y los otros cinco fabricantes, la 17D-204. Los efectos adversos asociados a la vacunación son mínimos y quienes no deben vacunarse son los niños menores de nueve meses de edad, excepto durante las epidemias donde se debe vacunar a los niños de 6 a 9 meses de edad, en zonas de alto riesgo, mujeres embarazadas, excepto durante los brotes con alto riesgo de infección, personas alérgicas a proteínas del huevo y personas inmunodeprimidas. La vacuna 17D tiene riesgos, ya que, se han reportado algunos casos de afectación visceral y neurológica después de la vacunación. Debido a la

eficacia de las vacunas disponibles no se recomienda la re-vacunación, salvo en casos particulares, como en las personas que fueron inmunizadas en la infancia y que radican en zonas endémicas o en situaciones de epidemias. De acuerdo a las regulaciones sanitarias internacionales, se recomienda la re-vacunación en viajeros internacionales, después de 10 años de haber sido vacunados; del mismo modo, esta recomendación puede ser aplicable a los trabajadores ocupacionalmente expuestos (5,6). Ante la creciente demanda de vacunas, se puede aplicar dosis parciales, es decir, en vez de inyectar 0.5 ml. se puede usar 0.1 ml. con una eficacia protectora similar.

No existe un procedimiento específico para casos de FA, sin embargo, la administración de interferón alfa y anticuerpos contra el virus, pueden ser de utilidad como medida profiláctica en las personas infectadas, el inconveniente es que, para una mejor efectividad, el tratamiento debe administrarse poco tiempo después de la infección. Otras moléculas, como el RNAi y la Ribavirina, no han mostrado buena efectividad, aunque, se encuentran en proceso de evaluación otros medicamentos.

Las estrategias de la OMS para controlar los brotes de FA, incluyen la vigilancia y evaluación de riesgos, la vacunación, la gestión de casos, la movilización social y comunicación de

DIAGNOS MED S.R.L. 



www.diasource-diagnostics.com

17 (OH) PROGESTERONA NUEVA!

Adaptable para sistemas abiertos Elisa

Controles incluidos

Opcional: Extracción de muestra para neonatos

CALPROTECTINA ELISA

Opcional: Set de recolectores de muestra

CROMOGRANINA ELISA Y RIA

RSR

Diagnostics for Autoimmunity

www.rsrltd.com

3 Screen Islet Cell (ELISA)

IA2 (ELISA Y RIA)

VGKC Ab (RIA)

VGCC Ab (RIA)

riesgos, y la lucha anti-vectorial. Algunas de las actividades prioritarias para la vigilancia epidemiológica de la FA comprenden la vigilancia en zonas no endémicas, con riesgo de introducción del virus, la vacunación en grupos de riesgo, la disponibilidad suficiente de la vacuna para casos de emergencias, el desarrollo de nuevas vacunas (inactivadas y/o recombinantes), el mejoramiento de los métodos de diagnóstico y el mejoramiento de los tratamientos específicos y de apoyo.

No hay duda de que la FA ,es una amenaza latente para amplias regiones del mundo y que, además de las acciones mencionadas, es importante difundir

información sobre la enfermedad a los profesionales de la salud, a los académicos, a los responsables de las políticas en salud, a las empresas farmacéuticas y a la población en general.



Referencias

1. Ferreira-Morena V. Evocation to the Dr. Carlos J. Finlay Barres on the centennial of his death. *Colomb Med.* 2016 Ene-Mar; 47(1): 63.-66.
2. Ortiz-Martinez Y, Patiño-Barbosa AM, Rodríguez-Morales AJ. Yellow fever in the Americas: the growing concern about new epidemics. *F100Research.* 2017 Apr; 6: 398. doi: 10.12688/f1000research.11280.2. eCollection 2017.
3. World Health Organization. Yellow fever surveillance and outbreak response: revision of case definitions. October 2010. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010 Nov; 85: 465. <http://www.who.int/wer/2010/wer8547.pdf?ua=1>
4. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow Fever. *J Clin Virol.* 2015 Oct; 64(1):160.-173.
5. Barret AD. Yellow fever live attenuated vaccine: a very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine*, 2017. In Press, DOI: 10.1016/j.
6. Barnett ED, Wilder-Smith A, Wilson ME. Yellow fever vaccines and international travelers. *J Expert Rev Vaccines* 2014 Jan; 7(5): 579-87.



Mendoza sede de las “V Jornadas Bioquímicas de Cuyo”

Del 26 al 28 de abril de 2018 la provincia de Mendoza será sede de las “V Jornadas Bioquímicas de Cuyo”, que se llevarán a cabo en las increíbles instalaciones de Sheraton Hotel Mendoza, ubicado en el corazón del microcentro de la ciudad.

En esta nueva edición, la “Bioquímica en el eje materno infantil” será la base del programa. Por supuesto, iniciando por la concepción, para continuar con las posibles problemáticas del embarazo y terminar con enfermedades infecciosas en el recién nacido. Cada uno de los temas, tratados por profesionales de primer nivel que desarrollarán charlas de gran contenido e interacción con los participantes. “El eje materno infantil no sólo es un tema de índole bioquímica, es una realidad que cada profesional de la salud debe tomarlo como el primer paso para mejorar el bienestar de nuestra sociedad. Tema de interés multidisciplinario en relación a las otras profesiones de la salud”, comentó Gustavo Yapur, presidente de la Asociación Bioquímica de Mendoza.

Entre las destacadas personalidades que se subirán al escenario para las charlas se encuentra el reconocido Dr. Gerardo Weisstaub Nuta, quien será el encargado de la charla inaugural del jueves 26 de abril, a las 19.30 horas. Este respetado profesional es Médico Pediatra, Magíster en Ciencias de la Nutrición INTA, Universidad de Chile, y Coordinador de la Mención Nutrición Clínica Pediátrica del Magister de Nutrición y Alimentos del INTA. Ha realizado importantes investigaciones, entre las que se destacan títulos como “Asociación entre la conducta alimentaria y polimorfismos genéticos de la leptina y su receptor en niños obesos chilenos” o “Indicadores de Lactancia Materna obtenidos en el momento de la vacunación en cuatro Centros de Salud Familiar de la zona Sur de Santiago”, por sólo dar dos ejemplos.

También deleitarán con sus exposiciones la doctora Stella Batalla (“Anemias carenciales”); el doctor Eduardo Pusiol (“Implicancia del déficit de Iodo durante el embarazo”); la doctora Graciela Ponce, quien disertará acerca de “Sobrepeso y obesidad materna: riesgos para el recién nacido”; el doctor Sergio Saracco, hablará sobre “Drogas de abuso”; mientras que el

doctor Alberto Lazarowski se explayará sobre “Genética molecular teranóstica, la nueva herramienta del Laboratorio Clínico en la medicina de precisión” y “Transportadores ABC -su rol en la fisiopatología clínica y la farmacorresistencia- del cáncer a la Epilepsia”; entre otros.

Igualmente, si bien las V Jornadas Bioquímicas de Cuyo están planificadas para los días 26, 27 y 28 de abril de 2018, el miércoles 25 se realizará –de 9 a 13 y de 15 a 19 horas- un interesante “Curso de Pre Jornada”. Bajo el título temático de “Espermograma”, este encuentro tendrá como disertante a la doctora Silvana Ortega, se desarrollará en la Universidad Juan Agustín Maza y tiene un cupo limitado sólo para 20 personas (consultar inscripciones www.jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar). También, y de manera simultánea al encuentro, el jueves 26 de abril se llevarán a cabo dos talleres: “Taller de Calidad” y “Taller BACOVA”, ambos con un cupo limitado de 60 participantes cada uno.

Exposición comercial

La exposición comercial estará distribuida estratégicamente para que los

inscriptos deban recorrerla al entrar o salir de cada una de las conferencias. Es por eso que muchas empresas ya han reservado su lugar para formar parte de las "V Jornadas Bioquímicas de Cuyo". Bodiagnóstico, Diconex, Diestro, Instrumental Bioquímico, Tublood, Wiener, Laboratorios BioFarma junto a Roche y BG Analizadores, Norces, Laboratorios Bacon, NextLab Software Inteligente, Biocientífica y Bellandi & Barrera, son sólo algunas de las marcas comerciales que dirán presente durante las jornadas.

"Es importante para nosotros generar espacios que tenga fluidez constante de público para nuestros sponsors. Es por eso que la planimetría de la 'exposición comercial' ha sido analizada y creada estratégicamente para que eso suceda", explicaron desde la organización. Incluso, y a pedido de cada empresa, en el lugar se ofrecerá un servicio diferencial de organización de actividades privadas para potenciales clientes. Como por ejemplo: desayunos de trabajo, almuerzos corpo-

rativos, tardes de negocios o degustaciones de vino privadas.

Cierre en altura

Para darle un cierre de oro a las "V Jornadas Bioquímicas de Cuyo", en el piso 17 de Sheraton Mendoza –con una increíble vista en altura a la Ciudad- se realizará el "After Jornadas", un evento ultra divertido y distinguido que promete ser inolvidable.

Exquisita gastronomía maridada con deliciosas bebidas, música de Dj, luces, vistas panorámicas y la mejor diversión para cerrar las actividades bien alto.

Turismo

Mendoza, que se encuentra a los pies de la Cordillera de Los Andes o pocos kilómetros de Santiago de Chile, se ha convertido en uno de los sitios más elegidos del país para desarrollar eventos de esta naturaleza. No sólo por su nutrida plaza hotelera y reconocidos circuitos y opciones

turísticas, sino también por su conectividad aérea nacional e internacional (Santiago, Lima, San Pablo) e infraestructura preparada para ser anfitriona de grandes congresos de talla mundial.

Con todas esas fortalezas a favor, estás "V Jornadas Bioquímicas de Cuyo" se desarrollarán –además- enmarcadas en el feriado "extra large" del 1 de mayo. Por lo que muchos de los asistentes, ya están planificando disfrutar de las bondades turísticas, vínicas y gastronómicas de la provincia, luego de la finalización del encuentro.

Recorridas por bodegas, degustaciones exquisitas de vinos, visitas a la cordillera, circuitos de spa, turismo aventura, cabalgatas, rafting, city tours y cientos de actividades más estarán al alcance de la mano de los asistentes, con tan sólo ingresar a la web oficial de las Jornadas y hacer click en los paquetes que deseen disfrutar.

www.jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar



PKL PPC 1100H

Analizador Hematológico,
5- Part Dif con Reticulocitos

ESPECIFICACIONES:

- 27 Parámetros:** WBC,LYM%,MON%,NEU%,EOS%,BAS%,LYM#,MON#,NEU#,EOS#,BAS#,RBC, HGB, HCT,MCV, MCH, MCHC,RDW_CV,RDW_SD,PLT,MPV,PDW,PCT,P_LCR, RETIC%, RETIC_ABS, IRF
2 Histogramas para RBC y PLT
2 scategramas: 1) 5 diferencial 2) Eosinófilos y Neutrófilos
Scategramas 3-D
- Principios de operación:** 5-Diff WBC: Citometría de Flujo (FCM)+ luz de dispersión de 4 ángulos
WBC: mediciones ópticas y de impedancia volumétrica
RBC/PLT: Método de impedancia volumétrica
HGB: colorimetría libre de cianuro
RET: Citometría de Flujo (FCM)+dispersión de luz laser + Método químico de teñido
- Modos de muestra:** Auto carga 160 µL, modo manual 160 µL, modo prediluido 40 µL
- Diámetro de apertura:** WBC 100 µm RBC/PLT 80 µm
- Producción:** Auto carga hasta 110 m/h - Modo manual hasta 100 m/h
- Dispositivo de muestreo:** Rack con capacidad de 120 muestras,
- Almacenamiento de información:** Hasta 200,000 resultados
- Alarmas:** Mensajes de error
- Pantalla:** Pantalla de PC con sistema Linux, Pantalla color TFT de 14 pulgadas1
- Medida:** 760x684mx676,5 mm



AADEE S.A.

"Una empresa que habla su mismo idioma"

REPRESENTANTE EXCLUSIVO



Programa Preliminar V Jornadas Bioquímicas de Cuyo

MIÉRCOLES 25 DE ABRIL - Curso Pre Jornadas

Curso Pre Jornada: Espermograma

Lugar: Universidad Maza

Cupo: 20 participantes

Disertante: Dra. Silvana Ortega

Miércoles 25 de abril: 9 a 13 hs. y 15 a 19 hs.

Jueves 26 de abril: 9 a 13 hs.

JUEVES 26 DE ABRIL - Jornadas

13 hs: Acreditaciones.

14 a 17 hs.: Taller de Calidad

14 a 17 hs.: Taller BACOVA

15:30 a 16:15 hs.: Anemias Carenciales. Disertante: Dra. Stella Batalla.

16:30 a 17:15 hs.: Trombofilia y Embarazo. Disertante: Dra. Susana Gomez

17:30 a 18:15 hs.: Implicancia del déficit de Iodo durante el embarazo: Disertante: Dr. Eduardo Pusiol.

18:30 a 19:00 hs.: Break.

19:00 a 19:45 hs.: Trastornos del Espectro Autista. Disertante Dr Loyacono

20:00 a 20:45 hs.: Charla Inaugural: Composición corporal y evaluación nutricional en pediatría: Evaluación bioquímica. Disertante: Dr. Gerardo Weisstaub Nuta.

21:00 a 22:00 hs.: Acto inaugural – Agape.

VIERNES 27 DE ABRIL - Jornadas

8:30 a 9:15 hs.: Enfermedades de transmisión vertical (Toxoplasmosis y HIV). Disertante: Dra. Norma Martínez.

9:30 a 10:15 hs.: Enfermedades de Transmisión vertical (Sífilis y Chagas): Disertante: Dr. Sergio Bontti.

10:30 a 11:00 hs.: Break.

11:00 a 11:45 hs.: Patógenos que afectan la fertilidad: el caso de *Chlamydia trachomatis*. Disertante: Dra. Teresa Damiani.

12:00 a 12:50 hs.: Zika y Chikungunya: Disertantes: Dr. Pablo Melonari y Dra. Sandra Grucci.

13:00 a 14:00 hs.: Break.

14:00 a 16:30 hs.: Defensa de posters.

16:30 a 17:15 hs.: *Streptococo*. Disertante: Dra. Carina Chirino

17:30 a 18:15 hs.: Sobrepeso y obesidad materna: riesgos para el recién nacido: Disertante: Dra. Graciela Ponce.

18:30 a 19:00 hs.: Break.

19:00 a 19:45 hs.: Drogas de abuso. Disertante: Dr. Sergio Saracco.

20:30 hs.: After Jornadas.

SÁBADO 28 DE ABRIL - Jornadas

9:00 a 9:45 hs.: Genética molecular teranóstica, la nueva herramienta del Laboratorio Clínico en la medicina de precisión. Disertante: Dr. Alberto Lazarowski.

10:00 a 10:45 hs.: Transportadores ABC- su rol en la fisiopatología clínica y la farmacorresistencia-Del cáncer a la Epilepsia. Disertante: Dr. Alberto Lazarowski.

11:00 a 11:30 hs.: Break

11:30 a 12:15 hs.: Obesidad infantil. Disertante: Dra. Graciela Ponce.

12:30 hs.: Cierre Jornadas.



agenda

Formación de Posgrado



Oferta Académica con
Especialidades,
Maestrías y Doctorados

Universidad de Buenos Aires
Junín 954-Planta Principal FFyB.Buenos
Aires. Argentina
Tel.: 52874916
E-mail: posgrado@ffy.uba.ar

DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD

Inicio: Marzo 2018
Lugar: CABA, Argentina
Organiza: CONEAU
E-mail: posgrado@ffy.uba.ar

Universidad I Salud
Venezuela 925/31 (1095), Buenos Aires –
Argentina
Tel: (54 11) 5239-4022/33
E-mail: informes@isalud.edu.ar
Web: www.isalud.edu.ar

CURSO ANUAL DE VACUNOLOGÍA

Fecha: 12 de Marzo 2018
Director: Carla Vizzotti
E-mail: informes@isalud.edu.ar
Web: www.isalud.edu.ar

PROGRAMA DE DESARROLLO DE CENTROS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fecha: 3 de Abril de 2018
Director: Dra. Silvia Zieher
E-mail: informes@isalud.edu.ar
Web: www.isalud.edu.ar

Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas
Suipacha 531 (2000) Rosario - SF –

Argentina

Tel. (54 341) 4804592/3
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar /
doctorado@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.unr.edu.ar/posgrados/

DOCTORADO BINACIONAL EN BIOCIENCIAS MOLECULARES Y BIOMEDICINA

Dirigido a graduados de carreras
pertenecientes a las siguientes facultades:
Cs Agrarias, Cs. Veterinarias, Cs. Médicas,
Cs Bioquímicas y Farmacéuticas –
Licenciaturas en Biotecnología y Química –
Carreras con orientación en Física y
Biología. Las postulaciones estarán abiertas
a graduados de todas las universidades
nacionales.

Dirección Académica Binacional:
Dr. Claudio Fernández (Argentina). Director
Laboratorio Max Planck de Biología
Dr. Chistian Griessinger (Alemania).
Director Departamento de Biología
Estructural basada en RMN Max Planck
Institute for Biophysical, Chemistry,
Göttingen, Alemania.
Estructural, Química y Biofísica Molecular
de Rosario. Universidad Nacional de
Rosario. Rosario .Argentina
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA: HEMATOLOGÍA

Fecha de inicio: A confirmar
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA: ENDOCRINOLOGÍA

Fecha de inicio: A confirmar
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Fecha de inicio: A confirmar
Destinatarios: egresados universitarios en
los temas relacionados con las Ciencias
Biológicas, capacitándolos para realizar
trabajos originales de investigación, en las
zonas de frontera de conocimientos que
representen avances significativos que
contribuyan al enriquecimiento en el
campo de la Biología.
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Fecha de inicio: A confirmar
Destinatarios: egresados universitarios en
los temas relacionados con las Ciencias
Biológicas.
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

MAESTRÍA EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Fecha de inicio: A confirmar
Título: Magister en Síntesis Orgánica
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

GESTIÓN DE CALIDAD EN LABORATORIOS CLÍNICOS

Fecha de inicio: A confirmar
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

BACTERIOLOGÍA CLÍNICA

Fecha de inicio: A confirmar
Lugar: Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Rosario -Santa Fé
E-mail: graduados@fbioyf.unr.edu.ar
Web: www.fioyf.unr.edu.ar

MICOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

Directora: Dra. Marisa Susana Biasoli - mbiasoli@fbioyf.unr.edu.ar
Fecha: A confirmar
Carga Horaria: Viernes de 8:00 a 18:00 hs.
Lugar: Sala 9 – Hospital Centenario
Inscripción: hasta Marzo 2018

Universidad Nacional de San Luis
Av. Ejército de los Andes 950. San Luis, Argentina. CP 5700
Tel: (+54) (0266) 45420300 int 5120
E-mail: posgrado@unsl.edu.ar
Web: www.unsl.edu.ar

LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

Duración: 5 años
Título: Licenciado/a en Bioquímica
Director: Dra. Alba Edith Vega

ANALISTA QUÍMICO

Duración: 3 años y 1 cuatrimestre.
Título: Analista Químico
Director: Dra. Mónica Susana Olivera

TECNICATURA UNIVERSITARIA EN LABORATORIOS BIOLÓGICOS

Duración: 3 años
Título: Técnico Universitario en Laboratorios Biológicos.
Director: Dra. Alba Edith Vega

TECNICATURA UNIVERSITARIA EN ESTERILIZACIÓN

Duración: 3 años
Título: Técnico Universitario en Laboratorios Biológicos.
Director: Dra. Alba Edith Vega

Universidad Austral
Facultad de Ciencias Biomédicas

Tel: (54 230) 4482574/72
Web: www.austral.edu.ar/biomédicas

MAESTRÍA PROFESIONAL EN FISIOPATOLOGÍA BIOQUÍMICA Y CLÍNICA ENDOCRINOLÓGICA

Inicio: Abril 2018
Tel: (54 230) 4482574/72
Web: www.austral.edu.ar/biomedical



Oferta Académica con modalidad a distancia

Curso de Actualizaciones en antimicrobianos de uso Ambulatorio y Hospitalario

Organiza: COFYBCF
E-mail: elearning.cofybcf@gmail.com

Fisiología de la Respuesta Inmune

Inicio: Marzo 2018
Inscripciones: hasta el 02 de Marzo
E-mail: secretaria@aahi.org.ar

Gestión y Administración de Centrales de Esterilización Hospitalarias

Inicio: 8 de Mayo 2018
A cargo de: Dra. Rosana Bromberg.
Organiza: Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal
<http://www.cofybcf.org.ar/vermas-cursos.asp?376>

Curso de Hematología gratuito FUPAU-ORION

Módulo 1: Educar para un desarrollo humano sustentable.
Desafíos actuales en la enseñanza de las ciencias y la formación profesional.
Módulo 2: Elaboración de proyectos educativos con responsabilidad social.
Organiza: UNR (Universidad Nacional Rosario)
Tel-Fax: 54-11-4394-4337
E-mail: presidencia@fupau.org.ar; cursos@fbyoyf.unr.edu.ar

Curso de Actualización en Psicofarmacología

Fecha de inicio: consultar (cada módulo prevé una dedicación de 120 horas distribuidas en 3 meses)
Organiza: COFYBCF (Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital

Federal)
E-mail: bioquimicos@cofybcf.org.ar
educacioncontinua@cofybcf.org.ar
Web: www.cofybcf.org.ar

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
E-mail: formacioncontinua@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.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@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas

Inscripción: Permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
Lugar: Santa Fe, Argentina
E-mail: formacioncontinua@fbcf.unl.edu.ar
Web: www.fbcf.unl.edu.ar/app/cursos

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Fecha: Inscripción Permanente
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)
Web: www.fbcf.unl.edu.ar/app/cursos

Micología Médica

Inscripciones Abiertas
Organiza: Fundación Química Argentina
E-mail: Info@fundacionquimica.org.ar

M-protein diagnostics of multiple myeloma patients Treated with biologics (EFLM Webinar)

Fecha: 27 de Marzo de 2018
Web: <http://elearning.eflm.eu/course/info.php?id=23>

Inmunología Clínica

Fecha: Abril de 2018

26, 27 y 28 DE ABRIL 2018

Mendoza

Tema: *Bioquímica en el eje materno-infantil*

- Implicancia del déficit de iodo durante el embarazo
 - Desnutrición infantil
 - Anemias carenciales
- Bioquímica del Espectro Autista
- Enfermedades de transmisión vertical
 - *Chlamydia* e infertilidad
 - Drogas de abuso
 - Medicina personalizada
- Sobrepeso y obesidad materna: Riesgos para el recién nacido

Talleres Intra-Jornadas

- Espermograma
- Calidad
- BACOVA

After!

| Piso 17 | La mejor vista!
Música, tragos y más!

Ingresa a www.jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar
o escribinos a info@jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar
/// Descarga la APP ///

ORGANIZA:



ASOCIACION BIOQUIMICA
DE MENDOZA



Asociación Bioquímica del Este



Asociación Bioquímica del Oeste



Asociación Bioquímica del Sur



Asociación Bioquímica de Gral Alvear



Colegio Bioquímico de San Juan



Asociación Bioquímica
de San Luis



Asociación Bioquímica
Villa Mercedes

Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Curso Anual de Microbiología Clínica. Versión 2018

Fecha: 2 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Evaluación de la Pareja Infértil. "Rol Bioquímico en el Laboratorio"

Fecha: 9 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar
El Laboratorio de Endocrinología en la Práctica Clínica.
Actualización de los procedimientos de Diagnóstico.
Fecha: 16 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Curso Intervalo de Medición y Límites Bajos

Fecha: 16 de Abril de 2018
Organiza: GMigliarino Consultores
E-mail: info@gmigliarino.com
Web: www.gmigliarino.com/Cursos/133

Gases en Sangre y Medio Interno

Fecha: 23 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Principios Básicos Teóricos y Prácticos de Hemostasia

Fecha: 23 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Diagnóstico de Hemoglobinopatías a Partir de Casos Clínicos.

Fecha: 23 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Bioquímica Forense "El Rol de Bioquímico Forense en la Investigación Criminal"

Fecha: 30 de Abril de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

El Laboratorio Clínico en Pediatría

Fecha: 7 de Mayo de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Curso Integral sobre Líquidos de Punción

Fecha: 7 de Mayo de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Automatización e Interferencias en los resultados Hematológicos. Su Interpretación a través del Análisis de Casos

Fecha: 14 de Mayo de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Esquemas de Evaluación Externa de la Calidad

Fecha: 14 de Mayo de 2018
Organiza: GMigliarino Consultores
E-mail: info@gmigliarino.com
Web: www.gmigliarino.com/Cursos/136

Introducción a la Biología Molecular y sus Aplicaciones Clínicas II

Fecha: 21 de Mayo de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Tópicos de Hematología en el Neonato. Casos Clínicos

Fecha: 4 de Junio de 2018
Organiza ABA (Asociación Bioquímica Argentina)
E-mail: cursos@aba-online.org.ar

Incertidumbre de Medida (Modelos de Estimación para el Laboratorio Clínico)

Fecha: 18 de Junio de 2018
Organiza: GMigliarino Consultores
E-mail: info@gmigliarino.com
Web: www.gmigliarino.com/Cursos/137

Verificación de Métodos para Serología Infecciosa: Métodos Cuantitativos

que se Reportan como valores Cualitativos

Fecha: 09 de Julio de 2018
Organiza: GMigliarino Consultores
E-mail: info@gmigliarino.com
Web: www.gmigliarino.com/Cursos/138



Oferta Académica
Presencial, Nacional

Curso superior de Capacitación Bioquímica en Emergentología y Terapia Intensiva

Inscripción: Hasta el 31 de Marzo de 2018
Inicio: 6 de Abril de 2018
Organiza: Capítulo Bioquímico de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)
E-mail: capitulobioquimico@sati.org.ar ; infobioquimicos@sati.org.ar

III Curso Universitario BIANUAL de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Fecha: Abril de 2018
Lugar: Córdoba, Argentina
E-mail: saegre@saegre.org.ar
<http://saegre.org.ar/cursos-lugares-cordoba-17-18.html>

XII Curso Argentino de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018.

IX Encuentro Latinoamericano de la Especialidad

"La mujer en su Universo

Psiconeuroinmunoendócrino."

Fecha: 22 al 24 de Abril de 2018
Lugar: CABA, Argentina
Organiza: SAEGRE (Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva)
E-mail: administracion@saegre.org.ar

V Jornadas Bioquímicas de Cuyo

Fecha: 26 al 28 de Abril de 2018
Lugar: Hotel Sheraton. Mendoza, Argentina
E-mail :
Info@jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar
Web:
www.jornadasbioquimicasdecuyo.com.ar

9º Congreso Bioquímico ROSARIO 2018- XVIII Jornadas Argentina de Microbiología (JAM)

Fecha: 7 y 8 de Junio de 2018
Lugar: Ctro. De Convenciones Ros Tower.

Rosario, Argentina.
Web: www.colebioqsf2.org



Oferta Académica
Presencial, Internacional

Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica 2018

Fecha: 6 al 9 de Marzo 2018
Lugar: Barcelona, España.
Organiza: Servicio de Inmunología
CDB.Hospital Clínico de Barcelona
E-mail: mtorrens@clinic.cat

Jornada Científica de Citometría de flujo con Fluorescencia.

Aplicaciones en el laboratorio clínico

Fecha: 13 de Marzo 2018
Lugar: San Carlos, Madrid, España.
Web: www.aebmformacion.org

MEDICONEX 2018

Fecha: 14 al 18 de Abril 2018
Lugar: El Cairo, Egipto
Web: www.mediconex-exhibition.com/en/home.html

The 10th International Palestinian Conference of Laboratory Medicine and the 15th Arab Conference of Clinical Biology

Fecha: 18 al 21 de Abril de 2018
Lugar: Ramallah, Palestina
E-mail: info@ipclm-10.ps
Web: www.ipclm-10.ps

11th International & 16th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories

Fecha: 20 al 23 de Abril de 2018
Lugar: Tehrán, Irán
Web: <http://iqctehran.ir/>

XII Congress of the Latin American Association of Immunology –ALAI

Fecha: 14 al 18 de Mayo de 2018
Lugar: Cancún, México
Web: <http://immunomexico2018.mx/index.html>

Congreso Mundial FMH (Federación Mundial de Hemofilia) 2018

Fecha: 20 al 24 de Mayo de 2018

Lugar: Glasgow, Escocia.
E-mail: registration2018@wfh.org

XXII Congreso SEIMC

Fecha: 24 al 26 de Mayo de 2018
Lugar: Bilbao, España
Organiza: Soc. de . Española de Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica.
E-mail: seimc20182pacifico-meetings.com
Web: www.seimc2018.org

5th EFLM-BD European Conference on Preanalytical Phase

Fecha: 22 al 23 de Mayo 2018
Lugar: Munich, Alemania
Web: www.wifcc.org/ifcc-congresses-and-conferences

41st European Congress of Citology

Fecha: 10 al 13 de Junio 2018
Lugar: Madrid, España
E-mail: ecc2018@kenes.com
Web: www.cytology2018.com

XXXVI Nordic Congress of Clinical Chemistry

Fecha: 12 al 15 de Junio de 2018
Lugar: Helsinki, Finlandia
Web: www.nfkk2018.fi

20^o Symposium on Infections in the Immunocompromised Host

Fecha : 17 al 19 de Junio de 2018
Lugar: Atenas, Grecia
E-mail: alkidis@ascentltd.gr
<https://ichs2018.com>

7th International Symposium on Critical Care Testing and Blood Gases

Fecha: 21 al 22 de Junio de 2018
Lugar: Antibes, Francia
Web: www.criticalcaretesting-antibes2018.eu

1^o Conferencia IFCC, EFLM, AFCB “Medicina de Laboratorio”: Conocer las necesidades de las naciones mediterráneas.

Fecha: 2 a 4 de Julio de 2018
Lugar: University of tor Vergata-Roma, Italia.
http://ifccorg.hosting.insoft.dk/media/476771/flyer_nov-2017.pdf

2nd World Congress on Cáncer

Fecha: 23 al 25 de Julio de 2018
Lugar: Bologna, Italia
E-mail: cancer@colossalfacet.com
<http://colossalfacet.com/cancer-conference/>

5th European Congress of Immunology

Fecha: 2 al 5 de Setiembre de 2018
Lugar: Ámsterdam, Países bajos.
E-mail: Eci2018@medacad.org
Web: www.eci2018.org/home

Lymphocyte antigen receptor signalling

Fecha: 25 al 29 de Agosto de 2018
Lugar: Siena, Italia
E-mail: cosima.badari@unisi.it
<http://meetings.embo.org/event/18-lymphocyte>

Santorini Conference “Systems medicine and personalized health & therapy” The odyssey from hope to practice”

Fecha: 30 de Setiembre de 2018
Lugar: Santorini, Grecia
<http://santoriniconference.org>

6TH Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society

Fecha: 27 al 30 de Octubre de 2018
Lugar: Boston, Estados Unidos
E-mail: cytokines@mci-group.com

XXIV Congreso Latinoamericano de Microbiología ALAM 2018.

Fecha: 13 al 16 de Noviembre de 2018
Lugar: Parque Araucano. Santiago, Chile.
<http://alam.science/alam-2018/>

23 ° Congreso Europeo de Medicina de Laboratorio IFCC-EFLM. (EUROMEDLAB 2019)

Fecha: 19 a 23 de Mayo 2019
Lugar: Barcelona, España
Organiza: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC ML)
E-mail: info@euromedlab2019barcelona.org



Bioagenda

Empresas Auspiciantes

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

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 - CP: 8000
Tel. (54 291) 455-1794
Fax. 54-291-451-4416
Buenos Aires: Cbtes. Malvinas 3087

CP: 1427

Tel. (54 11) 4523-9901
Fax. (54 11) 4522-4322
Mendoza: Juan B. Justo 561 - CP: 5500
Tel. (54 261) 425-2002
Fax. (54 261) 425-9966
Neuquén: Castelli 455 - CP: 8300
Tel. (54 299) 442-9888
Fax. (54 299) 447-3556
Santa Rosa: Allem 705 - CP: 6300
Tel/Fax. (54 2954) 41-0011
Trelew: Inmigrantes 557 - CP: 9100
Tel. (54 2965) 42-9790
Fax. (54 2965) 43-4277

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) 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
- Moreno 1730, piso 1, depto. H (1093)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel/Fax: (54 11) 4371 0046
Cel: (011) 155 1322214
laboratorios@iaca.com.ar
www.iaca.com.ar

Instrumental Bioquímico S.A.

Venezuela 3755 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel / Fax: (54 11) 4709 7700
ibsa@instrumental-b.com.ar
www.instrumental-b.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

Laboratorios Bacon

Uruguay 136 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel: (54 11) 4709 0171
Fax: (54 11) 4709 2636

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

MANLAB

Marcelo T. de Alvear 2263 (1122)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4825 0066 / 3008 - 4826
4004 / 1087
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

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

Stambouliau Laboratorio

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

Tecnolab s.a.

Estomba 964 (1427)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (54 11) 4555 0010 / 4859 5300
Fax: (54 11) 4553 3331
info@tecnolab.com.ar
www.tecnolab.com.ar



Rubros

Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Gematec S.R.L.

Autoinmunidad

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional 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.

Siemens Healthcare

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Bacteriología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Tecnolab s.a.

Cultivo Celular

ETC Internacional S.A.

Endocrinología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Siemens Healthcare

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Inmunología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

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.

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.

Biología Molecular

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.

Genética

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Hematología

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional 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.

Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.



Rubros

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.

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.

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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 Calibración

Britania S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Britania S.A.

Laboratorios Bacon

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

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

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Cultivos Celulares

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

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.

Gematec S.R.L.

JS Medicina Electrónica SRL

Montebio S.R.L.

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.

Britania S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

Laboratorio de Análisis Clínico

CISMA Laboratorio S.A.

Laboratorio receptor de derivaciones

CISMA Laboratorio S.A.

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Meganalizar



Rubros

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 Nº
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.

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.

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.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

Servicio Técnico

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Britania S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

*Celebramos 14 años junto a Profesionales
del Diagnóstico de Laboratorio*

Gracias por acompañarnos!

Revista

Bioanálisis

**14
años**

80 | EDICIONES IMPRESAS

39 | EDICIONES DIGITALES

16.323 | SEGUIDORES EN FACEBOOK

652.000 | REVISTAS IMPRESAS

REVISTA BIOANALISIS 

WWW.REVISTABIOANALISIS.COM 

UN TRATAMIENTO ADECUADO NECESITA UN DIAGNOSTICO PRECISO

- MEDICINA GENOMICA
- QUIMICA CLINICA
- HEMATOLOGIA / HEMOSTASIA
- MICROBIOLOGIA
- VIROLOGIA / INMUNOSEROLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA / METABOLISMO
- CITOLOGIA

- AUTOINMUNIDAD / ALERGIAS
- TOXICOLOGIA / MONITOREO DE DROGAS
- PROTEINAS
- SCREENING NEONATAL
- HISTOCOMPATIBILIDAD
- ANDROLOGIA
- CITOGENETICA

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico