

Revista

bioanálisis

Año 15 - Número 88

Abril 2019

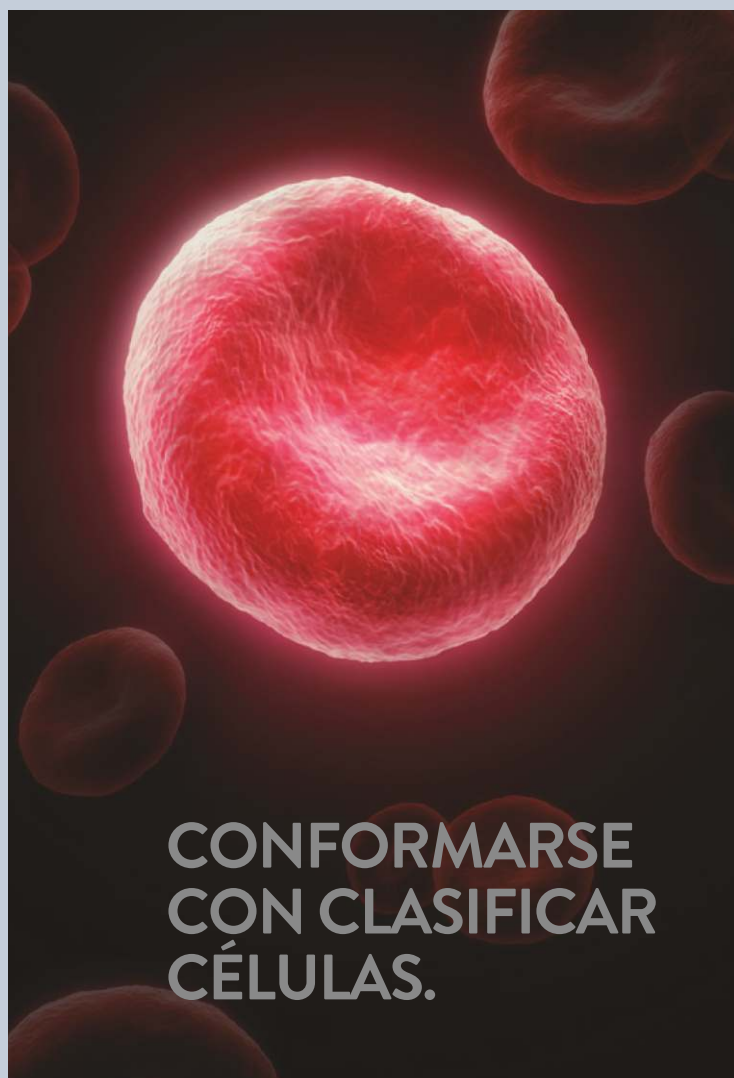
www.revistabioanalis.com

Detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del Virus del Papiloma Humano en cáncer de cuello uterino

Catecolaminas vs. metanefrinas
en el diagnóstico bioquímico de
feocromocitoma y paraganglioma

Identificación de micobacterias
en medio sólido mediante microscopía de
fase invertida y tinción Ziehl-Neelsen

Papel del laboratorio
en el seguimiento de
gestantes con trombofilias



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

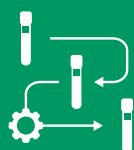
Abbott



cobas® infinity IT solutions

Integración al próximo nivel

El uso inteligente de la informática (IT) es fundamental para encontrar el equilibrio entre la calidad de los resultados, los tiempos de entrega, la productividad de las pruebas y la rentabilidad.



Motor de flujo de trabajo de las muestras

Su motor para el cambio.



Concepto de área de trabajo

Personalice su espacio de trabajo.



Validación eficiente

Todo lo que necesita en una sola pantalla.



Acceso desde un navegador

Compatible con su infraestructura IT actual.

Productos Roche S.A.Q.e I
Rawson 3150- Ricardo Rojas, Tigre, Buenos Aires.
argentina.diagnostics@roche.com
www.roche.com.ar

COBAS y COBAS P son marcas registradas de Roche.
El resto de las marcas registradas son propiedad de sus respectivos dueños.

cobas®

Staff Revista Bioanálisis <<

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

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

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

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

Diseño: / Eliana Salas | ventas@revistabioanalisis.com

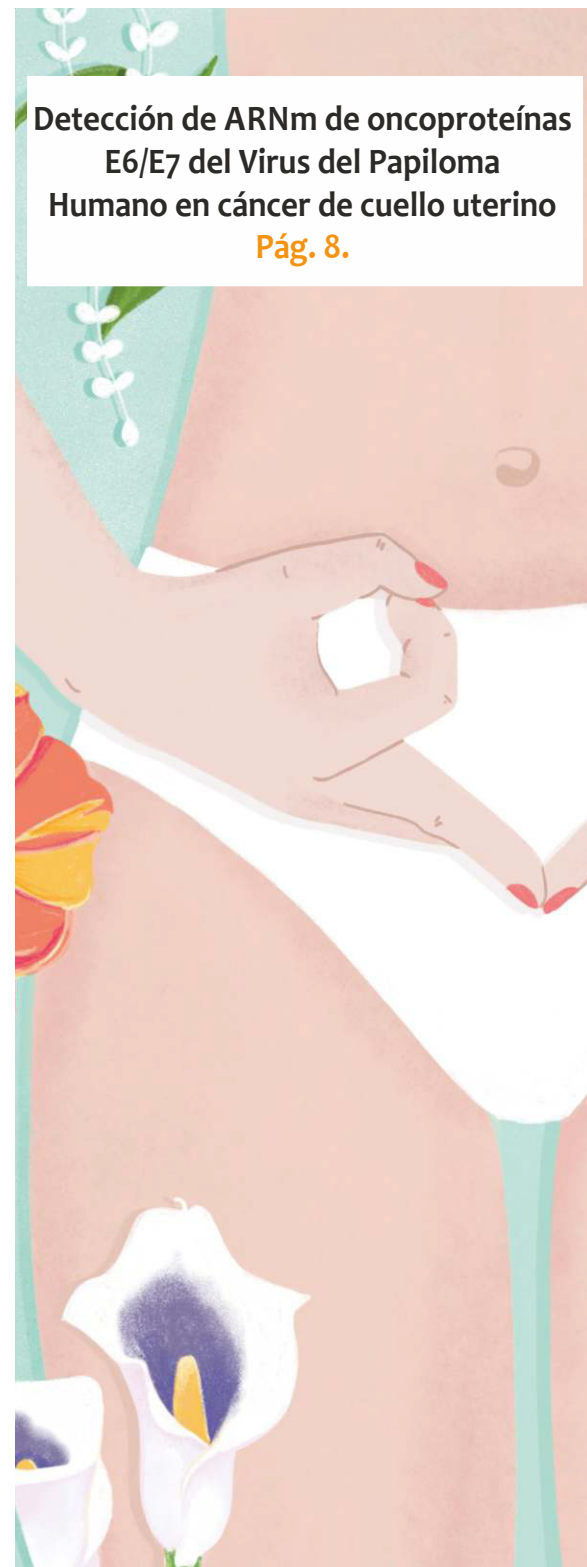
>>> Editorial

Siendo fieles a nuestro compromiso de mantenerlos actualizados e informados sobre todos los temas dentro de la bioquímica. En esta nueva edición les acercamos una revisión sobre la detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del Virus del Papiloma Humano en cáncer de cuello uterino, la importancia de arribar al diagnóstico correcto y predecir el desarrollo de este tipo de cáncer que acecha a miles de mujeres en todo el mundo. Además, les presentamos un trabajo sobre los avances y aplicaciones de distintas técnicas en el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma y paraganglioma. La determinación de catecolaminas y metanefrinas, nuevas técnicas con mayor especificidad y sensibilidad. En el área de hematología les traemos un trabajo sobre la importancia del rol del laboratorio en el seguimiento de la mujer gestante con trombofilia. Sobre el campo de la bacteriología, un trabajo sobre las nuevas técnicas en medio sólido y fase invertida para la identificación de micobacterias y su importancia en el diagnóstico correcto de la tuberculosis y los nuevos desafíos en esta problemática. Un interesante artículo sobre la vitamina E, su consumo como suplemento vitamínico ¿Aumenta o disminuye el riesgo de desarrollar cáncer? Por último toda la información necesaria de la formación de postgrado y demás noticias sobre nuevos equipamientos y productos.

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

Detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del Virus del Papiloma Humano en cáncer de cuello uterino

Pág. 8.



Formación de Posgrado. Pág 58. <<

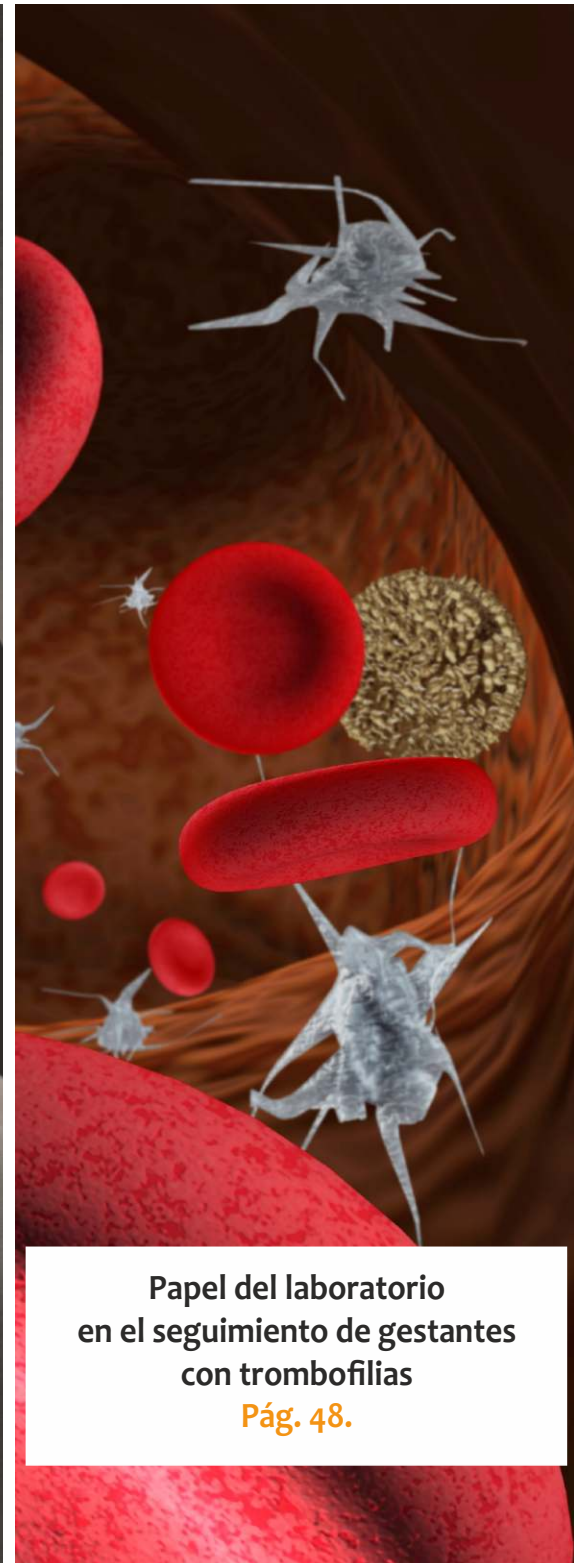
BioAgenda // Empresas. Pág 61. <<



Catecolaminas vs. metanefrinas en
el diagnóstico bioquímico de
feocromocitoma y paraganglioma
Pág. 26.



Identificación de micobacterias en
medio sólido mediante microscopía
de fase invertida y tinción
Ziehl-Neelsen
Pág. 38.



Papel del laboratorio
en el seguimiento de gestantes
con trombofilias
Pág. 48.



Cierre de proyecto



Customización

MANLAB®
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Parametriz



Instalación



Kickoff

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

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



Migración

Programas de evaluación externa de la Calidad en todas nuestras áreas

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

Profesionales exclusivamente dedicados a la mejora de procesos



Cierre de proyecto



Customización



Instalación



Kickoff



Capacitación



Parametrización



Migración



MANLAB®



Diagnóstico Bioquímico y Genómico

MANLAB SU SOCIO COMPLEMENTARIO

(011) 6842 1200 | calidad@manlab.com.ar | www.manlab.com.ar |  /LaboratorioMANLAB



Detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del Virus del Papiloma Humano en cáncer de cuello uterino

>>> Cada año en nuestro país mueren 1.800 mujeres por Cáncer de Cuello Uterino el principal agente etiológico es el Virus del Papiloma Humano (VPH). En el siguiente trabajo se estudia la relación existente entre las proteínas E6 y E7 de VPH con el cáncer de cuello uterino, la detección de la sobreexpresión de ARN mensajero (ARNm) de los oncogenes E6 y E7 como un biomarcador para evaluar el riesgo de progresión de las lesiones de bajo y alto grado a cáncer de cuello uterino y una revisión de las técnicas aprobadas y utilizadas actualmente por la FDA (Food and Drug Administration) para el diagnóstico de esta patología.

>>> AUTORES

Giselle di Filippo Iriarte¹, Julie Liliana Orjuela Vargas², William Frend Osorio Zambrano³, Laura Carolina Jiménez Camargo⁴

Magíster en Microbiología clínica.

1 . Facultad Ciencias de la Salud, Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Boyacá, Colombia.

2 Bacterióloga, MSc Salud Pública. Facultad Ciencias

de la Salud, Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Boyacá, Colombia.

3 Médico veterinario, MSc, Ph.D. Facultad Ciencias e Ingeniería, Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de Boyacá, Colombia.

4 Estudiante, Facultad Ciencias de la Salud, Bacteriología y Laboratorio clínico de la Universidad de Boyacá, Colombia.

>>> CORRESPONDENCIA

Bact. Julie Liliana Orjuela Vargas

Carrera 2 este N°64-169
Muiscas, Tunja, BOYACÁ, Colombia
E-mail: jlorjuela@uniboyaca.edu.co

Publicado en Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana Incorporada al Chemical Abstract Service

>>> RESUMEN

La infección de transmisión sexual por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las más comunes en el mundo. Los VPH se clasifican en bajo riesgo y alto riesgo. Los VPH de bajo riesgo son los causantes de lesiones benignas como verrugas genitales y condilomas acuminados, mientras que los VPH de alto riesgo pueden originar la transformación maligna de las células del epitelio cervical por la acción de las oncoproteínas E6 y E7, lo que puede dar origen al cáncer de cuello uterino. La detección de los niveles de ARN mensajero (ARNm) de E6 y E7 de VPH en las células del epitelio cervical está siendo

evaluada como un marcador predictivo del cáncer de cuello uterino como alternativa a las técnicas de detección del ADN de VPH. En este artículo se realizó una revisión crítica acerca de la relación existente entre la detección de la expresión de ARNm de E6 y E7 del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino. Además, se revisaron las técnicas aprobadas actualmente por la FDA (*Food and Drug Administration*) para la detección de ARNm de las oncoproteínas E6 y E7 de VPH y el estado del arte del VPH en Colombia.

Palabras clave: virus del papiloma humano * oncoproteínas * cáncer de cuello uterino * citología cervical.

>>> INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el



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

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



FUN. BIOQUIM. ARGENTINA
Acreditado Mat. N° 00021



Asociación Laboratorios
de Alta Complejidad

causante de una de las infecciones de transmisión sexual más pre-valentes alrededor del mundo. Se estima que alrededor de 600 millones de mujeres y hombres están infectados mundialmente con VPH (1). Existen más de 200 genotipos de papilomavirus humano que están distantemente relacionados (2) (3). Los seres humanos en su gran mayoría son colonizados simultáneamente por varios VPH a nivel de piel y mucosas sin presentar sintomatología, por tanto se considera que estos virus son parte de la microbiota de la piel sana de los humanos (4). La mayoría de los VPH pertenece a los géneros alfa y beta, mientras que unos pocos subtipos pertenecen a los géneros gamma, mu y nu (2). Comúnmente, los VPH alfa infectan las mucosas mientras que los VPH beta infectan el epitelio cutáneo externo (2). Los VPH se dividen en tres grupos principales: cutáneo, mucocutáneo y los asociados con la epidermodisplasia verruciforme (un raro trastorno autosómico recesivo). Los VPH cutáneos forman parte del género beta y algunos corresponden a los géneros gamma, mu y nu, mientras que los VPH de mucosas y algunos tipos cutáneos pertenecen al género alfa (2). Otra forma de agrupar los VPH es de acuerdo a las áreas de infección afectadas: epitelio cutáneo externo, región anogenital y región oral. Los VPH de tipo mucocutáneo se pueden subdividir en los de bajo riesgo oncogénico (asociados principalmente con verrugas benignas) y los VPH de alto riesgo oncogénico (5). El mecanismo oncogénico por medio del cual el VPH causa la transformación de las células es la síntesis de las oncoproteínas E6 y E7, cuya función es inactivar o propiciar la degradación de las proteínas supresoras de tumores como p53 y Retinoblastoma (Rb) (6). Teniendo en cuenta la relación existente entre las proteínas E6 y E7 de VPH y su relación con el cáncer de cuello uterino, la detección de la sobreexpresión de ARN mensajero (ARNm) de los oncogenes E6 y E7 de VPH en células del epitelio cervical podría utilizarse como un biomarcador para evaluar el riesgo de progresión de las lesiones de bajo y alto grado a cáncer de cuello uterino (7–9). Actualmente se están evaluando

técnicas que detectan los transcritos de las oncoproteínas E6/E7 de VPH, las cuales han demostrado una especificidad más alta que las técnicas utilizadas para detectar el ADN de VPH en los casos de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) II y III y cáncer de cuello uterino (10), aunque es necesario indicar que faltan más estudios que evalúen la eficacia de estas nuevas técnicas en términos de estratificación del riesgo de cáncer (11–14).

En este artículo se hace una revisión en el contexto de la infección con VPH y el riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino. Para realizar esta revisión el artículo se centrará en cinco temas: las generalidades del virus del papiloma humano, la función de las oncoproteínas VPH (E6 y E7) en el desarrollo del cáncer, la epidemiología a nivel mundial y de Colombia del cáncer de cuello uterino, y finalmente, las técnicas modernas de detección de los niveles de ARNm de los VPH de alto riesgo.

Generalidades del virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano pertenece a la familia *Papoviridae*. Las partículas virales de VPH presentan una cápside icosaédrica sin envoltura (50–60 nm de diámetro) conformada por 72 capsómeros. El genoma de los VPH es del tipo de ADN circular bicatenario (aproximadamente 8 kb) que contienen ocho o nueve marcos abiertos de lectura (ORF) con un genoma organizado en tres regiones básicas: una región reguladora (LCR –con sitios de unión de factores de transcripción y control de la expresión génica), una región temprana (E– codifica seis genes, E1, E2, E4, E5, E6 y E7, implicados en funciones como la replicación viral y la transformación celular) y una región tardía (L – codifica las proteínas de la cápside L1 y L2) (4) (15) (16) (Figura 1). E1 codifica una ADN helicasa necesaria para la replicación y amplificación del genoma vírico. E2 tiene funciones en la transcripción viral, replicación y partición del genoma (puede unirse a sitios en el genoma vírico y celular). Las funciones de E2 dependen de su interacción con



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@stambouliau.com.ar

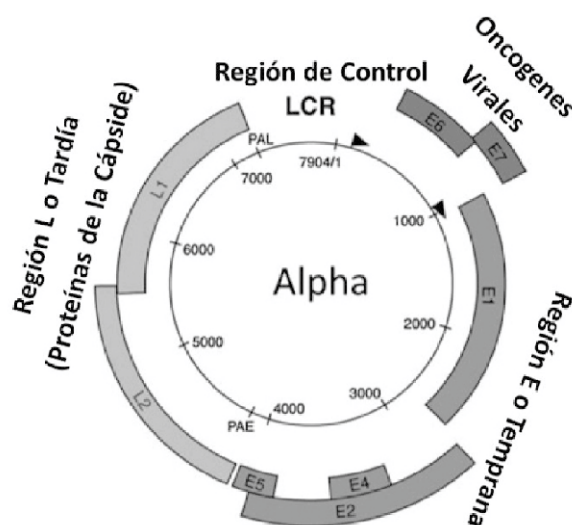
Centro de Atención Telefónica
2206-6000

www.stambouliau.com.ar

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

los productos génicos celulares y de las condiciones que sean necesarias para beneficiar el virus. E2 puede regular transcripcionalmente E6 y E7 jugando un papel crítico en la conducción de la entrada al ciclo celular permitiendo la amplificación del genoma viral en las capas medias del epitelio e inhibiendo algunos aspectos de la inmunidad innata (15). Las infecciones por el virus de papiloma humano en la mucosa del cuello uterino se han estudiado ampliamente, detectándose una infección asintomática en 11-12% de todas las mujeres. La incidencia de VPH asintomático es mayor en mujeres y hombres jóvenes (50-80%) disminuyendo en grupos de mayor edad. Las infecciones inaparentes y enfermedades de bajo grado presentan típicamente múltiples tipos de VPH, entre los que se incluyen VPH 16 (3,2%), 18 (1,4%), 31 (0,8%) y 58 (0,7%). La detección del VPH aumenta con la gravedad de la enfermedad presentando un porcentaje de positividad del 50-70% en NIC I, del 85% en NIC II y del 90-100% en NIC III (17) (18).

>> Figura 1. Estructura del genoma del Virus del Papiloma Humano alfa. Región E temprana que contiene los genes E1, E2, E4, E5 y los oncogenes E6 y E7 causantes de la transformación maligna de la célula infectada. E1 y E2 mantienen bajos los niveles de expresión de E6 y E7. La integración al genoma de la célula infectada ocurre en las regiones E1 y E2, produciéndose sobre expresión de los oncogenes virales. (Modificada de Doorbar J et al. 2015) (15).



Los VPH están clasificados de acuerdo a su potencial para inducir el proceso de carcinogénesis, en VPH de bajo riesgo y VPH de alto riesgo. Los VPH de bajo riesgo se encuentran causando lesiones verrugosas benignas, predominantemente condilomas acuminados y papilomatosis laríngea (6, 11, 26, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 83, 84, 89). Los más prevalentes de este grupo son los genotipos 6 y 11. Los VPH de alto riesgo son oncogénicos y son los responsables del 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino. A este grupo pertenecen los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 siendo VPH 16 y VPH 18 los más prevalentes causando cáncer de cuello uterino (19). Las proteínas E6 y E7 son consideradas las principales conductoras oncogénicas codificadas por VPH (20) (21). A continuación, se presenta una revisión de cómo las oncoproteínas E6 y E7 inducen a la inestabilidad genética en las células infectadas y su subsecuente transformación maligna.

Función de las oncoproteínas E6 y E7 en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cáncer de cuello uterino

El ciclo de VPH está ligado a la diferenciación de los queratinocitos en piel y mucosas. Una vez que el virus logra penetrar a la célula hospedadora inicia la expresión de sus genes en las capas superficiales del estrato espinoso y epitelio granuloso donde expresan grandes cantidades de proteínas virales y ocurre el ensamblaje viral (22). El VPH puede encontrarse en el tejido cervical en forma de episomas o integrado a la célula hospedadora. Las células con el virus integrado adquieren ventajas de crecimiento, lo que les permite una expansión clonal con una consecuente inestabilidad genética que puede conducir a un proceso de malignización. Los VPH de alto riesgo como 16 y 18 tienen la capacidad de integrar su genoma al de la célula hospedadora y por esta razón son considerados altamente oncogénicos (19). Idealmente, las proteínas E1 y E2 son las encargadas de mantener bajos los niveles de expresión de los genes

E6 y E7 pero la síntesis de las proteínas E1 y E2 se ve frecuentemente afectada debido a que la integración del genoma viral en la célula hospedadora en la región de los genes E1 y E2 interfiere con su función (23)(24). La pérdida de la expresión de la proteína E2 permite la sobreexpresión de los genes E6 y E7 y una síntesis constante de estas dos importantes oncoproteínas virales de VPH (22)(25)(26).

Las oncoproteínas E6 y E7 se expresan conjuntamente en el curso de la infección por VPH y en el subsecuente desarrollo de cáncer y por tanto es importante diferenciar su contribución individual. E7 suprime la ruta del Rb para promover la transformación celular. En adición, las oncoproteínas E6 en VPH tienen otras múltiples funciones importantes para la transformación celular tales como la degradación de p53 (Figura 2), la disminución de la expresión de p21 y un aumento de la Telomerasa

Transcriptasa Inversa (TERT). Los virus VPH de bajo o alto riesgo favorecen su propagación propiciando la degradación de p53 a través de una ubiquitinación asociada a la ubiquitina ligasa proteína asociada a E6 (E6-AP), lo que conlleva a una atenuación de la respuesta al daño del ADN y la apoptosis.

Igualmente, la disminución de la expresión de p21 (un inhibidor de los complejos ciclina/quinasa dependiente de ciclina en G1, *Gap 1*) observada en los VPH E6 propicia el paso a la fase celular de síntesis (S) en células con daño del ADN favoreciendo la inestabilidad genética. Un incremento de la expresión de TERT en los VPH E6 de alto riesgo conduce a la activación de la telomerasa y la elongación de los telómeros permitiendo la inmortalización de las células infectadas (27). La oncoproteína E7 interfiere con la señalización de Rb para permitir el tránsito de las células de G1 a S. La unión de la región C-terminal

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.



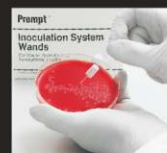
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus

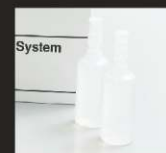


autoSCANH



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

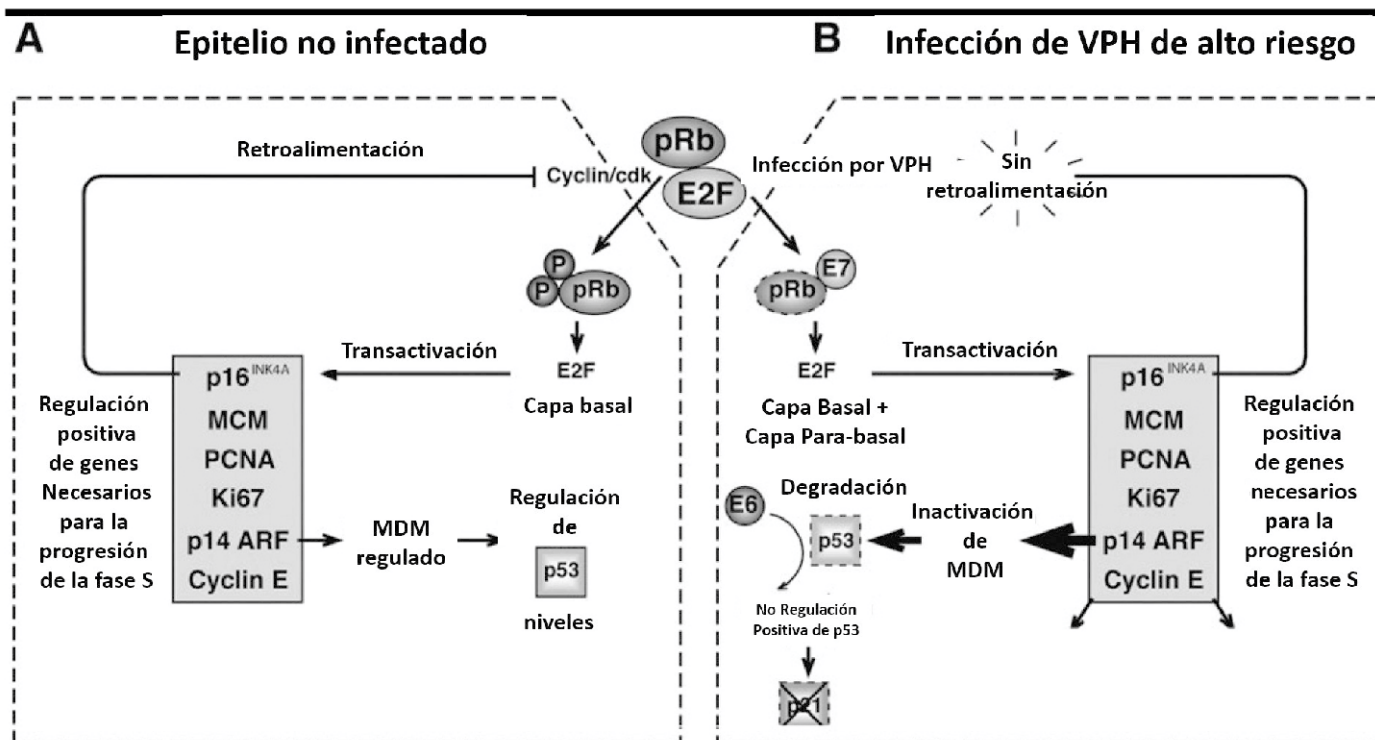
La mejora de la gestión de datos con el conjunto de aplicaciones de LabPro promueve la eficacia en el laboratorio al agilizar al flujo de trabajo y facilitar el acceso a la información del paciente. LabPro Manager, LabPro Alert y LabPro Connect en forma conjunta, le ayudan a estandarizar y consolidar 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

>> Figura 2. La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo altera las vías moleculares que regulan la proliferación celular y la diferenciación epitelial. El desarrollo del ciclo celular está regulado en las capas epiteliales por los miembros de la familia de proteínas pRb (retinoblastoma). Las oncoproteínas E7 de los VPH de alto riesgo son dirigidas a estas proteínas para generar su degradación (como se muestra en B). La incapacidad de los VPH de bajo riesgo para impulsar una proliferación de células basales es debida a que estos solo pueden atacar de manera eficiente a la familia del retinoblastoma p130. Las oncoproteínas E7 se dirigen a todos los miembros de pRb. Además de esto los VPH de alto riesgo codifican una segunda proteína llamada E6 que actúa suprimiendo el aumento de p53. Las oncoproteínas E6 de alto riesgo regulan los niveles de p53 en la célula por medio de su ubiquitinación y degradación a través de la ruta del proteosoma. En células no infectadas (mostradas en A), los niveles de p53 se mantienen en un nivel bajo (Modificada de Doorbar J et al, 2015) (15).



de E7 a la proteína Rb provoca la liberación del factor de transcripción E2F involucrado en la expresión de genes requeridos para entrar en fase de síntesis. Una mayor afinidad a Rb se observa en los VPH de alto riesgo, ya que sus oncoproteínas E7 tienen la capacidad de unirse a los tres miembros de la familia Rb (pRb, p107 y p130) para su degradación. El resultado de la disrupción de los diferentes complejos de la familia Rb-E2F elimina la represión de genes que responden a E2F (tales como ciclina A y E, ADN polimerasa α y PCNA [*Proliferating Cell Nuclear Antigen*]) conduciendo las células a la síntesis de ADN. Las oncoproteínas E7 en conjunto con las

oncoproteínas E6 también afectan la función de la proteína supresora de tumores p53, al inhibir su acetilación (interrumpiendo su capacidad de activación transcripcional) (27).

Las múltiples acciones epigenéticas que generan las oncoproteínas E6 y E7 permiten una infección persistente que produce una inestabilidad genética con una consecuente transformación celular que finalmente puede terminar en el desarrollo de cáncer (25) (28-30).

Epidemiología mundial y nacional del cáncer de cuello

- NUEVA PLANTA AUTOMATIZADA -

*Agilidad y eficiencia
diagnóstica*

*Diagnóstico
genético*

*Seguridad y
trazabilidad*

*40 años
de trayectoria*

AVANZAMOS

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

Un laboratorio de vanguardia al servicio de la salud.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS



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

www.labmedicina.com

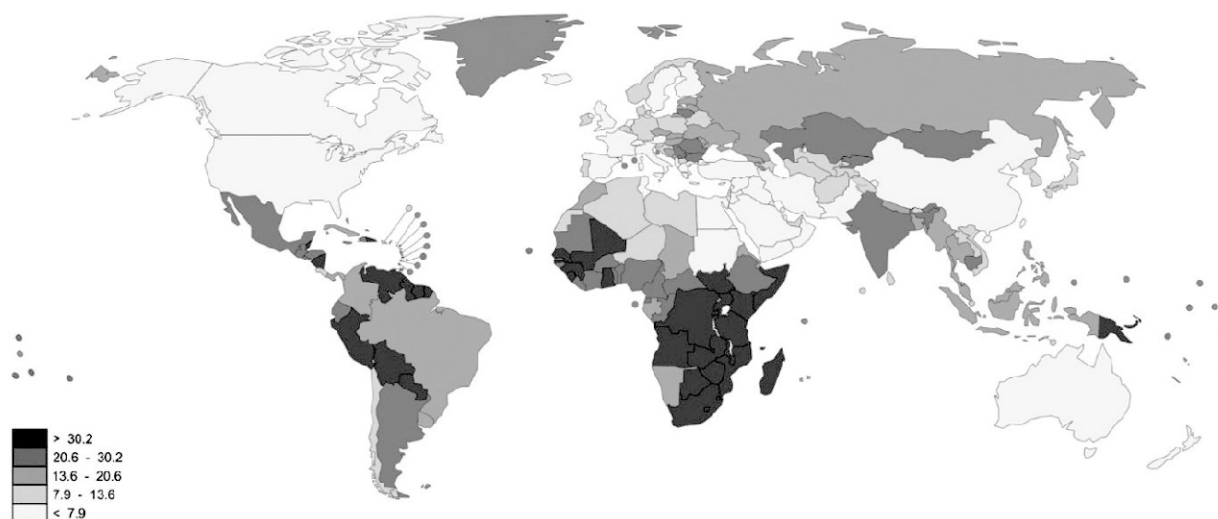
uterino

El cáncer cervical es el cuarto cáncer más común en mujeres y se estima que en 2012 hubo 528.000 nuevos casos y 266.000 muertes por este tipo de cáncer, representando el 7,5% de todas las muertes en el sexo femenino. Según datos de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), el 85% de la carga mundial de esta enfermedad ocurre en regiones menos desarrolladas como África Oriental y Central donde sigue siendo el cáncer más común en mujeres con una tasa de mortalidad de 22,2 y 27,6 por cada 100.000 mujeres, respectivamente(32) (Figura 3) (Figura 4). En Colombia el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de mortalidad por cáncer entre la población femenina después del cáncer de mama. Según datos del Instituto Nacional de Cancerología

(INC), en 2011 se presentaron 1.744 muertes, siendo Bogotá y los departamentos de Antioquia y Valle del Cauca las áreas que reportaron el mayor número de muertes. En Boyacá, durante el periodo de 2006 a 2011 se presentaron 131 casos anuales de cáncer de cuello uterino y se reportaron 244 muertes por esta causa durante el periodo de 2007 a 2011(33). A nivel nacional el cáncer de cuello uterino es de gran importancia al afectar a un gran número de mujeres. El cáncer de cuello uterino puede detectarse tempranamente a través de programas de tamizaje y esto, combinado con un acceso al tratamiento oportuno podría disminuir la incidencia y la mortalidad de este tipo de cáncer al menos a los niveles observados en países más desarrollados. En Bucaramanga, Manizales y Cali se han reportado tasas de incidencia aproximadamente de 20 por 100.000 y Pasto, 27 por 100.000. El

>> Figura 3. Tasas estimadas por edad a nivel mundial de casos incidentes, cáncer de cuello uterino, en todo el mundo en 2012. En Colombia se presentó una incidencia de 18.7 casos en el año de 2012 por cáncer de cuello uterino. En América latina, los países que más incidencia presentan de cáncer de cuello uterino son México, Nicaragua, Venezuela, Perú, Bolivia y Paraguay, así mismo los países del continente africano (Modificada de Cancer IARC. GLOBOCAN. 2012)(32).

Incidencia estimada de cáncer de cuello uterino en todo el mundo en 2012



Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2015. All rights reserved

Tasas estandarizadas por edad estimadas (Mundo) por 100,000

Registro poblacional de cáncer de Cali ha reportado un descenso progresivo en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix durante los últimos 40 años.

Las razones por las que se ha generado un descenso de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix son múltiples, entre las cuales se considera una mejoría en las condiciones socio-económicas, un descenso en las tasas de fecundidad y algún efecto de los programas de tamizaje (34).

La citología es la prueba de cribado de elección para la detección presuntiva de lesiones precancerosas de cáncer de cérvix. La sensibilidad de esta prueba puede variar entre 50% y 98% dependiendo de la toma de una muestra representativa. Una muestra satisfactoria debe incluir las zonas exo y endo-cervical (zonas escamocolumnar y de transformación), y de acuerdo con el sistema Bethesda, en dicho extendido se deben poder observar células metaplásicas y/o endocervicales (35). Las técnicas moleculares de detección de tipos virales de VPH de alto riesgo tienen un bajo valor predictivo positivo al no poder mostrar la progresión de la enfermedad. Por tanto, la utilidad de estos métodos moleculares en el cribado

de las pacientes permite establecer el grupo de riesgo (al ser portadoras o no de VPH de alto riesgo). Una vez detectada la presencia de VPH de alto riesgo, el control posterior requiere de la colposcopia y de la citología. El método predictivo para detectar cambios precoces en la transformación celular sigue siendo la citología, debido a que se puede observar la presencia de los koilocitos en los estados tempranos de la infección viral (36). A continuación, se discuten diferentes técnicas que miden los niveles de expresión de las oncoproteínas E6 y E7 de VPH. (31)

Técnicas que detectan ARNm de oncoproteínas E6/E7 de VPH y su importancia en la detección temprana de lesiones de bajo grado y alto grado de cáncer de cuello uterino

Se ha establecido que la sobreexpresión de los genes E6 y E7 es importante en los procesos de transformación maligna de células infectadas y el subsecuente desarrollo de cáncer (37). Al ser los niveles del ARN mensajero de los genes E6 y E7 de VPH un indicador del nivel de síntesis de las oncoproteínas E6 y E7 se han desarrollado técnicas que detectan dichos niveles, lo que permite predecir el riesgo de las pacientes de padecer cáncer de cuello uterino. En la actualidad se conocen tres (3) pruebas diagnósticas aprobadas por la FDA en la detección de

ZIKA, DENGUE & CHIKUNGUNYA

KIT DE DETECCIÓN POR REAL TIME PCR DISEÑADO PARA LA DETECCIÓN Y DIFERENCIACIÓN ESPECÍFICA DE LOS VIRUS ZIKA, DENGUE Y CHIKUNGUNYA EN MUESTRAS CLÍNICAS PROCEDENTES DE PACIENTES CON SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INFECCIÓN POR ESTOS VIRUS

- El RNA es extraído a partir de las muestras clínicas, provenientes de sangre entera, suero, plasma u orina
- Compatible con múltiples plataformas de extracción manual y automáticas

- FTD-84-32 Test para 32 reacciones
- FTD-84-64 Test para 64 reacciones
- Validados con diferentes equipos de Real Time PCR

tecnolab



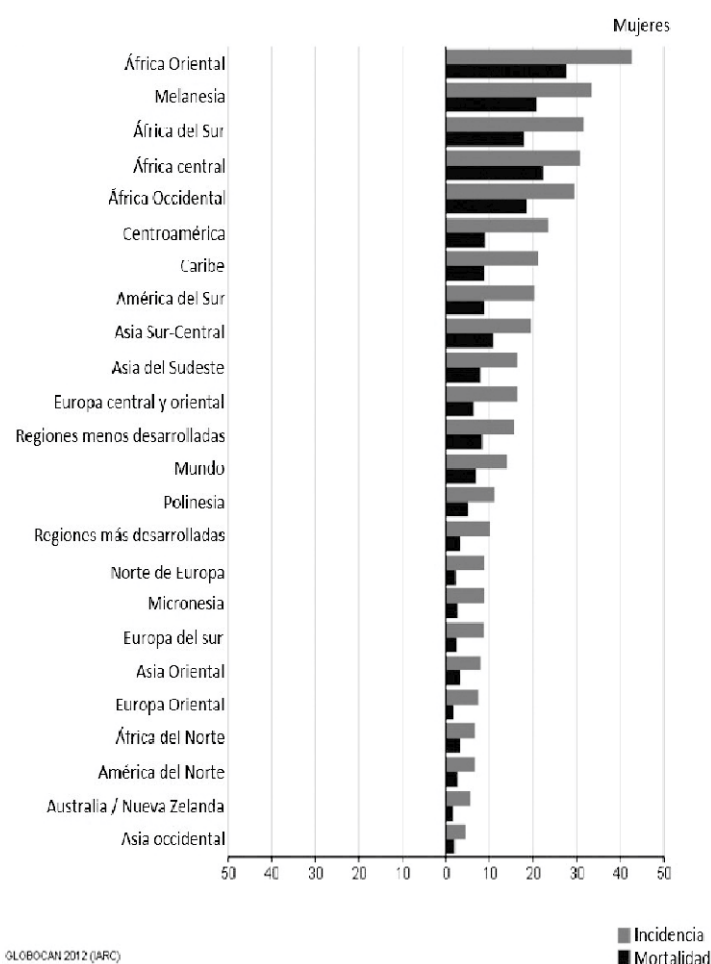
Fast Track 
DIAGNOSTICS
A Siemens Healthineers Company



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

ARNm de las oncoproteínas E6 y E7: PreTect HPV-Proofer, NucliSENS Easy Q HPV y APTI-MA HPV (38) (Tabla 1). A continuación, se presenta una breve descripción de las tres pruebas mencionadas anteriormente.

>> Figura 4. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad estimadas en el mundo por 100.000 habitantes. Casi 9 de cada 10 muertes por cáncer de cuello uterino (87%) ocurren en las regiones menos desarrolladas. Las regiones de alto riesgo, con tasas de incidencia estimadas por edad de 2012 de más de 30 casos por 100.000 mujeres, incluyen África Oriental (42,7 casos), Melanesia (33,3 casos), África Meridional (31,5 casos) y África Central (30,6 casos). Las tasas de incidencia son más bajas en Australia/Nueva Zelanda (5,5 casos) y Asia occidental (4,4 casos) (Modificada de Cancer IARC. GLOBOCAN. 2012)(32).



PreTect HPV-Proofer (Norchip AS, Klokkestua, Norway)

Esta prueba diagnóstica consiste en un proceso de amplificación enzimática en tiempo real que puede amplificar y detectar ARN (NASBA [Nucleic Acid Sequence Based Amplification]) incluso en presencia de ADN. Es un método de amplificación isotérmica de ARN en donde se realiza la detección de ARNm de oncoproteínas E6 y E7 de 5 tipos de VPH de alto riesgo que son considerados carcinogénicos (16, 18, 31, 33 y 45). El método denominado NASBA consiste en la extensión de un cebador y transcripción mediante la participación de tres enzimas: Ribonucleasa (RNAsa) H, transcriptasa inversa y ARN polimerasa. La reacción al ser isotérmica (41 °C) no necesita termociclador. Esta prueba es utilizada para detectar la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 en células infectadas con los cinco tipos de VPH de alto riesgo que están asociados con carcinomas de células escamosas cervicales y adenocarcinomas (39–42).

Nuclisens Easy Q HPV (bioMérieux)

Esta prueba se basa en los mismos principios de la anterior, pero se diferencia en que utilizan diferentes protocolos de extracción de ARNm y métodos de análisis de datos. Esta técnica detecta la expresión de los factores oncológicos E6 y E7 VPH de los cinco genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33 y 45). Esta técnica es utilizada en la detección de ARNm de E6 y E7 en muestras cervicales de Células Escamosas Atípicas de Significado No Determinado (ASC-US [Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance]), Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (LIEBG) y Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (LIEAG). Ha demostrado una técnica de gran sensibilidad y especificidad en la detección de los tipos de VPH de alto grado más oncogénicos en pacientes con NIC2+ al ser comparada con la técnica de Captura Híbrida 2 (CH2) que detecta ADN del virus. Estudios comparativos de las dos técnicas mostraron que la técnica de

detección de ARNm es más específica que la de ADN, debido a que CH2 solo muestra el genotipo VPH oncogénico y no la presencia de los transcritos de E6 y E7, que son los que realmente indican el riesgo de progresión a cáncer en los pacientes (43-45).

APTIMA HPV

El ensayo de Aptima HPV es una técnica de captura de híbridos (CH2). Es el método utilizado con mayor frecuencia en la detección de ADN-VPH, con posterior amplificación mediada por transcripción y protección de hibridación de sonda para la detección de expresión de ARNm de E6 y E7. Esta prueba diagnóstica tiene la ventaja que detecta cualitativamente ARNm de las oncoproteínas E6 y E7 de 14 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). La prueba se realiza en tres etapas básicas en un solo tubo: captura de la

diana, amplificación de la diana por transcripción y detección de la amplificación de productos.

La amplificación de diana por transcripción implica dos enzimas, transcriptasa inversa y ARN polimerasa. La transcriptasa inversa genera una copia de ADN Com-plementario (ADNc) de la secuencia de ARNm diana que contiene una secuencia promotora de ARN polimerasa, donde la ARN polimerasa produce múltiples copias de ARN de amplicones comparado con el ADN de muestra. Para la detección rápida de los amplicones se usa un ensayo de protección de hibridación, donde sondas de ácido nucleico de cadena sencilla (complementarios a los amplicones diana) poseen marcadores quimio-luminiscentes que pueden diferenciar entre son-das híbridas y no híbridas (se inactiva el marcador). La luz emitida por los híbridos de ARN/ADN marcados se mide con señales de fotones en un luminómetro y se

 **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



informan como unidades de luz relativa (38)(46)(47).

Pruebas realizadas con el *kit* de Aptima han demostrado que puede utilizarse para muestreo cervical y vaginal en la detección de VPH de alto riesgo (48)(49). La técnica Aptima para la detección de VPH de alto riesgo es una prueba diagnóstica complementaria del Papanicolau que es aprobada por la FDA para su uso en mujeres mayores de 21 años con muestras del Papanicolau que reportan células escamosas atípicas con significado in-determinado. La prueba Aptima cumple los criterios de equivalencia clínica basados en la exactitud transversal relativa de pruebas de ADN de VPH. El ensayo de Aptima VPH, en un escenario transversal, es clínicamente comparable a GP5 + / GP6 + PCR (*Polymerase Chain Reaction*) y cumple con los criterios transversales de sensibilidad clínica y especificidad para NIC2 + (50) (51).

>> Tabla 1. Técnicas que detectan ARNm de E6/E7 de VPH (43)(45)(46).

Técnica	Fundamento
PreTect HPV-Proofer, NucliSENS Easy Q HPV	Son dos variantes comerciales del mismo ensayo basado en la tecnología NASBA, que involucra una reacción de PCR en tiempo real isotérmica. La prueba permite la detección de los transcritos ARNm correspondientes a las oncoproteínas virales E6 y E7 de los 5 tipos de VPH-AR más frecuentes en cáncer cervical a nivel mundial: VPH 16, 18, 31, 33 y 45.
APTIMA HPV	Permite la detección de ARNm de los 12 tipos de VPH-AR según IARC-2009, más VPH 66 y 68, pero no discrimina entre los 14 tipos. La técnica involucra tres pasos principales que tienen lugar en un único tubo: captura de las secuencias blanco, amplificación génica mediada por transcripción (TMA) y la detección de los productos amplificados a través de un proceso de hibridación y quimioluminiscencia en tiempo real.

Estado del arte de VPH en Colombia

El virus del papiloma humano es una de las causas más frecuentes del cáncer de cuello uterino en Colombia y aunque es un factor etiopatológico necesario no es suficiente para el desarrollo de la carcinogénesis cervical. La prevalencia de esta infección viral es homogénea a nivel mundial, aunque se observa una prevalencia tipo-específica según la región geográfica. En Colombia se han descrito algunos problemas para la implementación del tamizaje en la detección de VPH tales como la asociación de la infección por VPH con una enfermedad venérea, la ausencia de un adecuado registro de diagnóstico definitivo en lesiones preneoplásicas, la falta de lectura adecuada de las citologías y la no estandarización de la técnica de colposcopia. También se presentan problemas de entrenamiento a los profesionales de la salud que frecuentemente sobreestiman la sensibilidad de las pruebas citológicas. Además de lo expresado anteriormente, los problemas institucionales no permiten un acceso fácil a la población femenina en general a las citologías, colposcopias y biopsias de estas lesiones preneoplásicas (52).

ESTUDIOS DE ANÁLISIS MOLECULAR DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO REALIZADOS EN COLOMBIA

En Bogotá (Colombia) se realizó un estudio en 2003 donde se analizaron 230 muestras de cepillados cervicales en mujeres entre 18 y 36 años con citología normal mediante PCR GP5+/GP6+, utilizando la técnica SSCP y secuenciación directa para realizar la tipificación de VPH (48) (53) (54). Se encontró una prevalencia de la infección por VPH de 18,2%, detectándose 15 tipos de VPH. Dentro de los VPH detectados cuatro tipos no se pudieron tipificar por métodos convencionales de hibridación. Los cinco tipos más prevalentes detectados fueron el VPH16, VPH31, candidato VPH90, VPH59 y VPH18.

La secuenciación directa de ADN permitió



ELITE InGenius

PCR Real Time

Totalmente Automatizado

♥ Patógenos de trasplante

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

💧 Onco-Hematológicas

Coagulation factors panel
Factor V
Factor II
MTHFR

🏠 Infecciones Resistencia a Antibióticos

MRSA/SA
S. aureus
mecA/mecC

C. difficile
Toxin A
Toxin B

CRE 21
KPC
IMP, VIM, NDM
OXA

ESBL
CTX-M-1,15
CTX-M-9,14

Colistin Resistance
mcr1
mcr2

💧 Meningitis

Viral panel 1
HSV1
HSV2
VZV

Viral panel 2
Enterovirus
Parechovirus
Adenovirus

Bacterial panel
N. meningitidis
S. pneumoniae
H. influenzae

🦠 Enfermedades de transmisión sexual

MG + Resistance
M. genitalium
Macrolide resistance

STI PLUS Panel
C. trachomatis
N. gonorrhoeae
M. genitalium
T. vaginalis

C. trachomatis

🦠 Infecciones Respiratorias

Viral panel
Flu A
Flu B
RSV

Bacterial panel
C. pneumoniae
M. pneumoniae
Legionella pn.

MTB + Resistance
MTB complex
Rifampicin resistance
Isoniazid resistance

🦠 Gastro-Intestinal Infection

Norovirus
Genotypes I & II

Viral Panel
Rotavirus
Adenovirus
Astrovirus

Bacterial panel
Campylobacter spp.
Salmonella spp.
Y. enterocolitica

Parasitic panel
G. lamblia
C. parvum
E. histolytica

BIODIAGNOSTICO

identificar tipos de VPH que no habían podido ser tipificados con otros métodos. El proceso de carcinogénesis cervical presenta múltiples componentes, entre los que se cuentan los genéticos, los epigenéticos y los medios ambientales. Se han realizado múltiples estudios encaminados a establecer marcadores moleculares como mutaciones en oncogenes, oncoproteínas y genes supresores de tumores que estén asociados con la progresión de la infección o la enfermedad. Los genes candidatos más estudiados en cáncer cervical en distintas poblaciones han sido *H-RAS*, *K-RAS*, *EGFR*. Según un estudio de tipo descriptivo realizado en Bogotá (Colombia) en el año 2009 se obtuvieron muestras por cepillado cervical y sangre periférica al momento de la colposcopia a mujeres con un diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de alto grado. Se detectó el VPH genérico mediante PCR con los iniciadores GP5+/GP6+, y específico para VPH 16 y 18 en la región E6/E7. Para detectar las mutaciones en el codón 12 de *H-RAS*, codones 12 y 13 de *K-RAS* y el exón 21 de *EGFR* se realizó una secuenciación directa de los productos de PCR de estos fragmentos génicos. Todos los ADNs obtenidos evidenciaron una buena calidad, medida con la amplificación mediante PCR del gen β -globina, además, se observó que el proceso de restauración mejora la calidad del ADN del plasma, aumentando la sensibilidad de la amplificación de este gen. En este estudio se obtuvo una buena correlación entre las muestras de plasma sanguíneo y los cepillados cervicales tanto para los hallazgos de VPH como para las mutaciones que se evaluaron. Además, no se encontraron mutaciones en *EGFR* en el exón 21, en el codón 12 y 13 en *K-RAS* y en el codón 12 en *H-RAS*. Por esta razón, el análisis de mutaciones y de la presencia de marcadores tumorales en plasma puede ser relevante cuando no se dispone de otras muestras como el cepillado cervical (50) (55) (56). En un estudio prospectivo de casos y controles en el departamento del Cauca (Colombia) realizado durante enero de 2002 y diciembre de 2003 en 98 mujeres, fue determinado el ADN de VPH por medio de la reacción en cadena de la

polimerasa, donde se logró analizar y observar los factores de riesgo asociados a una neoplasia cervical. El ADN genómico fue extraído de células cervicales exfoliadas utilizando la técnica por Chelex (SIGMA, No. C7901). Para la detección de VPH se utilizó una técnica previamente estandarizada y utilizada por el grupo de investigación. La amplificación de bandas a 670 o 420 pb indicó la presencia de VPH de bajo o alto riesgo, respectivamente. Todas las reacciones incluyeron controles internos de amplificación utilizando cebadores específicos para β -globina. En este estudio se obtuvo que el 91% de las pacientes evaluadas fueron positivas para el VPH y que la multiparidad y la exposición a carcinógenos como monóxido de carbono, óxidos de sulfuro y nitrógeno, mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el humo de leña son importantes cofactores de riesgo para la neoplasia cervical, particularmente en las mujeres infectadas con VPH. Estas partículas han sido clasificadas por la IARC como posibles carcinógenos a humanos. La asociación de VPH y el riesgo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC II, NIC III y carcinoma *in situ*) evidenciados en el presente estudio y los factores de riesgo asociados, brindan información valiosa a las instituciones de salud pública para desarrollar mejores programas de promoción y prevención de neoplasia cervical en la región y el país (54) (55). En un estudio realizado en Armenia (Colombia) en 2007 en muestras de mujeres con sospecha de patología cervical, se tipificaron los tipos de VPH 16 y 18 por medio de PCR identificando el ADN de cada uno de estos tipos de VPH con cebadores específicos para las regiones E6 y E7 y se evaluó la actividad telomerasa utilizando el método “TRAP” (*Telomere Repeat Amplification Protocol*) con un equipo comercial (*Eliza Telomerase Detection Kit* ARC Químicos).

El estudio mostró la presencia de VPH 16 en 23,5% y VPH 18 en 29% de las mujeres estudiadas. La relación entre la presencia de VPH 16 o 18 con la actividad de la enzima telomerasa en las muestras de endocervix mostró que el virus de alto riesgo se

relaciona con mayor actividad de esta enzima. La tipificación de VPH de alto riesgo es un importante coadyuvante en la toma de conducta clínica en mujeres con citología anormal, principalmente en casos de atipias de significado indeterminado. La actividad de la telomerasa surge como una prueba de utilidad en la detección de la infección por VPH, pero debe ser validada con nuevos estudios (57). La prueba o test de detección de ADN de VPH tiene una alta exactitud. Esto se demostró en un estudio de cohorte transversal en Bogotá (Colombia) realizado a mujeres con diagnóstico citológico de ASC-US entre octubre de 2006 y enero de 2008, donde se obtuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad de 44% al usar la prueba ADN-VPH para detectar lesiones de alto grado (NIC 2+) en mujeres con reportes de citología ASC-US y LSIL. En dicho estudio se evidenció que 21 de los 24 casos de HSIL presentaban VPH de alto riesgo (58–61). En esa misma ciudad en 2009 se realizó una investigación de corte transversal en cepillados cervicales de mujeres con diversos tipos de lesiones cervicales utilizando como técnica de apoyo la prueba Luminex MAP (una técnica automatizada altamente sensible y reproducible). En este estudio se encontró que las infecciones por los tipos VPH 16 y 18 eran más frecuentes en todos los tipos de patología del cérvix. También se determinó que las infecciones mixtas predominaron con un 78% de los casos con patología negativa, 85% NIC I, 81% NIC II, 78% NIC III y 71% cáncer cervical (62) (63). En una revisión realizada en 2008 se logró determinar la

transmisión, prevalencia e incidencia de VPH. Entre los factores determinantes para adquirir la infección por VPH, se encontró el uso de anticonceptivos orales, la paridad y la infección previa por otros agentes transmisibles por vía sexual. En contraste, entre los factores que ofrecen una protección parcial contra la adquisición de VPH se encontró la circuncisión y el uso de preservativo. La identificación de VPH de alto riesgo como causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervical ha propiciado el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por los VPH 16, 18, 6 y 11, los dos primeros responsables del 70% de cáncer cervical y los últimos causantes de verrugas genitales. Teniendo en cuenta todo lo anterior, es necesario la introducción en el mercado de modernas pruebas primarias de tamización que permita identificar los tipos de VPH de alto riesgo para incrementar la eficiencia en la detección de cáncer uterino temprano, mejorando los programas de detección y más importante permitir un tratamiento temprano a las pacientes con lesiones precancerosas de cuello uterino. Una situación que es especialmente preocupante en la mayoría de los países en vías de desarrollo donde se diagnostican 85% de los cánceres cervicales que ocurren en el mundo (64).

>>> CONCLUSIONES

Las técnicas de detección de ADN implementadas en programas de cribado de cáncer de cuello

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●

Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

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

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



uterino permiten identificar genotípicamente el virus de papiloma humano causante de las lesiones anormales detectadas en la citología cervical. Sin embargo, estas técnicas no permiten conocer el riesgo real de las pacientes de progresar a cáncer de cuello uterino infectados con los diferentes tipos de VPH de alto riesgo además de someter las pacientes a procedimientos innecesarios que generan estrés y altos costos.

Las técnicas de detección de los niveles de ARNm de los oncogenes E6 y E7 prometen ser de gran utilidad para ser introducidas en los programas de prevención del cáncer de cuello uterino para identificar las mujeres con riesgo de desarrollar dicha patología. La limitación de las técnicas de detección de ARNm de E6 y E7 radica en que no refleja el proceso de traducción de las oncoproteínas, sino que demuestra solamente que existe transcripción. Aunque en un proceso subsiguiente, se puede detectar directamente la presencia de las oncoproteínas E6 y E7 con técnicas de inmunohistoquímica.

Aunque en Colombia se han realizado algunos estudios que demuestran la prevalencia de los genotipos de VPH esto no es suficiente. Es necesario realizar más estudios poblacionales con técnicas modernas de detección de ADN de VPH y de niveles de ARNm de los oncogenes E6 y E7 de los tipos VPH de alto riesgo con el fin de determinar la prevalencia de estos virus oncogénicos. Igualmente, se requiere la implementación de estas modernas técnicas de detección de la infección de VPH de alto riesgo en la práctica profesional diaria para mejorar las posibilidades de una detección temprana de las patologías desarrolladas por el virus.

>>> CONFLICTO DE INTERES

Los autores no presentan ningún conflicto de interés. ■

>>> BIBLIOGRAFIA

1. Gaspar J, Quintana SM, Reis RK, Gir E. Sociodemographic and clinical factors of women with HPV and their association with HIV. *Rev Lat Am Enfermagem* 2015; 23 (1): 74–81.
2. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H, zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010 May; 401 (1): 70–9.
3. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017 Nov; 35 (9): 593–602.
4. Bravo IG, Féliz-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Heal* 2015; 2015 (1): 32–51.
5. Cubie HA. Diseases associated with human papilloma-virus infection. *Virology* 2013 Oct; 445 (1–2): 21–34.
6. Sen S, Mandal P, Bhattacharya A, Kundu S, Roy Chowdhury R, Mondal NR, et al. Impact of viral and host DNA methylations on HPV16-related cervical cancer pathogenesis. *Tumor Biol* 2017 May; 39 (5): 1–13.
7. Banister CE, Liu C, Pirisi L, Creek KE, Buckhaults PJ. Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers. *Oncotarget* 2017 Feb 21; 8 (8): 13375–86.
8. Orioni M. E6/E7 mRNA testing for human papilloma virus-induced high-grade cervical intraepithelial disease (CIN2/CIN3): a promising perspective. *Ecancermedical-science* 2015 Apr 29; 9: 1–10.
9. Hernández D, Cruz J, Quintero Vega M, Bastidas M, Puig Pons J. Diseño de un sistema de PCR para la detección del virus del papiloma humano mediante el uso de oligonucleótidos degenerados de la región E6. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012; 72 (4).
10. De Guglielmo Z, Rodríguez A. Métodos utilizados en la identificación del virus de papiloma humano. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33 (1): 71–7.
11. De Guglielmo Z, Rodríguez A. Marcadores para el cribado del cáncer cervical. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2016; 76 (3): 284–94.
12. Zappacosta R, Sablone F, Pansa L, Buca D, Buca D, Rosini S. Analytic and diagnostic performances of human papillomavirus E6/E7 mRNA test on up-to 11-year-old liquid-based cervical samples. A Biobank-Based Longitudinal Study. *Int J Mol Sci* 2017 Jul 11; 18 (7): 1–16.
13. Gonzalez MJ. ADN libre plasmático como marcador mo-lecular en lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino y su asociación con VPH. Universidad del Rosario; 2012.
14. Terrazas S, Ibáñez C, Lagos M, Poggi H, Brañes J, Barriga MI, et al. Examen de detección de virus papiloma humano en el tamizaje de cáncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile. *Rev Med Chil* 2015; 143 (1): 56–62.
15. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015 Mar; 25 (1): 2–23.
16. Prakash P, Patne SU, Singh A, Kumar M, Mishra M, Gulati A. PCR and genotyping for HPV in cervical cancer patients. *J Glob Infect Dis* 2016; 8 (3): 100–7.
17. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010 Dec 15; 202 (12): 1789–99.
18. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012 Nov 15; 131 (10): 2349–59.
19. Muñoz CM. Comparación de pruebas para la detección de Virus de Papiloma Humano (VPH) en cérvix y orina de mujeres infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá; 2012.
20. Graham S. Keratinocyte Differentiation-Dependent Human Papillomavirus Gene Regulation. *Viruses* 2017 Aug 30; 9 (9): 1–18.
21. Harden ME, Prasad N, Griffiths A, Munger K. Modulation of microRNA-mRNA target pairs by Human Papillomavirus 16 oncoproteins. *MBio* 2017 Mar 8; 8 (1): 1–14.
22. Yang L, Zhu Y, Bai Y, Zhang X, Ren C. The clinical application of HPV E6/E7 mRNA testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intra-epithelial lesion Pap smear: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2017; 13 (4): 613–20.
23. Litwin T, Clarke M, Dean M, Wentzensen N. Somatic host cell alterations in HPV carcinogenesis. *Viruses* 2017 Aug 30; 9 (8): 2–22.
24. Szostek S, Zawilinska B, Klimek M, Kosz-Vnenchak M. HPV16 E6 polymorphism and physical state of viral genome in relation to the risk of cervical cancer in women from the south of Poland. *Acta Biochim Pol* 2017; 64 (1): 143–9.
25. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. The HPV E6/E7 Oncogenes: key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. *Trends Microbiol* 2018 Feb; 26 (2): 158–68.
26. Viarisio D, Gissmann L, Tommasino M. Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models. *Curr Opin Virol* 2017 Oct; 26: 56–62.
27. Klingelutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high-and low-risk viruses. *Virology* 2012; 424 (2): 77–98.
28. Fischer M, Uxa S, Stanko C, Magin TM, Engeland K. Human papilloma virus E7 oncoprotein abrogates the p53-p21-DREAM pathway. *Sci Rep* 2017 Dec 1; 7 (1): 1–11.
29. Loayza A. Utilidad clínica de la detección del ARNm de las oncoproteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano en el seguimiento de pacientes tratadas por CIN 2-3. Universidad Autónoma de Madrid; 2014.
30. Rijkaart DC, Heideman DAM, Coupe VMH, Brink AATP, Verheijen RHM, Skomedal H, et al. High-risk human papillomavirus (hrHPV) E6/E7 mRNA testing by PreTect HPV-Proofer for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among hrHPV DNA-positive women with normal cytology. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (7): 2390–6.
31. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por Cáncer en Colombia 2002-2006. *Legis*; 2010.
32. IARC. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cervical cancer [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 19].
33. Nowiska K, Ceiselska U, Podhorska-Okołów M, Dzigieł P. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of pre-cancerous lesions and cancer of the larynx: A review. *Adv Clin Exp Med* 2017 Jun 30; 26 (3): 539–47.
34. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. *Colomb Med* 2012; 43 (4): 298–304.
35. Angeleri AA, Díaz LB, Coliva G, Guerra F, Palaoro LA, Rocher AE. Calidad de la toma exo-endocervical en la prevención del cáncer de cuello uterino. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77 (6): 512–4.
36. Palaoro LA, Rocher AE. Respuesta inflamatoria genital en la detección de alteraciones por virus del papiloma humano. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 2013; 47 (3): 551–60.
37. Shi W, Liu H, Wu D, Tang Z, Shen Y, Guo L. E6/E7 proteins are potential markers for the screening and di-

- agnosis of cervical pre-cancerous lesions and cervical cancer in a Chinese population. *Oncol Lett* 2017 Sep 14; 14 (5): 6251–8.
38. Halfon P, Benmoura D, Agostini A, Khiri H, Martineau A, Penaranda G, et al. Relevance of HPV mRNA detection in a population of ASCUS plus women using the NucliSENS EasyQ® HPV assay. *J Clin Virol* 2010 Feb; 47 (2): 177–81.
39. Jeantet D, Schwarzmann F, Tromp J, Melchers WJG, van der Wurff AAM, Oosterlaken T, et al. NucliSENS® EasyQ® HPV v1 test – Testing for oncogenic activity of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2009 Jul; 45 (SUPPL. 1): S29–37.
40. Padalko E, Van Renterghem L, Bamelis M, De Mey A, Sturtewagen Y, Vastenavond H, et al. Prospective Evaluation of E6/E7 mRNA Detection by the NucliSENS Easy Q HPV Assay in a Stepwise Protocol. *J Med Virol* 2013; 85 (7): 1242–9.
41. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, et al. The APTIMA HPV assay versus the hybrid capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer* 2013; 132 (1): 101–8.
42. Castle PE, Reid J, Dockter J, Getman D. The reliability of high-risk human papillomavirus detection by Aptima HPV assay in women with ASC-US cytology. *J Clin Virol* 2015; 69: 52–5.
43. Stoler MH, Wright TC, Cuzick J, Dockter J, Reid JL, Getman D, et al. APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (2): 144e1–8.
44. Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Elit L, Lytwyn A, Smieja M, et al. Evaluation of a new APTIMA specimen collection and transportation kit for high-risk human papillomavirus E6/E7 messenger RNA in cervical and vaginal samples. *Sex Transm Dis* 2014; 41 (6): 365–8.
45. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as hybrid capture 2 assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (2): 557–64.
46. Heideman DAM, Hesselink AT, Van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al. The aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013; 51 (11): 3653–7.
47. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Kee Fung MF, Gzik D, et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Canada* 2012; 34 (5): 443–52.
48. Serrano ML, Correa M, Medina O, Melgarejo D, Bravo MM. Tipificación de Virus del Papiloma Humano mediante secuencia directa en mujeres con citología normal. *Rev Colomb Cancerol* 2003; 7 (4): 18–24.
49. Piñeros M, Murillo R. Incidencia De Cáncer En Colombia: Cancer Incidence Estimates in Colombia: Importance of Data Sources in the Obtention of Estimation Numbers. *Rev Colomb Cancerol* 2004; 8 (1): 5–14.
50. García DA, Arias YR, Aristizábal FA. Detección de mutaciones en los genes K-ras, H-ras y EGFR en muestras de plasma sanguíneo y cepillado cervical de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) III y cáncer de cuello uterino. *Colomb Med* 2009; 40 (1): 34–42.
51. Dong S, Pai S, Rha S, Hildesheim A, Kurman R, Schwartz P, et al. Detection and quantitation of human

- papillomavirus DNA in the plasma of patients with cervical carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (1): 3–6.
52. Wiesner C, Rincón L, Gamboa Ó, Piñeros M, González M, Ortiz N, et al. Barreras para la implementación de la prueba ADN-VPV como técnica de tamización primaria para cáncer de cuello uterino en un área demostrativa en Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2013; 17 (3): 93–102.
53. Wei YC, Chou YS, Chu TY. Detection and typing of minimal human papillomavirus DNA in plasma. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 96 (2): 112–6.
54. Sierra Torres CH, Acosta Aragón MP, Orejuela Aristizábal L. Papillomavirus y Factores asociados a Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado en Cauca, Colombia. *Rev Salud Pública* 2006; 8 (1): 47–58.
55. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991; 10 (4): 506–13.
56. Sierra-Torres CH, Au WW, Arrastia CD, Cajas-Salazar N, Robazetti SC, Payne DA, et al. Polymorphisms for chemical metabolizing genes and risk for cervical neoplasia. *Environ Mol Mutagen* 2003; 41 (1): 69–76.
57. Ruiz-hoyos BM, Loango-chamorro N, Landazuri P. Exactitud de la actividad de la telomerasa para el diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres con patología cervical en Armenia, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2012; 63 (3): 207–14.
58. Isaza-Ruget M, a, Perez G, Morales-Reyes OL, Deantonio-Suárez R, Alvarado-Heine C, Trujillo LM. Exactitud del test ADN-HPV para la detección la Enferm Cerv alto grado (NIC 2+) en mujeres con Anorm citológicas (ASC-US y LSIL), afiliadas a la seguridad social en Bogotá (Colombia). *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2009; 60 (3): 213–22.
59. Bravo MM, Medina O, Melgarejo D, Serrano ML. Infección por virus del papiloma humano en una muestra de mujeres jóvenes con citología normal. *Rev Colomb Cancerol* 2004; 8 (2): 5–10.
60. Cubie HA, Cuschieri K, Murray F, Moore C. Evaluation of the sensitivity and specificity of the Roche AMPLICOR® VPH test, the prototype line blot assay and the Digene Hybrid Capture 2 test for the detection of VPH in archived cervical samples with borderline cytology. *Specialist Virology Centre, Royal Infirmary of Edinburgh, UK.*
61. The ASCUS-LSIL Triage Study. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1383–92.
62. García DA, Schmitt M, Cid-Arregui Á, Castillo M, Briceño I, Aristizábal FA. Genotipificación del virus del papiloma humano (VPH) en muestras de cepillados cervicales de pacientes de diferentes hospitales de Bogotá y evaluación de la concordancia de dos métodos basados en PCR. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2010; 61 (4).
63. Gravitt P, Hakenewerth A, Stoerker J. A direct comparison of methods proposed for use in widespread screening of human papillomavirus infections. *Mol Cell Probes* 1991; 5 (1): 65–72.
64. Reina JC, Muñoz N, Sánchez GI. El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano. *Colomb Med* 2008; 39: 189–95.

GEMATEC
equipamiento para medicina



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

ventas@gematec.com.ar
www.gematec.com.ar
@Gematecarg



Catecolaminas vs. metanefrinas en el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma y paraganglioma

>>> El feocromocitoma es un tumor de las células cromafines. El 80-85% se localiza en la médula adrenal y el resto, en el tejido cromafín extraadrenal (paraganglioma) que producen una secreción aumentada y no regulada de catecolaminas. En la actualidad se plantea la discusión si la determinación de las formas no conjugadas o totales logran arribar al diagnóstico correcto teniendo en cuenta los problemas en su determinación la recolección de la orina y los interferentes que pueden existir según la dieta del paciente. La determinación de metanefrina parece resolver varios de estos inconvenientes.

>>> AUTORES

P. Brenzoni^a, D. Fabbro^a, S. Fares Taiea^a, S. García^a, G. Gotta^a, D. Lotero Polesela^a, V. Riccia^a, A. Kozak^{b,*}

Alumnos del IV Curso de Especialista en Bioquímica Endocrinológica. ^b Tutora y Directora del IV Curso de Especialista en Bioquímica Endocrinológica, SAEM

>>> CORRESPONDENCIA

Andrea Kozak

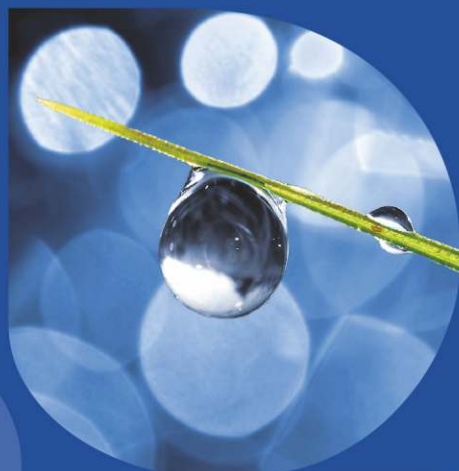
E-mail: andrea.kozak@hospitalitaliano.org.ar

>>> RESUMEN

Los tumores secretores de catecolaminas, feocromocitoma y paraganglioma son entidades poco frecuentes y potencialmente letales si no son diagnosticadas y tratadas a tiempo.

El laboratorio cumple un rol fundamental en el diagnóstico y seguimiento de estos tumores a través de la evidencia bioquímica de un exceso de

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento



PUBLISHER

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



WEB

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

CONNECT

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



MICROBIOLOGÍA

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



SISTEMA DE TRACKING DE MUESTRAS

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

CONECTOR

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



**LABORATORY
INFORMATION
SYSTEM®**

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

LITE

PRO

ENT



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by 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

catecolaminas. Sin embargo, muchas veces suele ser dificultoso arribar a un diagnóstico temprano, debido a la baja incidencia de estos tumores y a la dificultad de hallar laboratorios con equipamiento especializado.

El marcador bioquímico y las técnicas utilizadas para su medición han ido cambiando con el correr de los años. Tradicionalmente, la medición de catecolaminas en orina era la prueba bioquímica utilizada. Posteriores hallazgos de metabolitos aumentados en la orina de paciente llevaron al uso de ensayos colorimétricos para la detección de ácido vainillín mandélico y metanefrinas como marcadores diagnósticos adicionales de tumor. Las pruebas actuales para el diagnóstico bioquímico muestran una excelente precisión diagnóstica. La medición de metanefrinas libres de plasma utilizando cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica o de espectrometría de masas en tándem proporciona la máxima precisión para el diagnóstico de estos tumores.

Palabras clave: Feocromocitoma Catecolaminas Metanefrinas Diagnóstico bioquímico
Introducción

Los tumores secretores de catecolaminas (CA) que surgen de las células cromafines de la médula adrenal y los ganglios parasimpáticos se denominan feocromocitoma (PL) y paraganglioma (PGL), respectivamente¹. El 80-85% de estos tumores se localizan en la médula adrenal y el resto en el tejido cromafín extra adrenal (2). Son entidades poco frecuentes, presentando una incidencia global de 0,8-2/100.000 individuos por año (3). La edad del paciente al momento del diagnóstico se asocia al fenotipo del tumor y la existencia de mutaciones patológicas subyacentes⁴.

Estos tumores se asocian con síndromes genéticos como: la Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) siendo el NEM tipo 2, producido por mutaciones en el protooncogen RET, el más frecuente; el síndrome Von Hippel-Lindau (VHL) que involucra el gen VHL; la neurofibromatosis 1 (NF1)

debido a mutaciones en el gen NF1; síndromes de paraganglioma asociados a mutaciones en las cuatro subunidades del gen de la Succinato Deshidrogenasa (SDH): Tipo 1 por mutación del gen SDHD, Tipo 2 por mutación del gen SDHAF2, Tipo 3 por mutación SDHC, Tipo 4 por mutación SDHB, y mutaciones en otros genes como MAX y TMEM127 involucrados en la señalización de factores de crecimiento (5).

PLs se caracterizan por exhibir síntomas adrenérgicos clásicos debido a la secreción esporádica de catecolaminas en exceso, como cefalea, palpitaciones, ansiedad y diaforesis (6). La hipertensión puede ser persistente, asociada a los tumores secretores de noradrenalina, o paroxística, asociada a tumores secretores de ambas catecolaminas (5), y si no se trata, es responsable de las complicaciones neurológicas, psiquiátricas, oculares y cardíacas (3). Sin embargo, con frecuencia suele observarse una masa suprarrenal clínicamente silente hallada durante estudios de imágenes, que se denomina incidentaloma.

El 10-15% de los mismos son asintomáticos y el 50% son normotensos (5). Es importante realizar el diagnóstico de forma temprana, ya que esto permite la curación tras la remoción quirúrgica del tumor (7,8). En este sentido, el rol del laboratorio es fundamental a través de la medición de marcadores bioquímicos de alta sensibilidad y especificidad, que confirman el exceso de CA.

Metabolismo de catecolaminas

Las CA (adrenalina, noradrenalina y dopamina) son neurotransmisores del sistema nervioso simpático que cumplen un rol clave en la regulación de procesos fisiológicos; asimismo, la adrenalina puede actuar como una hormona ejerciendo su acción en tejidos periféricos. Por otro lado, las alteraciones en el metabolismo de las CA pueden desarrollar trastornos neurológicos, psiquiátricos, endocrinológicos y cardiovasculares (9). Entre los trastornos mencionados se destacan el riesgo de ACV, encefalopatía, ansiedad, miedo a la

muerte, HTA, palpitaciones, taquicardia, arritmias y/o IAM. El conocimiento del metabolismo de las CA es primordial para el estudio del sistema fisiológico y la comprensión de las alteraciones que ocurren en la enfermedad.

El paso limitante en su síntesis es la conversión de L-tirosina en L-DOPA llevado a cabo por la tirosinhidroxilasa. Dicha enzima se encuentra presente en neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas del sistema nervioso central (SNC), nervios simpáticos y células cromafines adrenales y extra adrenales (8).

La adrenalina (A) se sintetiza a partir de la noradrenalina (NA) por acción de la feniletanolamina n-metiltransferasa (PNMT). Existen dos tipos de células cromafines: las adrenérgicas que contienen PNMT y, por lo tanto, sintetizan y almacenan A, y las noradrenérgicas que no contienen PNMT y, como

consecuencia, sintetizan y almacenan NA. Las células cromafines de la médula adrenal son mayormente de tipo adrenérgico; como consecuencia, el 90% de la A circulante es de origen adrenal. Por otro lado, NA es el producto final de las neuronas del simpático y algunas del SNC. Alrededor del 93% de NA circulante proviene de sinapsis simpáticas (8).

Una vez sintetizadas, las CA son almacenadas sin cambios bioquímicos dentro de los gránulos cromafínicos de la médula adrenal y en las neuronas post-ganglionares, en vesículas de almacenamiento unidas a la membrana, complejadas con proteínas no difusibles (cromograninas)(10). La integridad de los gránulos las protege de la inactivación enzimática.

Es importante señalar que la mayor parte de las CA se metaboliza en las células donde se sintetizan y que este proceso es prácticamente independiente de la liberación exocítica(8).



Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

Enfermedades Infecciosas

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

Autoinmunidad

AINA-B	Gladiin-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
Camp-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
Gladiin-A	

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

Fijación del Complemento

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

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



Las principales vías de degradación involucran dos enzimas, la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), produciendo una serie de metabolitos. La desaminación por la MAO representa la vía más importante que dará lugar a la formación de dihidroxifenilglicol (DHPG). El segundo camino más importante incluye a la COMT, que lleva a la formación de metanefrina (MN) y normetanefrina (NMT). Dichas enzimas se encuentran intracelularmente, por lo que se necesita la captación de las CA liberadas para que se metabolicen. Existe captación tanto a nivel neuronal como extraneuronal y las enzimas encargadas del metabolismo presentan distinta distribución, por lo tanto, el metabolito que se forme va a depender de la vía que haya sido involucrada(8).

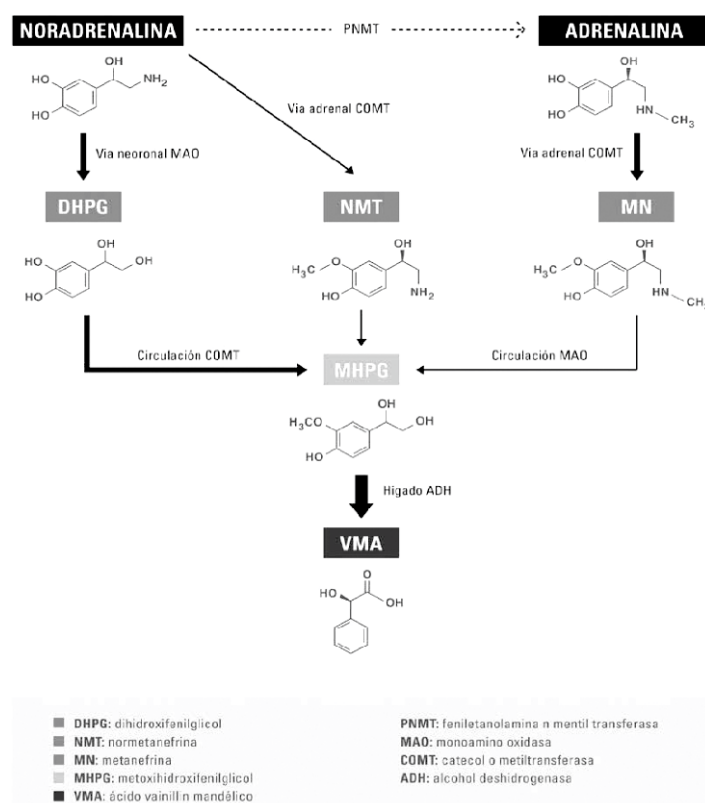
El catabolismo de catecolaminas liberadas por las neuronas es principalmente por la vía neuronal: la mayoría de la NA sintetizada y liberada por las neuronas es recapturada (92%) y metabolizada allí mismo. La MAO es la única enzima presente en las neuronas, por lo tanto, las CA recapturadas a nivel neuronal van a ser convertidas en DHPG. En las células cromafines de la médula adrenal se encuentra tanto la MAO como la COMT, con un neto predominio intracitoplasmático de COMT que degrada la A, principalmente la que difunde del gránulo al citoplasma transformándola en MN.

La contribución del metabolismo adrenal a las concentraciones circulantes de DHPG es mínima en comparación a lo aportado por el metabolismo neuronal. Por el contrario, el 90% de la MN circulante y 40% de NMT circulante son producidos en la médula adrenal. El metabolismo de las CA en las células tumorales del PC es igual al que se produce en las células cromafines de la médula adrenal(8).

El producto final del metabolismo de las CA es el ácido vainillín mandélico (VMA) producido casi exclusivamente en el hígado a partir de la A, NA, NME, ME, DHPG extraídos de la circulación. Menos del 20% del VMA deriva del metabolismo hepático de las CA y MN circulantes y más del 80% proviene de los metabolitos desaminados de las CA (DHPG)(8) (fig. 1).

Las CA son extensamente conjugadas antes de alcanzar la circulación, los niveles de catecolaminas libres (no conjugadas) en plasma y orina son independientes de las influencias dietarias(11) y reflejan con mayor seguridad la producción endógena. En el plasma, casi el 99% de la DA y alrededor del 60-70% de la NA y A circulantes existen como conjugados con sulfato y son excretadas junto con sus derivados O-metilados en orina como conjugados glucurónido y sulfato.

>> Figura 1 - Metabolismo de las catecolaminas: en el gráfico se observan las principales moléculas y enzimas involucradas en el metabolismo de las catecolaminas por la vía neuronal y la vía adrenal. El grosor de las líneas denota la importancia de la reacción enzimática.



Consideraciones analíticas

Tradicionalmente, la medición de catecolaminas en orina era la prueba bioquímica utilizada para el diagnóstico de PC y PGL. Las técnicas que se utilizaban en ese entonces eran bioensayos y ensayos



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

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

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

Na+

K+

Cl-

Ca++

Li+



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

Comuníquese
con nosotros:
+ 54 11 4709 7707

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

fluorimétricos (12).

Posteriores hallazgos de metabolitos aumentados en la orina de paciente con PC llevaron al uso de ensayos espectrofotométricos para la detección de VMA, y de metanefrinas como marcadores diagnósticos adicionales de tumor.

La mayor concentración en orina de éstos, en comparación con las CA en suero, significaba una ventaja (12). Dos circunstancias provocaron un cambio en la prueba bioquímica elegida para hacer el diagnóstico de PC-PGL: por un lado, el avance en las tecnologías de los ensayos que permitieron determinar concentraciones plasmáticas más bajas de metanefrinas (13) y, por el otro, avances en el entendimiento del metabolismo de las catecolaminas (12).

La aparición de técnicas más sensibles como ensayos radioenzimáticos y la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) permitieron detectar CA en plasma y orina, utilizándose para la detección bioquímica de PC, a pesar de que ya en ese momento se sabía que el metabolismo de las CA se llevaba a cabo en las mismas células donde eran sintetizadas y de forma independiente a la secreción de las mismas a circulación.

En 1980 surgieron los métodos radiológicos en el diagnóstico por imagen, y con ellos la detección de incidentalomas.

Por otro lado, el reconocimiento de síndromes hereditarios como causa de algunos PC y los avances en genética molecular trajeron como consecuencia que la búsqueda bioquímica de PC-PGL no sólo debía hacerse en pacientes con sospecha clínica, sino también en aquellos asintomáticos portadores de mutaciones relacionadas. Se llegó a la conclusión que podía haber tumores silentes, no secretantes, y por lo tanto, la determinación de CA como marcador bioquímico perdía sensibilidad. En cambio, las metanefrinas, que se sintetizan en forma continua e independiente de la liberación de CA, resultan

marcadores de mayor sensibilidad para el diagnóstico de PC-PGL.

En Argentina se utiliza HPLC con detección electroquímica (HPLC-ED) para la cuantificación de A, NA, DA, NM, NMN y AVM, y el método espectrofotométrico para AVM urinarios. Por el momento no están disponibles en nuestro país las medidas de MN y NMN plasmáticas.

Se ha demostrado que HPLC-ED provee una técnica específica y sensible capaz de ser automatizada y es la más comúnmente utilizada. El paso inicial de purificación, previo a la separación cromatográfica es de importancia crítica, involucrando generalmente una extracción en fase sólida. El pretratamiento de las muestras es a menudo más simple con HPLC y detección electroquímica que con detección por fluorescencia (actualmente en desuso), ya que esta última generalmente requiere la formación de derivados fluorescentes estables, suele estar más interferida por drogas que posean propiedades fluorescentes.

Con respecto de NMN y MN urinarias, hay que considerar que son excretadas en la orina tanto de forma libre como conjugadas con sulfato y glucurónido, representando la fracción libre menos del 3% del total. El uso de HPLC permite la detección de ambos analitos en orina (libres y conjugadas, por aplicación de hidrólisis preliminar), reportándose de todas maneras una performance diagnóstica superior utilizando su medida en plasma (14).

Existe una numerosa cantidad de trabajos en la literatura que reportan determinaciones de CA basadas en diferentes tipos de ensayos, pero HPLC con detección amperométrica o coulométrica (HPLC-EC) es el procedimiento analítico dominante debido a su versatilidad (adaptables a la determinación urinaria y a la medición de otros metabolitos), simplificación de los tratamientos preliminares y menor cantidad de interferencias.

Contrariamente, si bien se han desarrollado

varios procedimientos basados en inmunoensayos, los problemas asociados con la especificidad de los anticuerpos para estos haptenos de bajo peso molecular han restringido su aceptación, debiendo generarse sistemas analíticos dirigidos contra los derivados N-acetilados, dada la baja inmunogenicidad de las CA y las metanefrinas para generar anticuerpos (15).

Estudios más recientes han mostrado los beneficios de la determinación de MN y NMN plasmáticas para la investigación de tumores de células cromafines, debido a su alto valor predictivo negativo (16-18).

La discusión no radica tanto en la elección del método, sino al hecho de si la determinación de las formas no conjugadas o totales representa el procedimiento bioquímico óptimo para el

diagnóstico de PC. En este sentido, la especificidad diagnóstica de las metanefrinas totales puede verse limitada por una disminución de la función renal, aunque el incremento de la vida media de las formas conjugadas minimizaría las amplias variaciones de las concentraciones plasmáticas que podrían surgir de la liberación intermitente desde un tumor.

Existe consenso en que la determinación de metanefrinas plasmáticas presenta mayor sensibilidad diagnóstica en comparación con las CA plasmáticas para el diagnóstico de PC. Esto se debe a la generación permanente de metanefrinas en las células tumorales, mientras que la secreción de CA es esporádica y se ve afectada por diferentes variables.

Por lo tanto, las metanefrinas plasmáticas constituyen un marcador más confiable para detectar la presencia de estos tumores (17,19).



AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

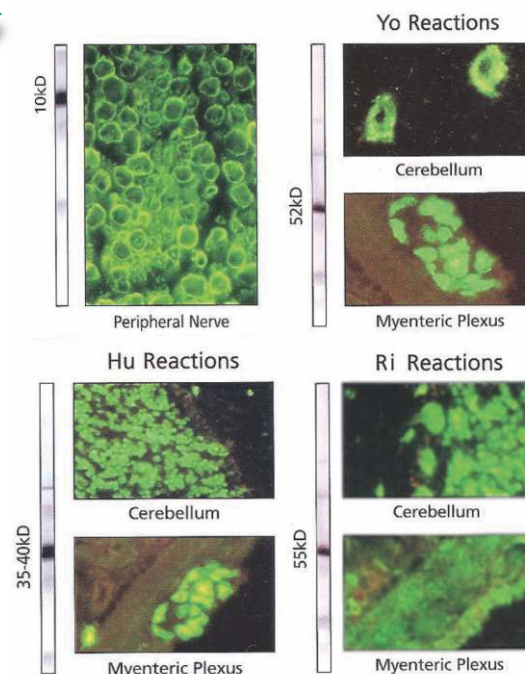
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización



Con respecto a que, si el mejor test es la medición de metanefrinas en plasma u orina de 24 horas, existen discrepancias entre diversos estudios; estableciendo en alguna mayor sensibilidad en plasma, pero con una menor especificidad en relación a la determinación en orina. En un estudio del NIH, establecieron una sensibilidad y especificidad del 97% y 85% para la medición de metanefrinas plasmáticas, frente a orina del 90% y 98%, respectivamente (5).

La desventaja principal de la muestra de orina de 24 hs radica en la fase preanalítica. Por otro lado, la desventaja de la medición en muestras plasmáticas es que, dada su sensibilidad, requiere el establecimiento de un valor de referencia adecuado, ya que existe un solapamiento de algunos tipos de PC-PGL y el límite superior normal, generando falsos positivos por sobreactividad simpático-adrenal en otras patologías, e inadecuada preparación del paciente.

Estudios recientes proponen a la saliva como alternativa para la determinación de metanefrinas en pacientes con sospecha de PC, mediante HPLC asociado a espectrometría de masa en tándem. Si bien esta matriz presenta ventajas metodológicas en la fase preanalítica, es controvertida su correlación respecto a la determinación en plasma u orina.

Otro marcador bioquímico que puede utilizarse para el diagnóstico de estos tumores es la Cromogranina A (CgA), molécula que se almacena en grandes gránulos densos de las células neuroendocrinas (20). Se trata de un marcador inespecífico de tumores neuroendocrinos, con una sensibilidad reportada de entre 90-95% (3,20).

Estudios revelan que este marcador se encuentra elevado en aquellos pacientes con PGL relacionados a mutaciones en el gen SDHx8.

Condiciones pre-analíticas

Con excepción de los neonatos y niños pequeños, la determinación de catecolaminas libres y de metanefrinas totales generalmente se realiza

sobre muestras de orina de 24 hs.

Sin embargo, los problemas de recolección completa han llevado a propuestas alternativas como la corrección por creatinina para muestras aisladas, que han ido autolimitándose por la amplia variabilidad biológica de la creatinina y reservándose únicamente para tumores que secretan catecolaminas de forma exacerbada. Algunos autores proponen la recolección de orina nocturna para determinación de noradrenalina, aprovechando su esperada normal declinación en individuos sanos durante la noche, en ausencia de estímulos ambientales y emocionales, simplificando el protocolo y evitando los efectos del estrés y el ejercicio (21).

Considerando, sin embargo, los episodios esporádicos de secreción de algunos tumores secretores, se requiere más de una recolección, o bien de la orina de 24 hs. Es necesario acidificar la orina para la determinación de catecolaminas y metanefrinas, reduciendo el pH a menos de 3,5 para estabilizar las muestras mediante el agregado de ácido (HCl 6N) desde el inicio de la recolección, pudiendo guardarse la orina durante 2 semanas a -20°C o por períodos más prolongados a -70°C. Por otra parte, cuando se recolectan muestras de plasma para la medición de catecolaminas, existen diversas variables a tener en cuenta: la hora del día (patrón diurno de secreción), el sitio de muestreo (mayores concentraciones en sangre arterial), estrés ambiental, postura corporal y actividad física (niveles aumentados en individuos ambulantes), tabaquismo, ingesta de cafeína, necesidad de reposo previo antes de la extracción y refrigeración de las muestras (22).

Las interferencias con algunos componentes de la dieta (por ejemplo vainilla, cafeína) y ciertas drogas como las antihipertensivas (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, β -bloqueantes, antagonistas cálcicos y algunos diuréticos) o incluso medicamentos de uso habitual (amoxicilina, paracetamol), pueden influir sobre los resultados por coelusión con picos de interés, o por alteración de la

recuperación durante la preparación de las muestras en los procedimientos basados en HPLC, siendo ideal discontinuarlos durante 3-7 días antes de la recolección de la orina o toma de las muestras de plasma, cuando sea posible. La determinación de las mismas con exactitud en el laboratorio dependerá del uso de estándares de pureza conocida, de ensayos de recuperación y de la participación en programas de control de calidad externo, ya que no existe un patrón de referencia internacional.

>>> CONCLUSIÓN

Las metanefrinas resultan el mejor marcador bioquímico para el diagnóstico de PC y PGL, ya que:

- son producidas por la COMT en células de médula adrenal o tumorales derivadas de ellas; la ausencia de esta enzima en terminaciones simpáticas implica que son marcadores relativamente específicos

- son producidas en forma continua por el tumor, independientemente de la secreción de CA, y tienen mejor correlación con el tamaño del tumor.

La guía de práctica clínica publicada en 2014 por la Endocrine Society recomienda con alta calidad de evidencia que la medición de metanefrinas libres en plasma o metanefrinas fraccionadas en orina se incluyan como pruebas iniciales para el diagnóstico de PC-PGL23.

Con respecto a las técnicas de medición, es importante mencionar que hasta el momento no existen procedimientos de referencia para el análisis de las CA y sus metabolitos. Si bien HPLC ofrece una aproximación versátil y práctica para los análisis de rutina, también tiene sus limitaciones y, por lo tanto, se requiere de una interpretación crítica de los resultados para poder evaluar debidamente las potenciales fuentes de inexactitud. Asimismo, es

— IMPORTA Y DISTRIBUYE —



Bernardo Lew



MAGLUMI 600

Sistemas de Inmunoensayo de Quimioluminiscencia.
PRECIO DE EQUIPOS Y REACTIVOS MÁS BAJO DEL MERCADO ARGENTINO!.

R.C.E.

Rápidos, Confiables y Económicos

KIT completo para realizar las pruebas.



MAGLUMI 2000 PLUS

PARA ALTO VOLUMEN.



MAGLUMI 1000

- 180 Test/Hora.
 - 4 reactivos on board de carga continua.
 - Ideal para Emergencias. Modo STAT.
 - Ideal y único para pequeños Laboratorios.
 - Carga continua de reactivos, muestras y cubetas.
- ¡NUNCA PARA!.**
- Los KITS vienen por 50 test o por 100 test.

- Hasta 144 tubos primarios on board.
- 15 reactivos on board.
- Carga continua y modo de emergencia.
- Controles y Calibradores incluidos en cada KIT.
- Precio por determinación de consumibles más económico en Quimioluminiscencia.
- Mayor tiempo de **Stand Alone** en su segmento.

ÚLTIMAS NOVEDADES EN:



www.bernardolew.com.ar



importante que cada laboratorio determine sus propios valores de referencia para la metodología utilizada, sin poder utilizar los valores de referencia de la literatura o de otros laboratorios.

Las recomendaciones de expertos indican que se debe considerar asesoramiento genético para todos los pacientes con PPGLs, basándose en que al menos un tercio de estos pacientes presentan mutaciones en la línea germinal; que la presencia de la mutación SDHB lleva a metástasis en más del 40% de los casos y que la determinación de un síndrome hereditario en el caso índice lleva a un diagnóstico y tratamiento anticipado del PPGLs en los parientes^{23,24}.

Con respecto al seguimiento de la enfermedad, se recomienda estimar de forma personalizada el riesgo que presenta el paciente de presentar metástasis o recidivas, teniendo en cuenta la edad del mismo, los resultados de los tests genéticos, sitio y tamaño del tumor. En los pacientes de alto riesgo (pacientes jóvenes, con mutaciones detectadas, grandes tumores y/o con paraganglioma), el seguimiento será de por vida²⁴. Por último, en reconocimiento de las distintas presentaciones genotipo-fenotipo de PPGLs hereditarios, se recomienda un enfoque personalizado para el manejo del paciente (pruebas bioquímicas, imágenes, cirugía y seguimiento)⁽²²⁾ ■

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Young W F. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma>.
2. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr* 2008; 55(5):202-16.
3. Borrajo Guadarrama E, Gutiérrez Macías A, López-Canti Morales LF. Hipertensión arterial de origen endocrino. En: Guías diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Soc Española Endocrinol Ped. 2002; Cap 30.
4. Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JWM, et al. Age at Diagnosis of Pheochromocytoma Differs According to Catecholamine Phenotype and Tumor Location. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2):375-84.
5. Roderick Clifton-Bligh. Diagnosis of silent pheochromocytoma and paraganglioma. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013; 8(1):47-57.
6. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, et al. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas*. 2014; 77(3):229-38.
7. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JMC. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12):4602-8.
8. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K. Understanding Catecholamine Metabolism as a Guide to the Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001; 2(3):297-311.
9. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol Rev* 2004; 56:331-349.
10. Peaston R, Weinkove C. Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:17-38.
11. Moleman P. Effect of diet on urinary excretion of unconjugated catecholamines and some of their metabolites in healthy control subjects. *Clin Chem Acta*. 1990; 189:19-24.
12. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem*. 2014; 60(12):1486-99.
13. Lenders JW, Eisenhofer G, Armando I, et al. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin Chem*. 1993; 39(1):97-103.
14. Lenders JWM, Keiser HR, Goldstein DS, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 1995; 123:101-9.
15. Wassell J, Reed P, Kane J, Weinkove C. Freedom from drug interference in new immunoassays for urinary catecholamines and metanephrines. *Clin Chem*. 1999; 45:2216-23.
16. Raber W, Rappesberg R, Bischof M, et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2957-63.
17. Eisenhofer G, Lenders JWM, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*. 1999; 340:1872-9.
18. Roden M, Rappesberg W, Raber W, et al. Quantification of unconjugated metanephrines in human plasma without interference by acetaminophen. *Clin Chem*. 2001; 47:1061-7.
19. Lenders JWM, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. Which test is best? *JAMA*. 2002; 287(11):1427-1434.
20. Giovannella I, Squin N, Ghelfo A, Ceriani I. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I-MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 50(12):344-7.
21. Peaston RT, Lennard TWJ, Lai LC. Overnight excretion of urinary catecholamines and metabolites in the detection of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:1378-84.
22. Goldstein DS. Sample handling and preparation for liquid chromatography and electrochemical assays for plasma catecholamines. En: Krstulovic AM, ed. *Quantitative Analysis of Catecholamines and Related Compounds*. Chichester: Ellis Horwood. 1985:126-36.
23. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(6):1915-42.
24. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(5):1-10.



Coagulómetro QLab ElectroMeter Plus



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

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

Portátil y fácil de usar, la plataforma qLabs ofrece:

Tiras descartables de bajo costo

Equipo de mano ligero y compacto

Alta precisión con calidad de laboratorio: 5% CV

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

Sangre por punción dactilar: menos de 10 µl

Prueba rápida: 2-7 minutos

Comunicaciones inalámbricas para facilitar la carga de datos



Identificación de micobacterias en medio sólido mediante microscopía de fase invertida y tinción Ziehl-Neelsen

>>> La tuberculosis es una enfermedad con una alta prevalencia, morbilidad y mortalidad, además de su facilidad de propagación. En el siguiente trabajo se estudia la importancia de una correcta identificación del agente etiológico, por medio de la microscopía de fase invertida, el medio sólido 7H11 y las coloraciones de Ziehl-Neelsen. Plantea la necesidad de continuar en esta línea de investigación para llegar a la identificación de biomoléculas involucradas tanto en la agregación celular como en la virulencia de cada micobacteria.

>>> AUTORES

Jesús Rojas Jaimes^{1, 2, a}, Jorge Giraldo-Chavez ^{3,b},
Yudit Huyhua-Flores^{3,c}, Tatiana Caceres-Nakiche ^{3,b}

¹Universidad Científica del Sur, Escuela de Medicina Humana. Lima, Perú

²Universidad Continental, Facultad de Ciencias Básicas. Lima, Perú

³Universidad Peruana Cayetano Heredia, Instituto de Enfermedades Tropicales Alexander von Humboldt. Lima, Perú

⁴Magister en Biología Molecular; b biólogo; c técnico de laboratorio Recibido: 13/02/2018 Aprobado: 16/05/2018 En línea: 05/06/2018

>>> CORRESPONDENCIA

Jesús Rojas Jaimes

Dirección: Panamericana Sur 19, Villa EL Salvador 15067.
Lima, Perú
Teléfono: (511) 993638840
E-mail: jesus.rojas.jaimes@gmail.com

>>> RESUMEN

Con el objetivo de identificar diferencias morfológicas en colonias de diferentes especies de micobacterias mediante microscopía de fase invertida, se sembraron en medio sólido 7H11, nueve especies de micobacterias patógenas de alta prevalencia y se observaron hasta por 21 días. Adicionalmente se realizaron coloraciones Ziehl-Neelsen (ZN) para cada una de ellas.

No se identificó variaciones morfológicas entre las especies cultivadas, sin embargo, se observó que todas fueron capaces de formar cordones en su

etapa temprana de crecimiento, siendo corroborado por coloración ZN en *Mycobacterium tuberculosis*. Asimismo, se determinó ciertas características microbiológicas como tiempo mínimo y la temperatura de crecimiento, y características bacilares basadas en la tinción ZN para cada especie estudiada. Estos hallazgos son importantes para la identificación del agente etiológico y podrían servir de base para estudios posteriores sobre la identificación de las biomoléculas involucradas en la agregación celular de cada micobacteria.

Palabras claves: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Micobacterias; Medios de cultivo (fuente: DeCS BIREME).

>>> INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enferme-

Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



Enzimoinmunoensayo **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

dades ampliamente distribuidas y más devastadoras en todo el mundo debido a su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad, además de su facilidad de propagación(1).

Métodos moleculares disponibles en el mercado para la identificación del agente etiológico de la TB representan una herramienta útil y prometedora, pero son caros y no cubren la variedad de micobacterias que pueden ser identificadas con buena fiabilidad en los laboratorios clínicos (2).

La tipificación del agente etiológico es importante debido a que las infecciones producidas por diferentes especies de micobacterias pueden requerir un tratamiento diferente (3). Algunas de las técnicas de identificación son demasiado

sólido 7H11.

Preparación de medio sólido 7h11 y siembra

El medio 7H11 fue preparado según indicaciones del proveedor, se adicionó 100 ml de una mezcla de ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa (OADC), mezclando por cinco minutos (16). Se añadió 25 ml de ácido paranitrobenzoico (PNB) y se repitió la mezcla por cinco minutos. Se dispensó cuatro ml aproximadamente hasta llenar la placa de 90 x 15 mm y finalmente se dejó gelificar sin exposición a la luz, empaquetando las placas en papel Kraft hasta su uso. Se realizó el control de esterilidad a 37 °C por 24 horas y luego se guardó en refrigeración entre cuatro a ocho °C. Las placas fueron utilizadas hasta un máximo de 30 días pospreparación.

El estudio

Diseño y población

Se realizó una investigación descriptiva microbiológica basado en la diferenciación colonial y celular de diferentes especies de micobacterias patógenas. Las especies de micobacterias fueron obtenidas del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y del College of American Pathologists (CAP). Se utilizaron las siguientes especies: *Mycobacterium gordonae* (CAP), *mycobacterium avium* (secuenciamiento), *Mycobacterium marinum* (UPCH), *Mycobacterium smegmatis* (UPCH), *Mycobacterium fortuitum* (CAP), *Mycobacterium chelonae* (CAP), *Mycobacterium terreus* (UPCH), *mycobacterium neonarum* (CAP) y *M. tuberculosis* (Cepa H37Rv ATCC).

Las especies utilizadas estuvieron preservadas en medio Indicador de Crecimiento de Micobacteria en Tubo (MIGT). Se extrajo una alícuota del medio MIGT para cada especie y se ajustó en un tubo estéril a escala 5 de McFarland. Posteriormente se realizó una dilución 1/10 para ser sembradas en placas en medio

Se extrajo 200 µl de la dilución 1/10, con una pipeta de un ml y se colocó en cinco puntos equidistantes en la placa de 7H11, se homogenizó manualmente moviendo la placa en círculos concéntricos para que la siembra se extienda. Cada especie de micobacteria fue sembrada en tres placas para disponer de dos repeticiones por especie.

Lectura e interpretación

Las placas sembradas de medio 7H11 se expusieron entre 32 °C y 37 °C, dependiendo de la especie de micobacteria utilizada. Fueron colocadas en una incubadora sin CO₂ en un laboratorio nivel III de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. La lectura se realizó cada día excepto los sábados y domingos por un máximo de 21 días, usando un microscopio de fase invertida con aumento total de 100X. Al identificar el crecimiento microscópico se procedió a la toma fotográfica en cada muestra identificada y se realizó el seguimiento microscópico diario hasta que las colonias presenten una forma ovoide. Se evaluó la forma típica de cada colonia y la formación de cordones en cada especie de micobacteria estudiada.

Nuestro UNIVERSO

TDR-X60
mindray



evidence
INVESTIGATOR
RANDEX



VirClia
vircell
MICROBIOLOGISTS



Alegria
ORGENTEC



ba bioars

Idylla
BIOCARTIS



Theia-i
Magnis



SARA
DIA. PRO



Omlipo
GOL SITE



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



Tinción Ziehl Neelsen (ZN)

Del tubo 5 de Mc Farland se colocó una alícuota de 50 µl, se extendió en una lámina portaobjeto limpia. Luego de su secado, se agregó gotas de fucsina fenicada hasta cubrir las muestras, se realizó el calentamiento de la muestra por cinco minutos y se decoloró con alcohol ácido, se adicionó el colorante de contraste azul de metileno por un minuto, luego se lavó y seco para ser leída con un aumento de 1000X. Para cada especie de micobacteria el procedimiento de tinción se realizó por triplicado. Se evaluó la presencia de bacterias alcohol ácido resistente, así como la formación de cordones (agregación multicelular con disposición de cordones) y formación de cadenas (agregación unicelular en continuidad).

MENSAJES CLAVE

- Motivación para realizar el estudio.** La identificación de las especies de micobacterias es costosa, compleja por el nivel de laboratorios requeridos y tarda tiempo.
- Principales hallazgos.** Las micobacterias en el estudio formaron cordones en medio sólidos. La coloración Ziehl Neelsen (ZN) mostro diferentes patrones de agregación celular desde los unicelulares, cadenas y cordones en diferentes micobacterias.
- Implicancias.** Se debe de tener en cuenta el cuidado en la caracterización de las micobacterias basada solo en la formación de cordones, debiendo complementarse con la coloración ZN. El medio solido 7H11 es de mucha utilidad en la detección temprana del bacilo mediante microscopía.

>>> RESULTADOS

La primera identificación microscópica de las colonias de micobacterias se realizó entre el primer y decimocuarto día (Tabla 1). Todas las micobacterias cultivadas en el medio sólido 7H11 presentaron el mismo patrón de crecimiento colonial con presencia de cordones claramente visibles, no se encontró diferencias morfológicas entre las diferentes especies de micobacterias estudiadas (Figuras 1 y 2).

Respecto a la identificación celular de las micobacterias por ZN, se encontraron patrones unicelulares, cadenas y cordones (Figuras 3, 4 y 5).

Todas las especies fueron cultivadas y teñidas por ZN con dos repeticiones, mostrando el mismo patrón microbiológico para cada especie.

>> Tabla 1. Características microbiológicas de las micobacterias en medio 7H11 a nivel microscópico

Especie de micobacteria	Tiempo mínimo para la detección microscópica (días)	Temperatura de crecimiento (Grados Celsius - °C)	Características macroscópicas de la colonia	Características de lectura Ziehl-Neelsen
<i>M. fortuitum</i>	3	37	Marfil, bordes irregulares y lisa	Formación de cadenas cortas
<i>M. chelonae</i>	3	32	Blanca, bordes irregulares y lisa	Bacilos unicelulares y/o cadenas cortas
<i>M. smegmatis</i>	9	32	Crema, bordes irregulares y lisa	Formación de cadenas cortas
<i>M. marinum</i>	1	32	No detectado hasta los 21 días	Bacilos unicelulares cortos
<i>M. goodnae</i>	1	37	No detectado hasta los 21 días.	Formación de cadenas largas
<i>M. terrae</i>	1	37	No detectado hasta los 21 días.	Bacilos unicelulares pequeños y cortos
<i>M. neoaurum</i>	1	37	Amarilla, bordes regulares y lisa	Bacilos unicelulares cortos y gruesos
<i>M. avium</i>	3	37	Marfil, bordes irregulares y lisa	Diplobacilos
<i>M. tuberculosis</i>	14	37	Blanca, bordes irregulares y lisa	Formación de cordones

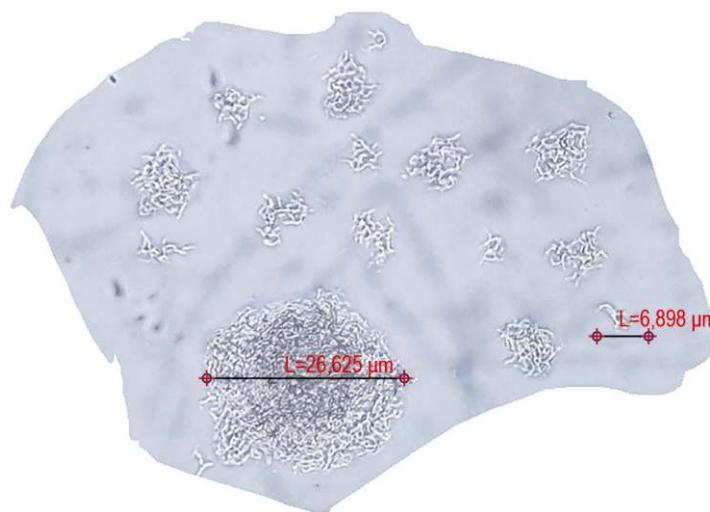
>> Figura 1. Microfotografía a los 14 días de crecimiento de *M. tuberculosis*, 100X. La misma formación colonial se observó en todas especies de micobacterias estudiadas, así como en sus repeticiones de los cultivos correspondientes.



>>> DISCUSIÓN

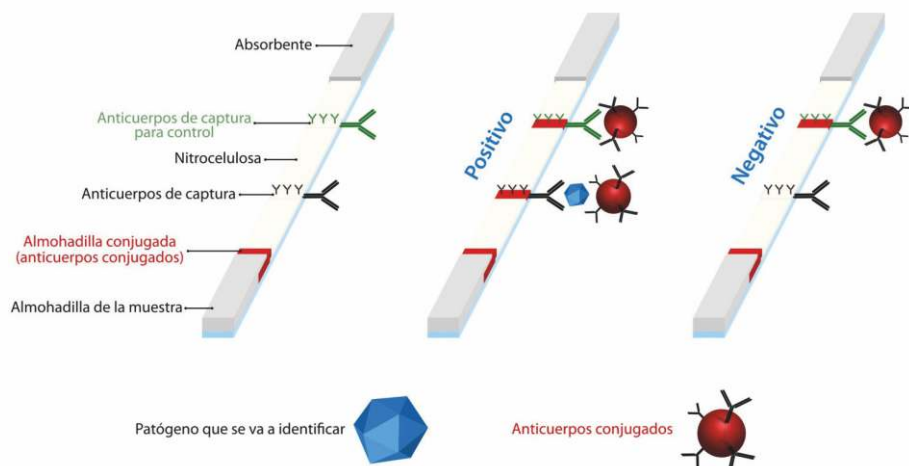
Se ha realizado una investigación bacteriológica en diferentes especies de micobacterias patógenas encontradas frecuentemente en el aislamiento de muestras clínicas (17,18). En las nueve especies de micobacterias estudiadas no hallamos diferencias significativas respecto a la morfología de las colonias en medio sólido 7H11 por microscopía de fase invertida, a pesar de que estudios previos hacen presumir la diferenciación colonial microscópica de diferentes especies, fundamentada en las moléculas lipídicas, proteicas y azúcares (9,11-13).

>> Figura 2. Microfotografía a los 14 días de crecimiento, se observan cordones de *M. tuberculosis*, 100X. Los cordones se pudieron observar en todas las micobacterias en estudio (flecharoja)



Sin embargo, pudimos encontrar diferencias respecto al tiempo mínimo para la detección microscópica, este varió entre un día y 14 días siendo un resultado importante para la determinación temprana de una micobacteria. Un hallazgo de suma importancia fue la formación de cordones, a nivel

DetECCIÓN de Bacterias, Virus y Parásitos Inmunocromatografía en 10-15 minutos



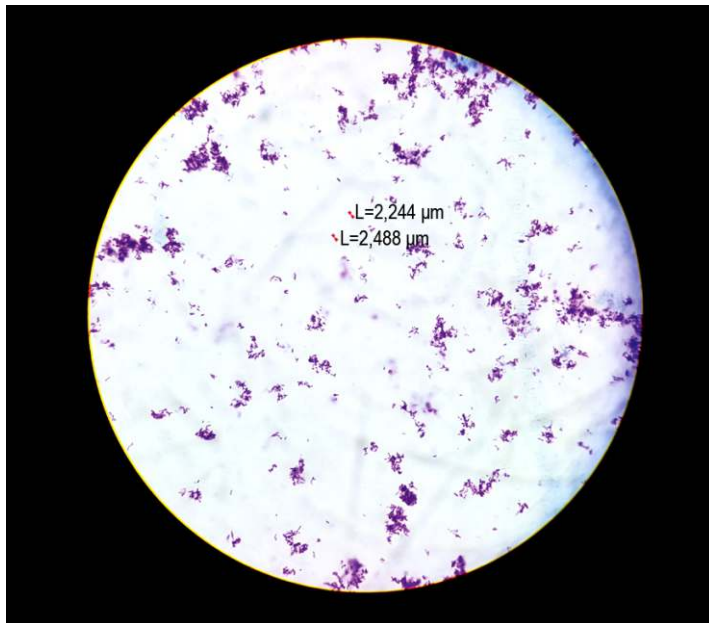
Clostridium Difficile
Helicobacter Pylori
Legionella Pneumophila
Streptococcus Grupo A

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

Cryptosporidium Parvum
Giardia Lamblia
Crypto/Giardia
Tripanosoma Brucei

microscópico, en todas las especies evaluadas en medio 7H11, a pesar que la literatura limita la característica de formación de cordones principalmente a *M. tuberculosis*. Asimismo, en esta especie también se identificó cordones en muestras teñidas con coloración ZN, siendo la única con esta característica, tanto en el medio líquido MIGT como en el medio sólido 7H11.

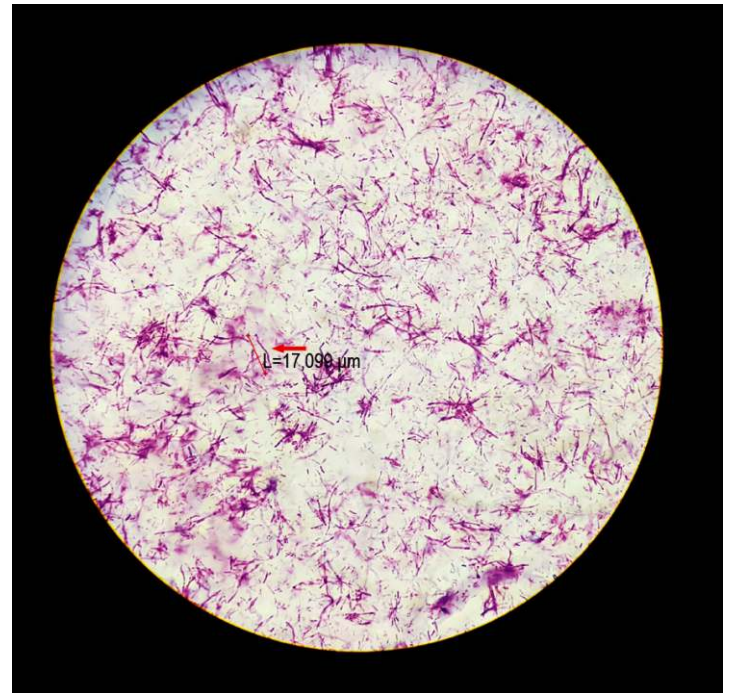
>> Figura 3. Lectura Ziehl Neelsen de *M. marinum*, se observan bacilos unicelulares a 1000X



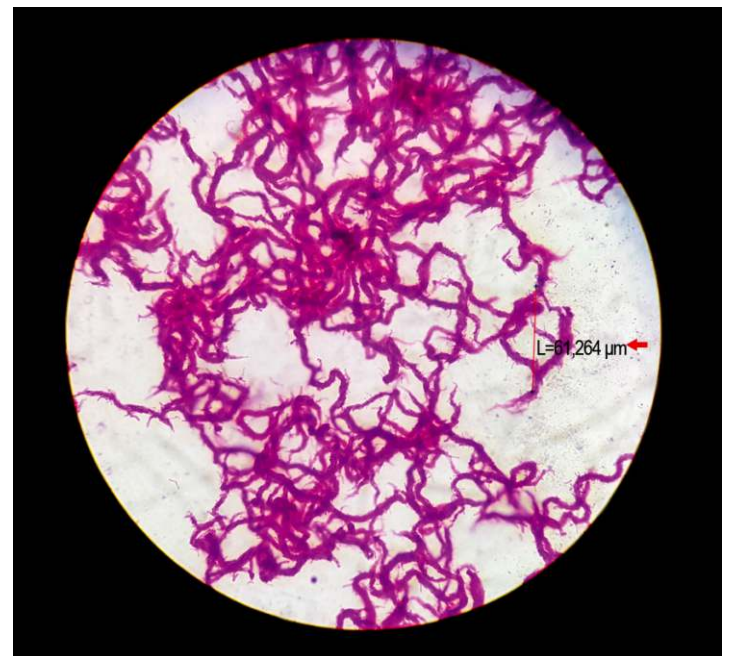
Las tendencias a la agrupación celular se observaron en diferentes grados en las muestras teñidas con el método de ZN para cada especie de micobacteria, por ejemplo, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium terrae* y *Mycobacterium neoaurum* mostraron un patrón de bacilos no agrupados; en *Mycobacterium avium* formaban diplobacilos; en *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium smegmatis* formaban cadenas cortas y en *Mycobacterium gordonae* se observó cadenas largas. En *M. tuberculosis* se observó la formación de cordones con el mayor patrón de agrupación, esto podría relacionarse con la virulencia de la bacteria según lo mencionado en estudios previos (14,18).

>> Figura 4. Lectura Ziehl Neelsen de *M.*

gordonae, se observan cadenas a 1000X



>> Figura 5. Lectura Ziehl Neelsen de *M. tuberculosis*, se observan cordones a 1000X



Las diferentes especies de micobacterias estudiadas son capaces de formar cordones en etapas tempranas en el medio 7H11, tal como se observan en las figuras. La formación de cordones fue reportada por primera vez por Robert Koch y fue

atribuida a una relación entre la virulencia y el fenotipo de *M. tuberculosis* (18), posterior a esto, otros estudios reportaron la formación de cordones por otras especies de micobacterias (19).

La relevancia clínica de estos hallazgos radica en que varias técnicas de diagnóstico como el MODS se basan en la identificación microscópica de los cordones en *M. tuberculosis* (16), esto podría conducir a una mala identificación de otras especies de micobacterias, que también presentan cordones en medio sólido, ocasionando un mal diagnóstico. Incluso se podría reportar una *M. tuberculosis* resistente a las drogas cuando en realidad es otra micobacteria con resistencia natural a ciertas drogas antituberculosas, siendo necesario otro esquema terapéutico (34). Adicionalmente, sería importante tomar en cuenta al medio sólido 7H11 para el aislamiento e identificación de resistencia a drogas

debido a la mejor bioseguridad y al corto tiempo de crecimiento de las micobacterias, comparado con el MODS o el medio de Löwenstein-Jensen.

Las limitaciones del presente estudio fueron: no realizar microscopía electrónica para observar la ultraestructura de agregación a nivel celular de las micobacterias; no incluir al *M. tuberculosis* resistente para observar sus características morfológicas a nivel microscópico, y no identificar los componentes moleculares de las especies que están relacionadas con la estructura colonial. A pesar de las limitaciones el presente trabajo es innovador y resalta los hallazgos de la identificación de cordones en todas las micobacterias estudiadas, pudiéndose observar la agregación y la formación de cordones, incluso desde etapas muy tempranas, como se comprobó en la tinción ZN de *M. tuberculosis*. Estos hallazgos son de suma importancia para el correcto diagnóstico del



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



agente etiológico, así como el uso de la microscopía de fase invertida y el medio sólido 7H11.

Se concluye, que todas las especies de micobacterias estudiadas fueron capaces de formar cordones en fase temprana, en medio 7H11, usando microscopía de fase invertida. Utilizando la coloración ZN se encontraron patrones diferenciales en la agregación celular en la mayoría de las especies, siendo estos hallazgos de suma importancia para la identificación del agente etiológico. Estos hallazgos podrían servir de base para estudios posteriores sobre la identificación de las biomoléculas involucradas en la agregación celular, relacionada con la virulencia de cada micobacteria.

>>> AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlton Evans del Imperial College London por el apoyo logístico al presente proyecto y la Universidad Científica del Sur por el apoyo con el financiamiento al presente proyecto.

>>> CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

JRJ participó en la concepción y diseño del artículo; análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final. JGC: participó en la recolección de resultados; análisis e interpretación de datos. YHF: participó en la recolección de resultados y análisis e interpretación de datos. TCN participó en la asesoría técnica o administrativa y aporte de pacientes o material de estudio.

Fuente de financiamiento: El presente trabajo fue financiado por la Universidad Científica del Sur a través de su área de investigación.

>>> CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés. ■

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007 From basic science to patient care. 1era edición [Internet], São Paulo: TuberculosisTextbook.com; 2007. Disponible en: <http://pdf.flyingpublisher.com/tuberculosis2007.pdf>
2. dos Santos RP, Scheid KL, Willers DM, Goldani LZ. Comparative radiological 2008;8:24. doi: 10.1186/1471-2334-8-24.
3. Kremer K, van-der-Werf MJ, Au BK, Anh DD, Kam KM, van-Doorn HR, et al. Vaccine-induced Immunity Circumvented by typical *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains. Emerg Infect Dis. 2009;15(2):335-9.
4. Shiferaw G, Woldeamanuel Y, Gebeyehu M, Girmachew F, Demessie D, Lemma E. Evaluation of Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol. 2007;45(4):1093-7.
5. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB. N Engl J Med. 2006;355(15):1539-50.
6. Kashino SS, Pollock N, Napolitano DR, Rodrigues V Jr, Campos-Neto A. Identification and Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* antigens in urine of patients with active pulmonary tuberculosis: an innovative and alternative approach of antigen Discovery of useful microbiol molecules. Clin Exp Immunol. 2008;153(1):56-62. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03672.x.
7. Ernst JD, Trevejo-Nuñez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of Tuberculosis. J Clin Invest. 2007;117(7):1738-45.
8. Breen RA, Hardy GA, Perrin FM, Lear S, Kinloch S, Smith CJ, et al. Rapid Diagnosis of Smear Negative Tuberculosis Using Immunology and Microbiology with Induced Sputum in HIV-infected and uninfected individual. PLoS One. 2007;2(12):e1335.
9. Selvarangan R, Wu WK, Nguyen TT, Carlson LD, Wallis CK, Stiglich SK, et al. Characterization of a Novel Group of *Mycobacteria* and Proposal of *Mycobacterium sherrisii* sp. nov. J Clin Microbiol. 2004;42(1):52-9.
10. Fregnan GB, Smith DW, Randall HM. Biological and Chemical Studies on *Mycobacterium* relationship of colony morphology to mycoside content for *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium fortuitum*. J Bacteriol. 1961;82:517-27.
11. Chen JM, German GJ, Alexander DC, Ren H, Tan T, Liu J. Roles of Lsr2 in Colony Morphology and Biofilm Formation of *Mycobacterium smegmatis*. J Bacteriol. 2006;188(2):633-41.
12. Recht J, Kolter R. Glycopeptidolipid Acetylation Affects Sliding Motility and Biofilm Formation in *Mycobacterium smegmatis*. J Bacteriol. 2001;183(19):5718-24.
13. Fregnan GB, Smith DW, Randall HM. A Mutant of a Scotochromogenic *Mycobacterium* detected by colony morphology and lipid studies. J Bacteriol. 1962;83:828-36.
14. Byrd T, Lyons R. Preliminary Characterization of a *Mycobacterium abscessus* Mutant in Human and Murine Models of Infection. Infect Immun. 1999;67(9):4700-7.
15. Kennedy GM, Hooley GC, Champion MM, Mba Medie F, Champion PA. A Novel ESX-1 Locus Reveals that Surface-Associated ESX-1 Substrates Mediate Virulence in *Mycobacterium marinum*. J Bacteriol. 2014 May;196(10):1877-88. doi: 10.1128/JB.01502-14.
16. MIDDLEBROOK 7H11 AGAR (THIN POUR) [Internet]. Kansas: ThermoFisher Scientific; 2011. Disponible en: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/IFU1606-PI.pdf>
17. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar. 2007;30(2): 67-84.
18. Kim CK, Choi SI, Jeon BR, Lee YW, Lee YK, Shin HB. Pulmonary Infection Caused by *Mycobacterium neoaurum*: The First Case in Korea. Ann Lab Med. 2014;34(3):243-6. doi: 10.3343/alm.2014.34.3.243.
19. Sánchez-Chardi A, Olivares F, Byrd T, Julián E, Brambilla E, Luquin M. Demonstration of Cord Formation by Rough *Mycobacterium abscessus* Variants: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. J Clin Microbiol. 2011 Jun;49(6):2293-5. doi: 10.1128/JCM.02322-10.



Alere™ i

Resultados moleculares en
menos de 15 minutos.

Alere™ i Influenza A & B

Alere™ i RSV

Alere™ i Strep A*

ALERE ES AHORA ABBOTT

Para más información visite www.alere.com o
contactese con su Representante.



Papel del laboratorio en el seguimiento de gestantes con trombofilias

>>> Son muchos los cambios y adaptaciones que debe sufrir el cuerpo de una mujer gestante, la más importantes es la del sistema hemostático ya que conlleva el riesgo de incrementar la posibilidad de eventos trombóticos. Existen trombofilias genéticas o adquiridas que aumentan el riesgo de trombosis asociada al embarazo. En la actualidad este tipo de patologías es tratada por medio de la administración de aspirina en los primeros meses y luego heparina de bajo peso molecular, por lo que es vital el seguimiento de estas pacientes por el laboratorio, el dímero D y la agregación plaquetaria espontánea, constituyen procedimientos experimentales eficaces para este control.

>>> AUTORES

Loreta Rodríguez Pérez,
Dunia C. Castillo González

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana,
Cuba.

>>> CORRESPONDENCIA

Lic. Loreta M Rodríguez Pérez.

Instituto de Hematología e Inmunología.
Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
E-mail: rchematologia@infomed.sld.cu

>>> RESUMEN

Durante el embarazo, la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático.

La adaptación del sistema hemostático

materno al embarazo predispone a la madre a un riesgo incrementado de evento trombótico y la presencia de trombofilias genéticas o adquiridas concomitantes aumenta el riesgo de trombosis asociada al embarazo. La tendencia actual en la terapéutica es administrar bajas dosis de aspirina como profilaxis de eventos trombóticos desde el momento de la concepción, hasta el inicio del tercer trimestre, donde se administra heparina de bajo peso molecular para evitar sangrados en el momento del parto. La evaluación de estos fármacos reviste gran importancia en el seguimiento de estas pacientes por el laboratorio, para definir conductas terapéuticas, por lo que este estudio demuestra que el dímero D y la agregación plaquetaria espontánea, constituyen procedimientos experimentales eficaces para evaluar la terapia antiagregante y anticoagulante en embarazadas con tendencias trombóticas. Se pudo comprobar un aumento en los niveles de dímero D de las gestantes y en algunos casos su valor se duplicó en el segundo y tercer trimestre, e incluso en el puerperio; sin embargo, con la conducta terapéutica seguida no se observaron aumentos por encima de 3 µg/mL y la agregación plaquetaria por encima del 40 % permitió definir la interrupción del embarazo. Finalmente, es bueno destacar que con el uso de estas herramientas útiles en el seguimiento de gestantes con trombofilias, se ha logrado introducir a la sociedad 61 neonatos que gozan de excelente salud.

Palabras clave : dímero D, agregación plaquetaria espontánea, trombofilias, embarazo

>>> **INTRODUCCIÓN**

El estado de hipercoagulabilidad o trombofilia, constituye una alteración hereditaria o adquirida del balance entre los factores procoagulantes y anticoagulantes que determinan un aumento del riesgo de trombosis venosas, arteriales o ambas.(1)

Durante el embarazo la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático, con el objetivo de prevenir una posible hemorragia en las primeras etapas de la gestación, parto y puerperio. Sin embargo, la adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la madre a un riesgo incrementado de evento trombótico y la presencia de trombofilias genéticas o adquiridas concomitantes aumenta varias veces más el riesgo de trombosis asociada al embarazo.(2)

Recientemente se ha evaluado la utilidad del dímero-D para predecir recurrencias de trombosis en diferentes padecimientos protrombóticos y se probó la hipótesis de que los niveles elevados de dímero D, medidos rutinariamente durante el seguimiento de un paciente, identifican la existencia o no de un



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)

estado de hipercoagulabilidad, condicionando un mayor riesgo de trombosis. (3,4)

Por otra parte, la agregación plaquetaria sin agonistas, también denominada agregación plaquetaria espontánea, se asocia con varias enfermedades tromboticas y su presencia por sí sola se considera compatible con un estado de hiperagregación o de activación plaquetaria excesiva que causa trombosis. (5)

En general, la tendencia actual en la terapéutica de mujeres embarazadas que han tenido pérdidas fetales recurrentes es administrar bajas dosis de aspirina como profilaxis de eventos tromboticos, desde el momento de la concepción, hasta el inicio del tercer trimestre, donde se comienza a administrar heparinas de bajo peso molecular para evitar sangrados en el momento del parto. (6,7)

La evaluación del comportamiento de estos fármacos reviste gran importancia en el seguimiento de estas pacientes para definir conductas terapéuticas, por lo que con el desarrollo de este estudio se pretende demostrar que el dímero D y la agregación plaquetaria espontánea constituyen, entre otras, metodologías necesarias para evaluar la eficacia de la terapia antiagregante y anticoagulante en mujeres embarazadas con tendencias tromboticas.

>>> MÉTODOS

El estudio se realizó en el Laboratorio de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología, entre los años 2011 y 2015.

Se incluyeron 61 pacientes embarazadas con antecedentes de 2 o más pérdidas recurrentes de embarazos, a las que se les autorizó comenzar la gestación, previa profilaxis con antiagregante y tratamiento sustitutivo con ácido fólico 5 mg al día. Al transcurrir la gestación se estableció trombo-profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (nandroparina sódica o enoxaparina según

disponibilidades) y en función de los parámetros del laboratorio. La edad de las gestantes estuvo comprendida entre 19 y 45 años.

La evaluación de los marcadores dímero D y agregación plaquetaria espontánea se realizó teniendo en cuenta los 3 trimestres del embarazo: *primer trimestre*, mensual; *segundo trimestre*, quincenal y *tercer trimestre*, semanal o quincenal según evolución de la paciente.

Las evaluaciones fueron asistidas por un equipo multidisciplinario que incluyó, hematólogos, especialistas en laboratorio de hemostasia, obstetras y expertos en imagenología obstétrica.

Las extracciones de sangre, se realizaron por venipuntura, entre las 7:00 y 9:00 am, con ayuno de 8 horas y sin otro medicamento que no fueran la aspirina o HBPM en las dosis indicadas por los especialistas de hematología.

Las muestras de sangre se recogieron en proporción 9:1 en citrato ácido de sodio al 3,2 %, para obtener plasma rico en plaquetas por centrifugación con ajuste de plaquetas a 250 mil y plasma pobre en plaquetas por centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos para las determinaciones de agregación plaquetaria espontánea, por el método turbidimétrico en Platelet Aggregation Profiler PAP 8 BIO/DATA Corporation, (5) y dímero D, por el procedimiento de aglutinación por látex de la firma STAGO (Kit D-Di Test REF 00454), respectivamente.

>>> RESULTADOS

De las 61 pacientes evaluadas, 4 fueron diagnosticadas con factor V Leiden, 3 con deficiencia de la mutación G20210A gen F2; 16 con síndrome de plaquetas pegajosas (SPP), 25 con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), 2 con déficit de proteína S, 1 con déficit de proteína C y 10 sin diagnóstico, pero evaluadas en la consulta.

Solo 5 gestantes presentaron trombosis

venosa profunda en miembros inferiores en el primer trimestre de embarazos anteriores. Sin embargo, luego de ser tratadas en la consulta del Instituto de Hematología e Inmunología, no presentaron estos eventos durante el seguimiento y evaluación periódicos, según los resultados del laboratorio.

Un total de 17 embarazadas mantuvieron niveles elevados del dímero D (entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$) durante el primer trimestre, con predominio de aquellas con diagnóstico de SAAF; no hubo cambios significativos en los patrones de agregación espontánea, en todos los casos se mantuvieron en niveles normales (entre 0 y 5 %). Se incorporó la HBPM al tratamiento.

En el segundo trimestre se mantuvieron con niveles elevados de dímero D 9 embarazadas y otras 15 comenzaron a mostrar niveles entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$, con ligeros aumentos en la agregación plaquetaria

espontánea (entre 6 y 24 %), con una media de 14 %. En los casos correspondientes se aumentaron las dosis de aspirina y HBPM.

En el tercer trimestre se mantuvieron con niveles elevados de dímero D las 24 embarazadas anteriores (entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$) y se incorporaron 3 más que mostraron niveles entre 2 y 3 $\mu\text{g/mL}$ con agregaciones espontáneas por encima de 12 % y en algunos casos del 20 %. En este grupo predominaron gestantes con diagnóstico de SAAF y SPP.

En el puerperio 11 embarazadas mostraron niveles entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/mL}$ y solo 7 entre 1 y 3 $\mu\text{g/mL}$, los valores elevados de agregación plaquetaria espontánea se normalizaron en el puerperio.

>>> DISCUSIÓN

El dímero D es un producto de degradación de

PRODUCTOS PARA PCR REAL TIME

PARA USO EN DIAGNÓSTICO IN VITRO

www.geneproof.com

Conocé más sobre esta línea:

www.geneproof.com | www.biocientifica.com.ar

Biocientífica
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

GeneProof
Diagnóstico molecular para tu rutina

¡Tu solución en tiempo real!



Chlamydia pneumoniae PCR RT Kit
Mycobacterium tuberculosis PCR RT Kit



BK/JC Virus (BKJC) PCR RT Kit
JC Virus (JCV) PCR RT Kit



Factor II Prothrombin PCR RT Kit
Factor V Leiden PCR RT Kit



PathogenFree DNA Isolation Kit



PathogenFree RNA Isolation Kit



(54-11) 4857.5005



VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR



WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR



¡SEGUINOS EN NUESTRAS REDES!

la fibrina y su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Los niveles elevados de dímero D se pueden observar en varias situaciones clínicas, en las cuales existe degradación de la fibrina por la plasmina, pero fundamentalmente en trombosis reciente.(8)

Durante el embarazo, se produce una activación fisiológica progresiva del sistema hemostático con el fin de preparar a la gestante para el parto. Del mismo modo, los niveles de dímero D sufren un incremento progresivo a lo largo de todo el embarazo, que reflejan una activación de la coagulación, un aumento de la fibrinólisis o una combinación de ambos.(9)

En el presente estudio para la determinación del dímero D, se utilizó la prueba de aglutinación inmunológica, que contiene partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico para el dímero D, que se encuentra entrecruzado con la fibrina. Estas partículas de látex producen agregados macroscópicos únicamente en presencia de derivados de fibrina que contengan el dímero D. El ensayo no reconoce al fibrinógeno, aunque estos se encuentren a elevadas concentraciones; por tanto esta prueba detecta con exactitud la presencia del dímero D directamente en plasma, es una prueba semicuantitativa y el resultado positivo es mayor a 0,5 µg/mL, que es el límite de detección.(10-12)

La medición del porcentaje de agregación plaquetaria espontánea y de los niveles del dímero D proporcionó información valiosa ya que niveles bajos tienen un alto valor predictivo negativo, por lo tanto, un dímero D positivo o una agregación espontánea plaquetaria siempre requiere una prueba de confirmación y por supuesto de un cambio en la conducta terapéutica.

En el estudio realizado, se comprobó que hubo un aumento leve en los niveles de dímero D de las gestantes y que en algunos casos su valor se duplicó en el segundo y tercer trimestre; respectivamente, e incluso en el puerperio. Sin embargo, con la conducta

terapéutica seguida no se observaron aumentos por encima de 3 µg/mL y en el caso de la agregación plaquetaria espontánea con porcentajes por encima del 40 % permitió definir la interrupción del embarazo.

Finalmente es de destacar que con el uso de estas herramientas útiles que constituyen marcadores tromboticos en el seguimiento de gestantes con trombofilias, se ha podido introducir a la sociedad 61 neonatos que gozan de excelente salud. ■

>>> BIBLIOGRÁFICAS

1. Almagro Vázquez D. La hemostasia en el embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2000;16(2):90-8.
2. Sixto Bustelo GG, Cruz Hernández J. Trastornos de la hemostasia durante la gestación. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2010; 36(3): 440-61.
3. Kovac MK, Lalic-Cosic SZ, Dmitrovic JM, Djordjevic VJ, Radojkovic DP. Thrombin generation, D-dimer and protein S in uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(12):1975-9. doi: 10.1515/ccclm-2014-1030.
4. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci.* 2014 Oct;6(10):491-9. doi: 10.4103/1947-2714.143278.
5. Toshima H, Sugihara H, Hamano H, Sato M, Yamamoto M, Yamazaki S, et al. Spontaneous platelet aggregation in normal subject assessed by a laser light scattering method: an attempt at standardization. *Platelets.* 2008 Jun;19(4):293-9.
6. Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura JI, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Jan;27(1):109-12. doi: 10.1097/MBC.0000000000000386.
7. Patel JP, Patel RK, Roberts LN, Marsh MS, Green B, Davies JG, et al. Changes in thrombin generation and D-dimer concentrations in women injecting enoxaparin during pregnancy and the puerperium. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Nov 19;14:384. doi: 10.1186/s12884-014-0384-0.
8. Ercan Ş, Özkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 May;28(8):983-7. doi: 10.3109/14767058.2014.940891.
9. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin. Chem.* 2005 May;51(5):825-9.
10. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Mar;29(3):332-6.
11. Osunkalu VO, Adeoye FA, Akinsola OJ, Makwe CC. Plasma D-dimer reference ranges in pregnant Nigerians. *Afr J Med Med Sci.* 2014 Sep;43(3):273-8.
12. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation. *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):837-45. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.037.



BIENVENIDOS AL FUTURO DE LAS PROTEINAS ESPECIALES



Optilite®

OPTIMISED PROTEIN SYSTEM

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

**Binding
Site** 

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



Variantes en el gen COMT influyen en si la vitamina E aumenta o disminuye el riesgo a desarrollar cáncer

>>> Los investigadores se han planteado si los polimorfismos en el gen COMT pueden influir en los efectos de la vitamina E sobre la prevención del cáncer. COMT codifica dos formas diferentes de la enzima catecol-O-metiltransferasa, enzima que como su nombre indica es responsable de transferir un grupo metilo entre grupos concretos de moléculas.

>>> AUTORES

Amparo Tolosa

2019/ Núm. 122 /Vol. 5/ Genética Médica News

>>>

Una considerable proporción de personas (cerca de un 50% de adultos en los EE.UU.) toma suplementos de vitaminas de forma habitual.

Teniendo en cuenta que las variaciones en nuestro genoma pueden influir en cómo nuestro organismo metaboliza los diferentes alimentos y fármacos, ¿podrían influir también en el efecto de las vitaminas?

Un estudio del *Brigham and Women's Hospital* de la Universidad de Harvard sugiere que sí, al encontrar que la variación genética en un gen puede influir en el efecto de la vitamina E sobre el riesgo a desarrollar cáncer.

El alfa-tocoferol o vitamina E, conocido principalmente por sus propiedades antioxidantes, también participa en diversas funciones del sistema inmunitario. Durante mucho tiempo se ha planteado si su utilización podría resultar protectora para el desarrollo de diversas patologías como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer.

Sin embargo, hasta el momento, los ensayos clínicos no han sido concluyentes y no hay evidencias suficientes como para recomendar su consumo como suplemento para prevenir enfermedades.

En el reciente estudio, los investigadores se han planteado si los polimorfismos en el gen COMT pueden influir en los efectos de la vitamina E sobre la prevención del cáncer. COMT codifica dos formas diferentes de la enzima catecol-O-metiltransferasa, enzima que como su nombre indica es responsable de

transferir un grupo metilo entre grupos concretos de moléculas. Una de las formas de COMT se expresa y actúa principalmente en cerebro, donde es responsable de mantener los niveles de algunos neurotransmisores. La otra forma, de menor tamaño, se expresa en otros tejidos y contribuye a controlar los niveles de diversas hormonas. En un estudio anterior, los investigadores del equipo habían encontrado que los polimorfismos en COMT modifican el efecto del alfa-tocoferol en la tasa de enfermedad vascular en los participantes del proyecto WGHS (Women's Genome Health Study en sus siglas en inglés). En este caso, se plantearon si lo mismo podía ocurrir en cáncer.

Para responder a esta cuestión los investigadores tomaron datos de dos ensayos: el WGHS, en el que participaron más de 23.000 personas y una submuestra del estudio ATBC

μGASES - Especificaciones Técnicas

Parámetros Medidos:

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

Otros Parámetros:

HGB, HCO₃, pHstd, Bstd, EBp, EBs, SatO₂, CtO₂, CtCO₂

Características Técnicas:

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

210mm(L)×420mm(A)×340mm(P)

220VCA, 50/60Hz 45W MÁX.

Kg 16Kg



μGASES
Analizador de pH y Gases en Sangre

RIQAS



AADEE S.A.

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

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

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



(Alpha-Tocopherol Beta- Carotene Cancer Prevention) que incluía 4.600 participantes. El equipo consideró el consumo de alfa- tocoferol o placebo, la presencia de un conocido polimorfismo de COMT, que consiste en un cambio del aminoácido valina por metionina que afecta a la actividad enzimática, y la aparición de cualquier tipo de cáncer.

Los resultados del trabajo muestran que existen diferencias en los efectos de la vitamina E entre las personas portadoras de dos copias del alelo con aminoácido valina (la presencia de dos copias del alelo con valina supone una mayor actividad enzimática COMT) y las personas portadoras de dos copias de alel metionina.

Aquellas participantes con dos copias para el alelo metionina que tomaban vitamina E mostraban una tasa de cáncer 14% menor que las que tomaron placebo.

Por el contrario, aquellas portadoras de dos variantes Val que tomaban vitamina E como suplemento presentaron una tasa de cáncer un 16% mayor que las que tomaron placebo.

“Estudios observacionales de personas tomando vitamina E han reportado beneficios y los estudios en modelos animales han sugerido un efecto protector, pero cuando los suplementos de vitamina E son testeados en ensayos clínicos controlados frente a placebo los resultados fueron nulos”, ha señalado Kathryn Hall, investigadora en *Brigham and Women's Hospital* y primera autora del trabajo. “Esto hace fácil asumir que la vitamina E simplemente no funciona. Sin embargo, lo que hemos encontrado es que podría ser protectora en unos y no en otros, y que la variación genética está relacionada con este resultado”.

Los resultados, que deberán ser confirmados en otros estudios, plantean que el efecto beneficioso

que durante mucho tiempo se ha otorgado a la vitamina E y que no se ha podido confirmar en ensayos a gran escala podría depender de la variación genética de cada persona. En paralelo, además, sugieren que en algunas personas los suplementos de vitamina E podrían resultar perjudiciales en cuanto al riesgo a desarrollar ciertas enfermedades. Los investigadores recomiendan la necesidad de realizar otros estudios que evalúen la influencia de la variación genética en los beneficios o posibles daños de los suplementos, que, como la vitamina E, se utilizan para promocionar la salud.

>>> REFERENCIA

Hall, K et al. COMT modifies alpha- tocopherol effects in cancer prevention: gene- supplement interactions in two randomized clinical trials. JNCI, 2019 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/DJY204>

>>> FUENTE

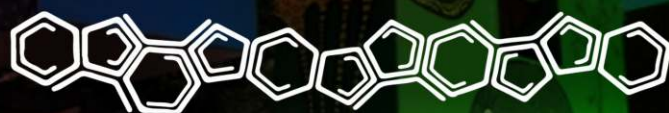
Genetics may influence the effects of vita-min E on cancer risk. https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-01/BAWh-GMI010819.php



CONGRESO NACIONAL BIOQUIMICO

CUBRA XV

RESISTENCIA CHACO 25, 26 Y 27 DE SEPTIEMBRE



2019



CIENCIA Y CULTURA
UNIDAS POR LA PASIÓN



congresocubra_chaco2019



congresocubra_chaco2019



congresocubra_chaco2019@gmail.com



@cubrachaco_2019



362 154 591714

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

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

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

Web: www.fbcbl.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

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

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

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

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

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

Curso Superior de capacitación Bioquímica en Emergentología y Terapia Intensiva

Fecha: A confirmar 2019

Duración: 2 años

Organiza: Colegio Bioquímico de Santa Fe

Modalidad: Campus Virtual

Email: infobioquimicos@sati.org.ar

Curso de Control Microbiológico de Aguas

Fecha: 5 de Abril

Modalidad: Virtual

E-mail: procal@fba.org.ar

Biología Molecular: Aplicaciones clínicas

Fecha: 8 de abril

Organiza: ABA

Lugar: A Confirmar

Email: cursos@aba-online.org.ar

Curso Anual de Actualización en Bioquímica Clínica

Fecha: 22 de abril

Organiza: ABA

Lugar: A Confirmar

Email: cursos@aba-online.org.ar

Herramientas Básicas de Biología Molecular

Fecha: 15 de mayo

Organiza: ABA

Lugar: A Confirmar

Email: cursos@aba-online.org.ar

>>> PRESENCIALES NACIONALES

Gestión de Calidad en Citometría de Flujo

Fecha: abril 2019

Modalidad: presencial

Lugar: CABA Argentina

Email: grupocitometria@gmail.com

Curso de Bioética en la investigación, la Docencia y el Laboratorio Asistencial

Fecha: 8 de Abril 2019

Organiza: Cubra y FBA

Web: campus.fba.org.ar

VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Fecha: Abril 2019

Lugar: Universidad Nacional de Córdoba Cátedra de Ginecología (Córdoba)

Tel: (011) 496102901

Email: saegre@saegre.org.ar

Neuroradiología Diagnóstica e Intervencionista

Fecha: 6 de Mayo 2019

Organiza: UCC

Lugar: Córdoba

Web: info@fjs.ucc.edu.ar

V Congreso Argentino de Fibrosis Quística

Inicio: 9 al 11 de mayo

Lugar: Hotel panamericano de Buenos Aires

Organiza: A.P.A.FiQ

Web: www.apafiq.org

Congreso SADI 2019

Fecha: 9 al 11 de Mayo

Lugar: Tucumán

Organiza: Sociedad Argentina de Infectología

E-mail: secretaria@sadi.org.ar

Web: www.sadi.org.ar

II Congreso COFYBCF 2019

Inicio: 16-17 al 18 de mayo

Lugar: Rocamora 4045 Capital

Organiza: COFYBCF

Web: farmaceuticos@cofybcf.org.ar /

bioquimicos@cofybcf.org.a

Tel: 4862-0436/1020 4861-3273/1289

II Congreso Científico Profesional de Bioquímica

Fecha: 12 al 15 de junio de 2019

Lugar: Córdoba, Argentina

E-mail: graduados@fcq.unc.edu.ar

73° Congreso Argentino de Bioquímica

Fecha: 20 al 23 de agosto 2019

Lugar: Hotel Panamericano Buenos Aires Argentina

Organiza: ABA

Tel: 011-43812907

E-mail: cursos@aba-online.org.ar

EXPO FYBI: Exposición y Congreso Internacional de Farmacia y Bioquímica Industrial

Inicio: 10 a 13 de septiembre 2019

Lugar: Costa Salguero, Buenos Aires, Argentina

Email: www.expofybi.org

XV Congreso Argentino de Microbiología CAM 2019

Fecha: 25 al 27 de Septiembre

Lugar: CABA

E-mail: info@aam.org.ar

CUBRA XV

Fecha: 25,26 Y 27 de Setiembre 2019
Resistencia, Chaco, Argentina
Organiza Colegio Bioquímico de Chaco
E-mail: congresocubra_chaco2019@gmail.com

X Congreso del grupo Rioplatense de Citometría de Flujo

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

>>> PRESENCIALES INTERNACIONALES**223 ° 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

XIX Congreso Panamericano de Infectología

Inicio: 29 de mayo al 1 de junio 2019
Lugar: Centro de Convenciones de la Conmebol Paraguay
Email: apinfectologia.com
Organiza: API Paraguay

Scientific Meeting and Clinical Lab Expo

Fecha: Del 4 al 8 de agosto
Lugar: California, USA
E-mail: aacchousing@spargoinc.com

2019 ESP-IUPB World Congress**17th International Congress on Photobiology**

Fecha: 25 al 30 de agosto 2019
Lugar: Barcelona, España
Organiza: Light & Life
Email: photobiology2019@mci-group.com

XXIV Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica. COLABIOCLI 2019

Fecha: 10 a 13 de Setiembre 2019
Lugar: Megapolis Convention Center (Panama)
Email: conalacpanama10@gmail.com
Web: colabioclipanama2019.com

15th APFCB CONGRESS 2019

Fecha: 17 a 20 de Noviembre 2019
Lugar: JECC, Jaipur, India
Tel: +91 9958391185
Email:
Web: apfcongress2019.org

24° Congreso Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio

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

BIOAGENDA // EMPRESAS

>>> AADEE S.A.

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

>>> Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

>>> Abbott Rapid Diagnostics

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

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

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

>>> Bernardo Lew e hijos SRL

info@bernardolew.com.ar
www.bernardolew.com.ar
Bahía Blanca: Perú 150 (8000)
Tel. (54 291) 455-1794
Fax. 54-291-451-4416
Buenos Aires:
Cbtes. Malvinas 3087 (1427)
Tel. (54 11) 4523-9901
Fax. (54 11) 4522-4322
Mendoza: Juan B. Justo 561 (5500)
Tel. (54 261) 425-2002
Fax. (54 261) 425-9966

Neuquén: Castelli 455 (8300)
Tel. (54 299) 442-9888
Fax. (54 299) 447-3556
Santa Rosa: Allem 705 (6300)
Tel/Fax. (54 2954) 41-0011
Trelew: Inmigrantes 557 (9100)
Tel. (54 2965) 42-9790
Fax. (54 2965) 43-4277

>>> 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
- Suipacha 1322 PB "B"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel/Fax: (54 11) 4327 2602 / 4326 1806
laboratorios@iaca.com.ar
www.iaca.com.ar

>>> 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) 6842 1200
derivaciones@manlab.com.ar
www.manlab.com.ar

>>> Meganalizar

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

>>> Montebio S.R.L.

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

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

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

>>> ONYVA SRL

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

>>> Siemens Healthineers

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

>>> Stamboulia Laboratorio

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

>>> 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

Otra forma de leer
Revista
Bioanálisis

Ahora en tu PC,
Notebook y Tablet

RECIBILA EN TU MAIL DE
FORMA GRATUITA

Beneficios de la Revista Digital:

- Búsqueda por "palabra clave".
- Imprimir las páginas que desee.
- Descargar notas en PDF.

www.revistabioanalisis.com



>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

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

Bacteriología

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

Biología Molecular

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

Bromatología

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

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

Cultivo Celular

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

Endocrinología

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

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.
Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.
Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.
ETC Internacional S.A.
Gematec S.R.L.
Instrumental Bioquímico S.A.
Montebio S.R.L.
ONYVA SRL
Siemens Healthcare
Tecnolab s.a.

Histocompatibilidad

Biocientífica S.A.
Biodiagnostico S.A.

Inmunología

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

Marcadores Neoplásicos

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

Micología

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

Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Laboratorios Bacon S.A.I.C.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Biocientífica S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios

Acreditación de Laboratorios

Biodiagnostico S.A.

Agitadores

BIOARS S.A.

ETC Internacional S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Laboratorios Bacon

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

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

Abbott Rapid Diagnostics

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

Tecnolab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.

BIOARS S.A.

Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

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.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Gematec S.R.L.

Montebio S.R.L.

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones
en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones
en Histocompatibilidad e
Inmunogenética

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

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

Laboratorio receptor de derivaciones
en Medicina Genómica

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Quimioluminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

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

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

EL 2019 EMPIEZA CON TODO

Revista Bioanálisis ahora es mensual

Disfrútala desde cualquier plataforma



SEGUÍ DISFRUTANDO LOS CONTENIDOS DEL
DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE FORMA DIGITAL

www.revistabioanalisis.com



13.248.000
TEST ANUALES



1.700
PRESTACIONES DISPONIBLES



24hs
CENTRO DE PROCESAMIENTO



1.520
LABORATORIOS SOCIOS
COMPLEMENTARIOS



24.000
PACIENTES DIARIOS



18 ÁREAS
ESPECIALIZADAS



20 MÓVILES
PROPIOS



18 RECORRIDAS
VISITAS DIARIAS Y SEMANALES



ASESORAMIENTO
CALL CENTER
BIOQUÍMICO PERSONALIZADO



**SEGUIMIENTO EN
TIEMPO REAL**
EL ESTADO DE SUS
MUESTRAS EN CADA ETAPA
● Solicitado ● En proceso ● Finalizado



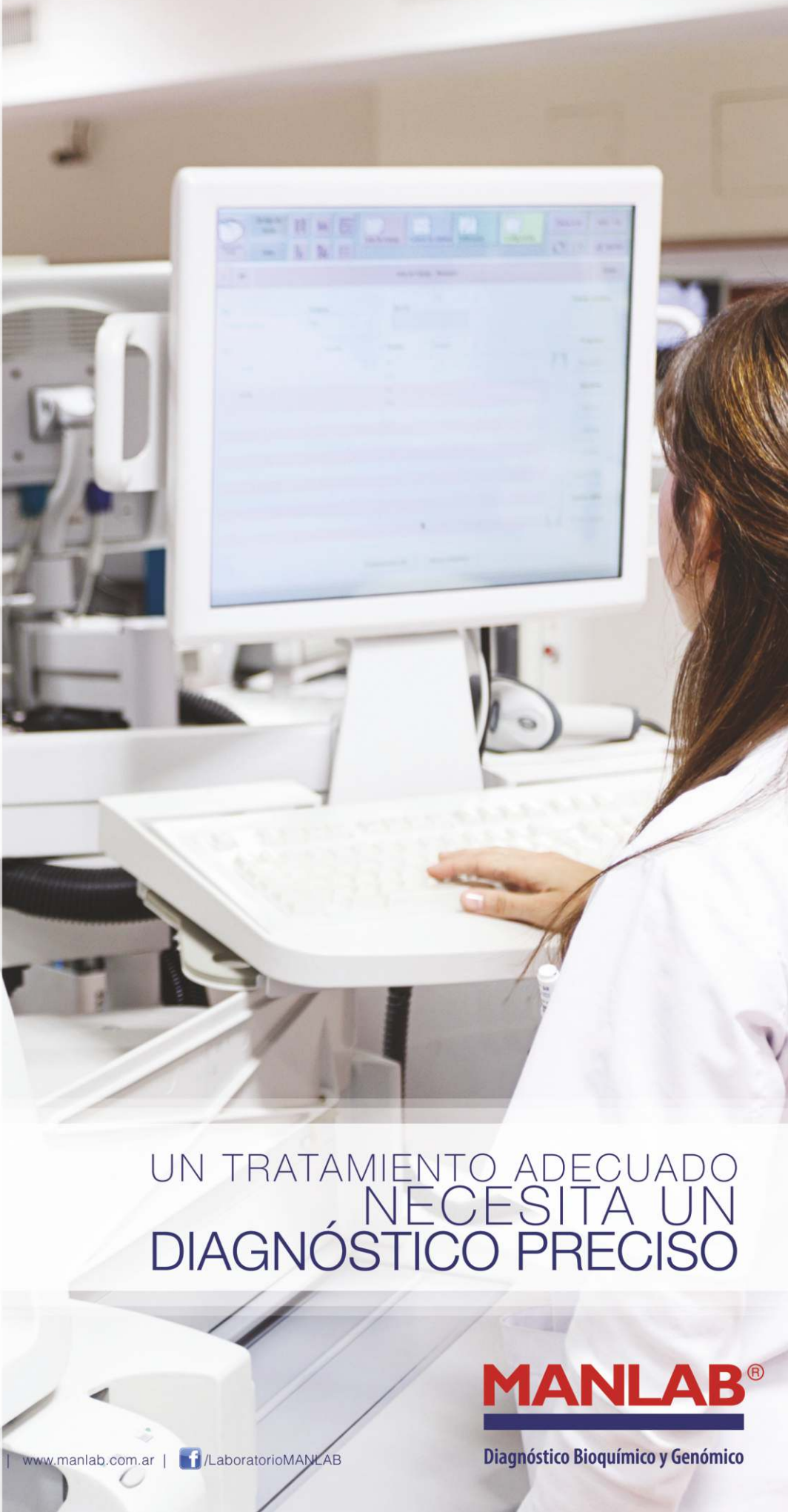
**CONVENIOS
INTERNACIONALES**
MAYO CLINIC, BAYLOR,
MYRIAD, CENTOGENE



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



ISO 9001:2015
ETAPA PREANALÍTICA /
ANALÍTICA / POSTANALÍTICA



UN TRATAMIENTO ADECUADO
NECESITA UN
DIAGNÓSTICO PRECISO

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico