

Revista

# Bioanálisis

www.revistabioanalis.com

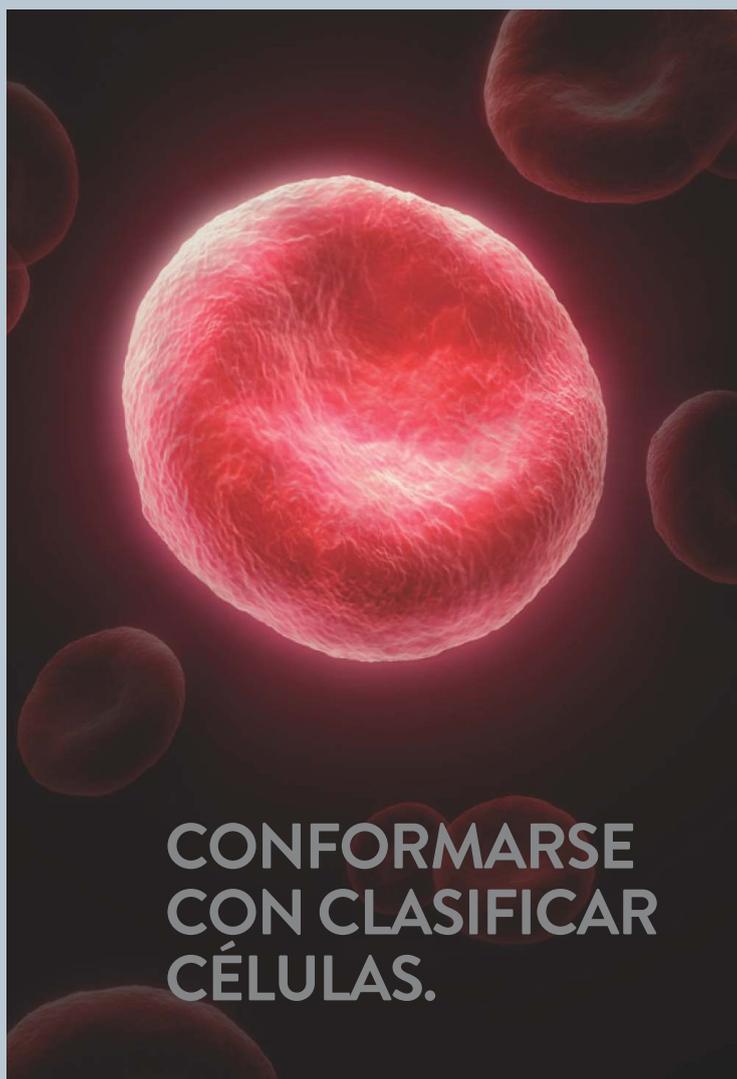
## Estudio de la asociación entre el polimorfismo del gen TNF $\alpha$ y el cáncer de próstata

Año 15 - N° 92  
Agosto 2019

Evaluación de reactantes de fase aguda como predictores de bacteriemia en niños con fiebre, leucemia aguda y linfoma

Aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio para la detección de hemoglobinopatías

Caracterización de cepas clínicas y ambientales de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Heidelberg aisladas en Chile



CONFORMARSE  
CON CLASIFICAR  
CÉLULAS.



O VER LA  
INSPIRACIÓN  
EN ACCIÓN.

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

**CHOOSE TRANSFORMATION**

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Ing. Butty 240 P.12

011-5776-7200

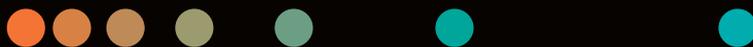
CORE LAB    TRANSFUSION    MOLECULAR    POINT OF CARE    INFORMATICS

**Abbott**

# Modelando el futuro del cuidado de la salud

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

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



## Staff Revista Bioanálisis <<

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

## >> Editorial

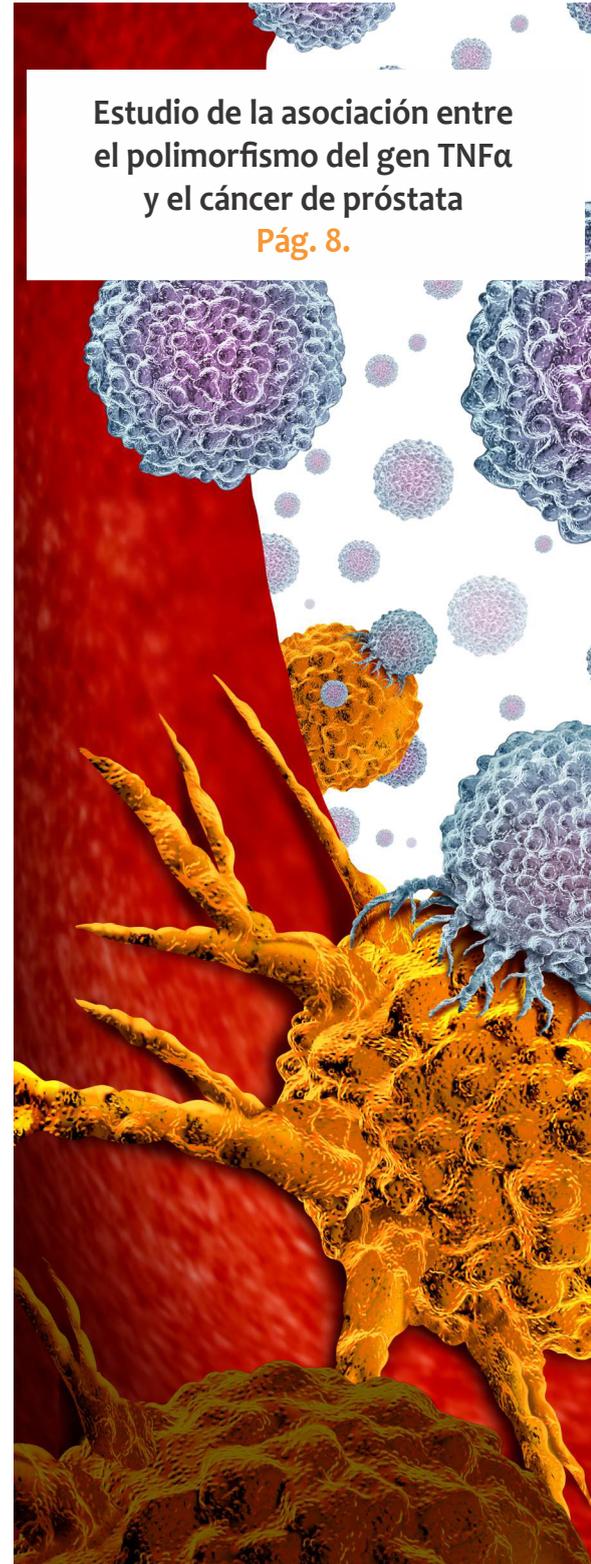
En esta nueva edición abordaremos en el campo de la hematología la aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio para la detección de hemoglobinopatías, en el área de bacteriología un análisis sobre la caracterización de cepas clínicas y ambientales de *Salmonella entérica*. Un trabajo de investigación que evalúa la asociación entre el polimorfismo del gen TNF $\alpha$  y el cáncer de próstata. Roche ofrece un portafolio con tecnología de punta para bancos de sangre. Las bacteriemias son la segunda causa de muerte en niños internados con Leucemia Aguda y Linfomas, la evaluación de reactantes de fase aguda como predictores de esta patología se aborda en otro interesante artículo.

Revista Bioanálisis es un espacio para la publicación de artículos científicos, productos y servicios facilitando así la difusión. Desde ya invitamos a nuestros estimados lectores y auspiciantes a remitirnos sus trabajos y comentarios

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

### Estudio de la asociación entre el polimorfismo del gen TNF $\alpha$ y el cáncer de próstata

Pág. 8.



>> Pág 22. Soluciones para Banco de Sangre de Roche Diagnóstica

Formación de Posgrado. Pág 66.<<

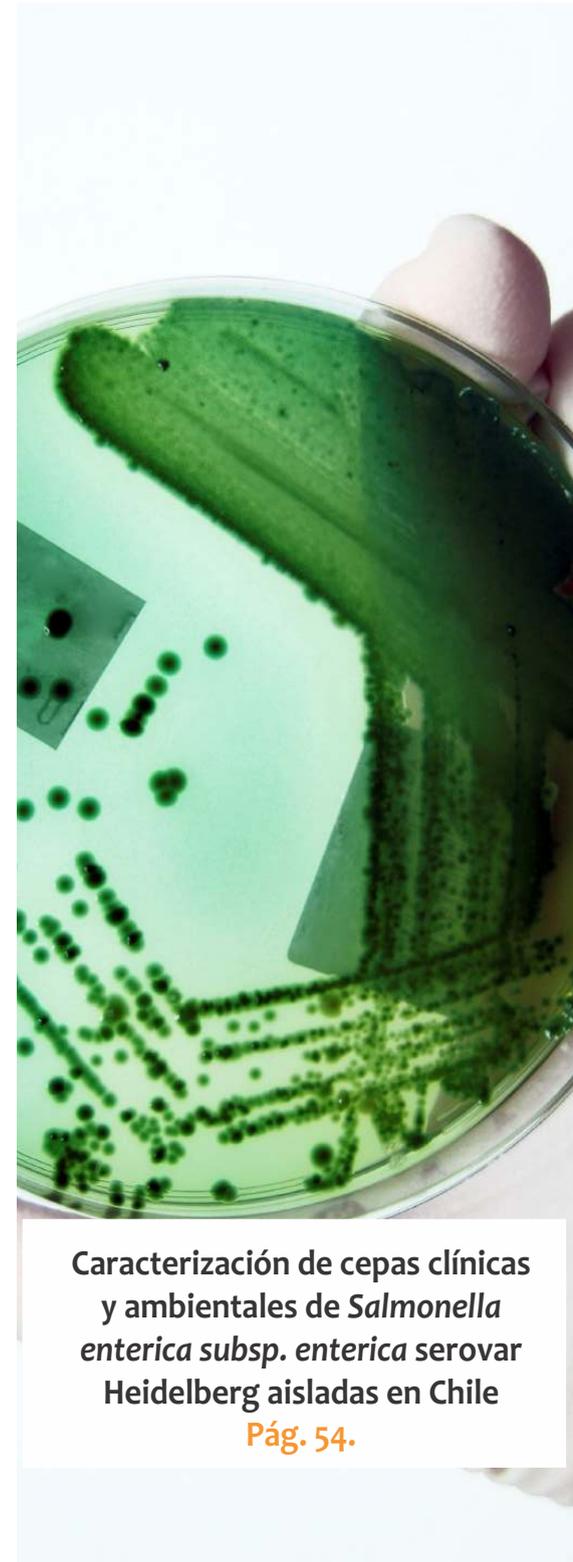
BioAgenda // Empresas. Pág 69.<<



Evaluación de reactantes de fase aguda como predictores de bacteriemia en niños con fiebre, leucemia aguda y linfoma  
Pág. 26.



Aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio para la detección de hemoglobinopatías  
Pág. 42.



Caracterización de cepas clínicas y ambientales de *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Heidelberg aisladas en Chile  
Pág. 54.



Cierre de proyecto



Customización

Parámetros



Instalación



Kickoff

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

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



Migración

*Programas de evaluación externa de la Calidad en todas nuestras áreas*

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

*Profesionales exclusivamente dedicados a la mejora de procesos*



Cierre de proyecto



Instalación



Customización



Kickoff



Capacitación



Migración



Parametrización



## **MANLAB**<sup>®</sup>

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

### **MANLAB SU SOCIO COMPLEMENTARIO**



## Estudio de la asociación entre el polimorfismo del gen TNF $\alpha$ y el cáncer de próstata.

**>>>** Según las últimas estimaciones realizadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) en base a datos disponibles a nivel mundial para el año 2018, en Argentina, la mayor incidencia de cáncer en hombres está dada por el cáncer de próstata, con una ocurrencia de más de 11.000 casos anuales, que representan el 20% de todos los tumores malignos en varones y 9% de la totalidad de cánceres del país. El Antígeno prostático específico (PSA) sigue siendo el marcado de elección pero los datos disponibles confirman que mantiene un alto nivel de sensibilidad aunque la especificidad es baja. Por lo que el estudio de otros marcadores es de suma importancia, en este trabajo de investigación se determinará si los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF $\alpha$  están asociados con cáncer de próstata.

### **>>> AUTORES**

Tatiana Pardo,(1) Pedro Salcedo,(2) José Miguel Quintero,(1) Lisbeth Borjas,(1) Mercedes Fernández-Mestre,(3) Yanira Sánchez,(1) Zuhey Carrillo,(2) Sergio Rivera(2)

1.Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Genéticas, Maracaibo, Venezuela

2.Laboratorio HLA Inmunología y Genética, Instituto Hematológico de Occidente, Banco de

Sangre del Estado Zulia, Zulia, Venezuela  
3.Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Fisiopatología, Miranda, Venezuela  
Rev Alerg Mex. 2019;66(2):154-162

### **>>> CORRESPONDENCIA**

Sergio Rivera  
E-mail: sergio.rivera54@hotmail.es

## >>> RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres del hemisferio occidental y la segunda en zulianos de Venezuela.

**Objetivo:** Determinar si los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF $\alpha$  están asociados con cáncer de próstata.

**Métodos:** El ADN extraído de sangre periférica de 40 pacientes con antígeno prostático específico y 40 controles fue amplificado por reacción en cadena de la polimerasa más digestión con enzimas NcoI y MspI.

**Resultados:** Respecto al polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$ , en los pacientes se observó 90% de genotipo

GG y 10% de GA en los controles, 97.5% de GG y 2.5% de GA, razón de momios (RM) = 4.000 para GA. En cuanto al polimorfismo 308, en los pacientes se identificó 85% de genotipo GG y 15% de GA y en los controles, 72.5% de GG y 27.5% de GA, RM = 0.545 para GA y 1.172 para GG. Las frecuencias alélicas de TNF $\alpha$ -238 en los pacientes fue de 95% de G y 5% de A; en los controles, 98.75% de G y 1.25% de A, con RM = 4.000 para A. Las frecuencias alélicas para TNF $\alpha$ -308 en los pacientes fueron 92.5% de G y 7.5% de A.

**Conclusiones:** No existieron asociaciones estadísticamente significativas. El alelo A del polimorfismo 238 del gen TNF- $\alpha$  resultó de riesgo para cáncer de próstata.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; TNF- $\alpha$ ; Polimorfismo TNF- $\alpha$ ; Polimorfismo TNF $\alpha$ -308;



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

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



Antígeno prostático específico.

**Abreviaturas y siglas:** A, adenina ADN, ácido desoxirribonucleico CaP, cáncer de próstata G, guanina I, interleucina PCR, reacción en cadena de la polimerasa RM, razón de momios TNF, tumoral necrosis factor.

## >>> ANTECEDENTES

La frecuencia de las alteraciones benignas y malignas de la próstata aumenta con el envejecimiento. Las necropsias de varones en el octavo decenio de la vida indican cambios hiperplásicos en más de 90 % de los casos y alteraciones cancerosas en más de 70 %. El cáncer de próstata (CaP) es la tercera causa más común de muerte por cáncer en hombres del hemisferio occidental y la segunda en el estado de Zulia, Venezuela.(1)

En los países desarrollados, el número absoluto de muertes por CaP ha disminuido en los últimos cinco años, ca que se atribuye a la generalización de las estrategias de detección basadas en la determinación del antígeno prostático específico. Aunque sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres, solo uno de cada ocho individuos con CaP muere por esta enfermedad, dada la larga expectativa de vida y la evolución clínica de esta neoplasia.(2,3)

De los cánceres de próstata diagnosticados, más de 95 % corresponde a adenocarcinoma y el resto a tumores de células escamosas, de transición y menos frecuente a carcinosarcoma.

La metástasis a la próstata es rara, pero en algunos casos de cáncer de colon o tumores de células transicionales de la vejiga puede ocurrir invasión por extensión directa a la glándula

prostática.(2,4) La agresividad histológica del CaP se determina por el sistema de clasificación de Gleason, en el que los patrones histológicos glandulares, dominantes y secundarios establecen una puntuación que va de 1 (bien diferenciado) a 5 (no diferenciado) y se usan para dar una puntuación total de 2 a 10 para cada tumor. Se debe acotar que el área más pobremente diferenciada del tumor a menudo determina el comportamiento biológico del mismo.(2,4,5,6)

Diferentes estudios demuestran una agregación familiar para el CaP. Debido a que el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer y a edades más temprana es del doble para los individuos con un pariente de primer grado afectado con esta enfermedad, que además suele tener un desarrollo distintivo y más severo, lo que claramente refiere la existencia de un componente genético.(2,4,5,6)

De tal forma, el CaP es una enfermedad multifactorial, su patogenia implica la interacción de factores ambientales y genéticos, de los cuales estos últimos explican un porcentaje significativo (de 5 a 10 %) de todos los casos, por lo que muchos investigadores proponen y tratan de determinar qué polimorfismos genéticos pueden servir como marcadores de riesgo genético en la génesis o pronóstico de esta neoplasia.(2,4,5,6)

Entre los posibles polimorfismos genéticos que puedan utilizarse como factores de riesgo se han explorado numerosas variantes genéticas en la biosíntesis y metabolismo de los andrógenos, en el metabolismo de ciertos carcinógenos, la reparación del ADN y de las diferentes vías de la inflamación crónica.(5,6)

Los marcadores relacionados con los genes de las proteínas involucradas en la inflamación crónica cada vez resultan de mayor interés debido a que se asocian directamente 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](http://www.oaa.org.ar)



**STAMBOULIAN**  
LABORATORIO

**PLANTA DE LABORATORIO**  
Av. Scalabrini Ortiz 676

**DPTO. COMERCIAL**  
4858-7061 al 63  
[laboratorio@stamboulian.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulian.com.ar)

**Centro de Atención Telefónica**  
2206-6000

[www.stamboulian.com.ar](http://www.stamboulian.com.ar)

**STAMBOULIAN**  
SERVICIOS DE SALUD

el riesgo de desarrollar CaP, como se ha evidenciado en múltiples estudios.(7) Las interleucinas (IL) 1b, IL-10 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF, *tumor necrosis factor*) son críticos en la regulación de la inflamación. La producción de estas citocinas se ha asociado con determinados genotipos de polimorfismos de nucleótido único. Por ejemplo, la IL-1B es esencial en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria y varios polimorfismos de nucleótido único de la IL-1B se han asociado con diferentes tipos de cánceres. El TNF $\alpha$  es una molécula que participa en la apertura y mantenimiento de la respuesta inflamatoria.(8) Por su parte, la IL-10 es una citocina antiinflamatoria que inhibe al factor vascular de crecimiento epitelial, contribuye a la angiogénesis y a la supervivencia de las células tumorales. Los niveles reducidos de IL-10 se han asociado con la presencia de varios polimorfismos de nucleótido único tales como IL-10-1082a, IL-10-819T e IL-10-592a, así como con el aumento en el riesgo de cáncer en diversas poblaciones.(9,10)

La longitud del gen TNF es de 12 kilobases (kb) y se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6.

Como la transcripción de TNF $\alpha$  está regulada por control genético, estudios recientes han demostrado que G-238A, G-308A, T-857C y 1031C del gen TNF $\alpha$  regulan la producción de TNF $\alpha$ ; G-308A y G-238A han sido identificados como factores de riesgo de cáncer.(11)

Diversas investigaciones se han abocado a evaluar el papel de los polimorfismos del gen TNF $\alpha$  en la severidad, protección o susceptibilidad del riesgo a sufrir CaP en diversas poblaciones. Por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, en 296 individuos caucásicos evaluados se identificó asociación positiva (RM=1.61) entre CaP y el polimorfismo 308 de TNF $\alpha$ ; en

557 sujetos caucásicos la relación fue positiva (RM=2.14) entre CaP y el polimorfismo 238 de TNF $\alpha$ , en asociación con IL-10; en 96 individuos asiáticos no se encontró asociación entre CaP y polimorfismo 308 de TNF $\alpha$ ; en 247 personas caucásicos evaluados por PCR ARMS no se identificó asociación entre CaP y el polimorfismo 308.(8,9,12,13)

La heterogeneidad genética, los factores ambientales, las variaciones étnicas y la influencia de otros genes (no relacionados con inflamación) son causas probables que explicarían las diferencias e, incluso, las controversias en torno a estos estudios.(9,14)

El TNF $\alpha$  también está involucrado en la apoptosis, debido a la producción sistémica o local de este durante los procesos de crecimiento y desarrollo normales; sin embargo, en algunos momentos puede convertirse en una reacción celular patológica. La apoptosis mediada por TNF $\alpha$  tiene un papel importante en la actividad tumorocida que ejerce la citocina.(8,15)

Esta investigación tuvo como objetivo general determinar si los polimorfismos de los genes TNF $\alpha$ -238 y TNF $\alpha$ -308 son factores de riesgo de CaP en los pacientes con esta neoplasia que acuden a consulta en los servicios de urología del Hospital Universitario de Maracaibo y de otros centros médicos de occidente ubicados en Maracaibo, Zulia, Venezuela.

## >>> MÉTODO

Se llevó a cabo una investigación epidemiológica analítica. Los casos y controles fueron comparados respecto a la presencia de los polimorfismos del gen TNF $\alpha$  (variables independientes), que se consideran relevantes para la aparición de la enfermedad en estudio.

El estudio fue retrospectivo ya que se inició después de que los individuos desarrollaron la enfermedad, es decir, se conocía el efecto y se investigó la asociación con la causa.

La población analizada estuvo integrada por 80 pacientes masculinos genéticamente no relacionados, nacidos en Maracaibo, que acudieron a los servicios de urología del Hospital Universitario de Maracaibo y otros centros de esa ciudad, entre enero de 2012 y enero de 2013. Fueron divididos en dos grupos:

- Cuarenta pacientes con diagnóstico de CaP, edad promedio de 66 años (rango entre 46 y 82 años), valores promedio de antígeno prostático específico de  $138.6 \pm 47$  ng/mL y reportes de biopsias prostáticas mayores de seis puntos de la escala de Gleason.

- Cuarenta individuos sanos o controles, edad promedio de 63 años (rango entre 45 y 77 años) y media de antígeno prostático de  $134 \pm 0.9$  ng/mL.

### Recolección y preparación de las muestras

A partir de una muestra de sangre periférica se extrajo el ADN por un método combinado de las técnicas Fenol/Sevag y Salting-Out,<sup>15,16</sup> estandarizado en el Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia. La cantidad y pureza del ADN fueron medidas por absorbancia a 260 nm y por la relación  $DO_{260}/DO_{280}$  ( $>1.8$ ), respectivamente.

La integridad del ADN se verificó en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio; posteriormente, el ADN se ajustó a una concentración de 200  $\mu$ g/mL para su posterior

MicroScan



## Microbiología Automatizada

### Identificación y Sensibilidad

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



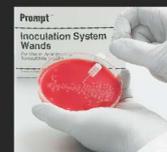
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus

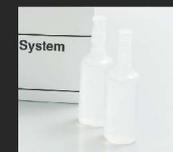


autoSCAN4



#### Selección de colonias con PROMPT

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



#### Preparación de inóculos con PROMPT

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



#### Inoculación de panel con RENOK

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

### Sistemas MicroScan

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

### LabPro Software Suite

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



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

amplificación por PCR.

### Genotipificación del TNF $\alpha$

Los genotipos de los polimorfismos del gen TNF $\alpha$  se determinaron por PCR-RFLP. Las secuencias de los primers para el estudio de los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF $\alpha$  fueron los siguientes:(17)

TNF-308 G > A (rs1800629) (5-ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3) (5-AATAGGTTTTGAGGGCCATG-3).

TNF-238 G > A (rs361525) (5-ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3) (5-GAAGACCCCCCTCGGAACC-3).

El protocolo de los ciclos de temperatura para TNF $\alpha$ -308 G > A (rs1800629) fue de 94 °C durante tres minutos, 35 ciclos durante 30 segundos; 55 °C durante 30 segundos, 72 °C durante 30 segundos y 72 °C por cinco minutos. El protocolo de ciclos de temperatura para TNF $\alpha$ -238 G > A (rs361525) fue de 94 °C durante tres minutos, 35 ciclos durante 30 segundos; 57 °C durante 30 segundos, 72 °C durante 30 segundos y 72 °C durante cinco minutos.

El producto amplificado fue de 144 pares de bases (pb), para el polimorfismo 308 y de 151 pb para el polimorfismo 238, lo que se evidenció en una banda sobre el de agarosa teñida con bromuro de etidio (figuras 1 y 2).

### Digestión y caracterización de los productos amplificados

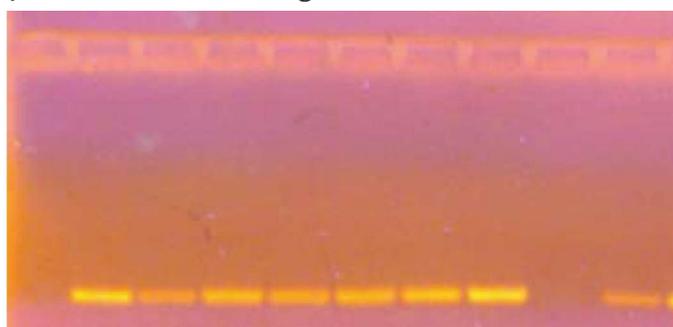
Los productos de la PCR fueron digeridos con enzimas de restricción diferentes seleccionadas para cada polimorfismo: para el 308 se utilizó NcoI (10 u/ $\mu$ L, Promega) y para el 238,

MspI (10 u/ $\mu$ L, Promega). Se dispuso de 2  $\mu$ L de cada producto amplificado, que se sometieron a digestión empleando una mezcla que consistió en 0.25  $\mu$ L de la enzima de restricción, 0.1  $\mu$ L de BSA (10 mg/mL, Promega), 1.0  $\mu$ L de buffer 10 $\times$  (Promega) y 16.3  $\mu$ L de agua ultra pura, a 37 °C por al menos cuatro horas.

>> **Fig.1.** Bandas sobre gel de agarosa de 144pb, teñidas con bromuro de etidio, que corresponden al producto amplificado del polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$ .



>> **Fig.2.** Bandas sobre gel de agarosa de 151 pb, teñidas con bromuro de etidio, que corresponden al producto amplificado del polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$ .



### Análisis de los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF $\alpha$

El polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$  consiste en una transición guanina a adenina, en la posición 238 antes del promotor del gen, encontrada en más de 1 % de la población. El producto del ADN amplificado por PCR es de 151 pb. La enzima de restricción MspI corta el alelo G o TNFG en la

- 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

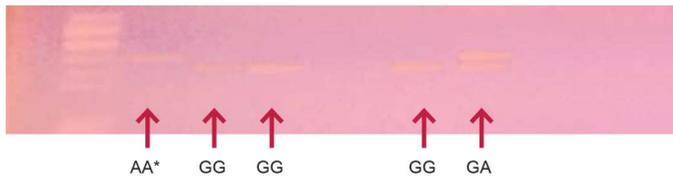


CALIDAD ACREDITADA ISO 15189  
Alcances en [www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)

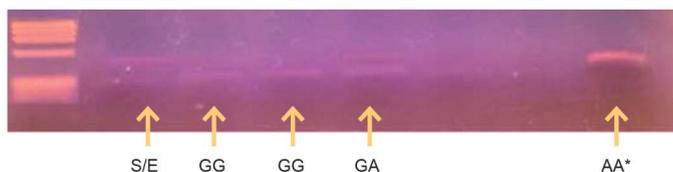
[www.labmedicina.com](http://www.labmedicina.com)

secuencia de restricción C'CGG, lo que da dos fragmentos, uno de 132 pb y otro de 19 pb; de tal forma, los sujetos homocigotos para el alelo G o TNFG en el gel de agarosa muestran una única banda de 132 pb, los individuos heterocigotos (TNFG/TNFA) dos bandas, una de 151 pb y otra de 132 pb; los homocigotos para el alelo A o TNFA una banda de 151 pb (figura 3).

>> **Fig. 3.** El producto es de 151 pb, la enzima de restricción MspI corta el alelo TNFG (secuencia de restricción: C'CGG), que da dos fragmentos diferentes: uno de 132 y otro de 19 pb. En los individuos homocigotos para G (o TNFG) se observa una única banda de 132 pb (GG); en los individuos heterocigotos G/A (TNFG/TNFA) se observarán dos bandas, una 151 y otra 132 pb (GA); y en los individuos homocigotos A (o TNFA) una única banda de 151 pb (AA).



>> **Fig. 4.** El producto es de 144 pb (S/E). La enzima de restricción NcoI corta el alelo TNF1 o GG (secuencia de restricción: C'CATGG), dando dos diferentes productos (de 126 y 18 pb), así el individuo homocigoto TNF1 muestra una sola banda de 126 pb (GG); los individuos heterocigotos (TF1/TNF2) muestran dos bandas de 144 y 126 pb (GA); y los homocigotos para la mutación o para el alelo TNF2 una única banda de 144 pb (AA).\* La línea AA en realidad es el producto sin enzima; se colocó a manera de ilustración debido a que en este estudio no se encontró el genotipo AA.



El polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$  consiste en una transición guanina a adenina, en la posición 308 antes del promotor del gen, encontrada en más del 1 % de la población. El producto del ADN amplificado por PCR es de 144 pb. La enzima de restricción NcoI corta el alelo G (TNF1) en la secuencia de restricción C'CATGG, lo que da dos diferentes fragmentos, uno de 126 pb y otro de 18 pb, así los sujetos homocigotos para el alelo G o TNF1 exhiben en el gel de agarosa una única banda de 126 pb, los individuos heterocigotos (TNF1/TNF2) dos bandas, una de 144 pb y otra de 126 pb, y los homocigotos para el alelo A o TNF2, una banda de 144 pb (figura 4).

### >>> ANÁLISIS DE DATOS

La estimación de las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas se realizaron por conteo directo. Se determinó si los polimorfismos para los grupos estudiados se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimberg. Se relacionaron las variables empleando una tabla de contingencia y se calculó la razón de momios (RM) para determinar la probable asociación entre algún genotipo de los polimorfismos y la enfermedad, con una significación estadística de  $p < 0.05$  para chi cuadrada de Pearson y donde no fue aplicable el estadístico exacto de Fischer. Para los cálculos se empleó el programa SPSS versión 20.0.(18)

### Consideraciones éticas

El protocolo del trabajo fue sometido a consideración de la Asamblea de Investigadores del Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia, que constató que se habían respetado las normas establecidas por el Código de Deontología Médica de Venezuela aprobado en 1985 durante la LXXVI de la Federación Médica Venezolana; el Código de Bioética y Seguridad aprobado en enero de 1999 por el Ministerio de

Ciencia y Tecnología y el Fondo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (FONACIT), en su versión 2008 y la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos en su versión Seúl, 2008.

### >>> RESULTADOS

Los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF $\alpha$  se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimberg en ambos grupos. Mediante chi cuadrada de Pearson se demostró que las frecuencias no difirieron estadísticamente de las esperadas (para un nivel de significación de  $p < 0.05$ ) para ambos grupos (casos y controles); en ambos polimorfismos se observó chi cuadrada  $< 3.84$  (cuadro 1).

Para el polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$ , la

RM para CaP fue de 4.333, con intervalo de confianza a 95 % (IC 95 %) = 0.462-40.608,  $p = 0.179$ ; la RM para el genotipo GA fue de 4000, IC 95 % = 0.467-38.238, no significativo estadísticamente (cuadro 2).

Cuadro 1. Equilibrio de Hardy-Weimberg en los grupos de pacientes con cáncer de próstata e individuos sanos, para los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF $\alpha$

Grupo	Equilibrio de Hardy-Weimberg	
	238 TNF $\alpha$	308 TNF $\alpha$
Control	0.0067	0.2628
CaP	0.1108	1.0174

El polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$  mostró RM = 0.465, IC 95 % = 0.153-1.413 y  $p = 0.137$  para CaP; la RM para el genotipo GG fue de 1.172, IC 95 % = 0.931-1.477, no significativo estadística-mente (cuadro 3).

# 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](mailto:vacutainer@bd.com)



Cuadro 2. Cálculo de razón de momios para frecuencia genotípica del polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$  y cáncer de próstata

	Frecuencia genotípica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%		
					4.333	0.462-40.608
GA	4	10	1	2.5	4.000	0.467-34.238
GG	36	90	39	97.5	0.923	0.823-1.035

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza

Cuadro 3. Cálculo de razón de momios para frecuencia genotípica el polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$  y cáncer de próstata

	Frecuencia genotípica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%		
					0.465	0.153-1.413
GA	6	15	11	27.5	0.545	0.223-1.332
GG	34	85	29	72.5	1.172	0.931-1.477

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

Cuadro 4. Cálculo de razón de momios para la frecuencia alélica en el polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$  y cáncer de próstata

	Frecuencia alélica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%		
					4.158	0.454-38.047
A	4	5	1	1.25	4.000	0.457-35.008
G	76	95	79	98.75	0.962	0.910-1.017

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

Cuadro 5. Cálculo de razón de momios para la frecuencia alélica en el polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$  y cáncer de próstata

	Frecuencia alélica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%		
					0.730	0.241-2.208
A	6	7.5	11	13.75	0.750	0.273-2.064
G	74	92.5	69	86.25	1.028	0.934-1.131

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

Cuadro 6. Frecuencia haplotípica de los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF $\alpha$  en pacientes con cáncer de próstata y en individuos sanos control

Haplotipo 238/308	Control		CaP	
	n	%	n	%
GG + GG	28	70	30	75
GG + GA	11	27,5	6	15
GA + GG	1	2,5	4	10
GA + GA	0	0	0	0
Total	40	100	40	100

CaP = cáncer de próstata.

La probabilidad de riesgo entre las frecuencias alélicas y el CaP fue de 4.158, no significativa para ambos polimorfismos (A o G). Para el alelo A, en el polimorfismo 238 se observó RM = 4.00, IC 95 % = 0.457-35.008, no significativo estadísticamente (cuadro 4).

Tampoco no se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas del polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$  y el desarrollo de CaP: RM = 0.730, IC 95 % = 0.241-2.208, p = 0.390; para el alelo G se observó RM = 1.028, no significativa (cuadro 5). La frecuencia haplotípica de los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF $\alpha$  fue de 70 % para GG + GG en controles y 75 % en pacientes con CaP, con lo que constituyó el haplotipo más común en ambos grupos, seguido de GG + GA y GA + GG. Estos datos se resumen en el cuadro 6.

El riesgo de CaP asociado con la presencia de uno u otro polimorfismos GA (GG + GG, GG + GA o GA + GG) no fue significativo estadísticamente: RM = 1.286, IC 95 % = 0.480-3.442, p = 0.401; en el haplotipo GG + GG: RM = 1.071, IC 95 % = 0.817-1.404; en GA + GG y GG + GA: RM = 0.833, IC 95 % = 0.407-1.705. No se observó el haplotipo GA + GA en los sujetos control ni en los pacientes con CaP.

## >>> DISCUSIÓN

En este estudio de 40 pacientes CaP versus 40 controles pudimos observar varias asociaciones positivas (RM > 1): RM = 4.000 en frecuencia genotípica GA del polimorfismo 238 del gen TNF $\alpha$  y CaP; RM = 4.000 en el cálculo de las frecuencias alélicas para el alelo A. En ambos casos resultó estadísticamente no significativa.

En la frecuencia genotípica el polimorfismo 308 del gen TNF $\alpha$  y CaP observamos RM = 1.172 para el genotipo GG, que posteriormente se corroboró dependiente del



# 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

alelo G, con  $RM = 1.028$ . Esta asociación tampoco fue estadísticamente significativa.

La frecuencia haplotípica de 238 y 308 del gen TNF $\alpha$  en pacientes con CaP y en individuos sanos control se identificó  $RM = 1.286$ . La tendencia de este resultado se repitió para el haplotipo GG + GG con  $RM = 1.071$ , estadísticamente no significativa. Sorprendió la ausencia en esta población del haplotipo GA + GA.

Varios estudios han informado la asociación entre el riesgo de CaP y los polimorfismos del pro-motor TNF $\alpha$ -308 alelos G y A y TNF $\alpha$ -238 alelos G y A, pero los resultados son controvertidos. Un solo estudio puede no tener suficiente poder para demostrar completamente esta complicada relación genética debido a que las muestras son relativamente pequeñas y tienen un bajo poder estadístico. Los estudios más grandes podrían superar esta desventaja.(9,10,12,13)

De hecho, como un ejercicio matemático y partiendo de la premisa de que los valores encontrados en este grupo se repetirían en grupos de igual tamaño, el aumento de la muestra de individuos control de 40 a 120 debería establecer una diferencia significativa para la presencia del polimorfismo 238 G o A, pero esta estimación es solo especulativa.

Un metaanálisis de todos los datos disponibles sobre la asociación entre el polimorfismo TNF $\alpha$ -238 alelos G y A y el riesgo de CaP (que incluyó cinco estudios), que en total abarcó 1967 casos de CaP y 2004 controles, demostró que el polimorfismo TNF $\alpha$ -238 alelos G y A no se asoció significativamente con el riesgo de CaP, no solo en la población general, sino también en los análisis de subgrupos estratificados por origen étnico y origen de los controles.

Respecto al polimorfismo TNF $\alpha$ -308 alelos G y A, se encontró que este polimorfismo no se asoció con la susceptibilidad al CaP. Sin embargo, es necesario aclarar que ese metaanálisis solo incluyó seis estudios elegibles y desde esa fecha se han publicado varios estudios nuevos con más datos; por lo tanto, ese metaanálisis puede no ser exhaustivo y su resultado final puede estar sesgado.(19)

Efectivamente, los datos de 14 estudios que incluyeron 5757 casos de CaP y 6137 controles sugirieron que no existía asociación significativa entre el polimorfismo TNF $\alpha$ -308 alelos G y A y el riesgo de CaP en los modelos genéticos en las poblaciones en general, lo que es consistente con los hallazgos previos.(19,20) Sin embargo, cuando se estratificó el análisis según la procedencia de los controles, se hizo evidente un aumento significativo en el riesgo de CaP en el modelo aditivo AG versus GG ( $RM = 1.477$ , IC 95 % = 1.047-2.085,  $p = 0.026$ ,  $I^2 = 0.0$  %,  $PQ = 0.602$  para la heterogeneidad) y el modelo dominante AA + AG versus GG ( $RM = 1.531$ , IC 95 % = 1.093-2.145,  $p = 0.013$ ,  $I^2 = 0.0$  %,  $PQ = 0.628$  para la heterogeneidad), pero no así en el modelo recesivo AA versus AG + GG ( $RM = 2.65$ , IC 95 % = 0.679-10.341,  $p = 0.161$ ,  $I^2 = 0.0$  %,  $PQ = 0.997$  para la heterogeneidad). Este resultado puede tener poco poder porque el tamaño de la muestra de los voluntarios sanos estudiados fue relativamente pequeño y los sujetos control pudieron no ser siempre representativos de la población general. Por lo tanto, se requerirá un diseño metodológicamente superior, como un estudio poblacional representativo, para aumentar el poder estadístico y evitar de esta forma el sesgo de selección.(21)

## >>> CONCLUSIONES

Los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF $\alpha$  se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimberg,

tanto en los individuos con CaP como en los individuos sanos. Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con CaP presentó el genotipo GA en la región promotora 238, no así los individuos sanos o controles, en los que el genotipo GA en el polimorfismo 238 fue prácticamente inexistente. El polimorfismo 308 presentó una frecuencia similar a la del grupo de pacientes con CaP y controles. En este estudio no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos 308 y 238 de TNF $\alpha$  y CaP en ninguno de los modelos genéticos analizados.

Es de considerar que la etiología del CaP no pueda ser explicada por la variabilidad alélica en un solo gen, debido a su naturaleza poligénica y multifactorial, la cual resulta probablemente de interacciones complejas entre diferentes variantes genéticas y factores ambientales. Los estudios de asociación en enfermedades humanas complejas suelen presentar resultados contradictorios; las diferencias pudieran atribuirse a variaciones metodológicas, limitaciones del tamaño de las muestras, clasificación errónea del fenotipo o diferencias en las frecuencias subyacentes de alelos en los grupos poblacionales estudiados. Para aclarar el papel de los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF $\alpha$  en la carcinogénesis en la próstata son necesarios estudios de la población zuliana con muestras más grandes.

## >>> AGRADECIMIENTO

El trabajo presentado recibió financiamiento como parte del Proyecto CONDES 0444-10. ■

## >>> REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad de la República Bolivariana de Venezuela. Venezuela: Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2014.
2. Scher HI. Enfermedades benignas y malignas de la próstata. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. Décima novena edición. EE. UU.: McGraw-Hill; 2015.
3. Zhu LB, Zhao ST, Xu TZ, Wang H. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced a disintegrin and metalloprotease 10 increases apoptosis resistance in prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 2014;7(3):897-901.
4. Thun M, Thun M, Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
5. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. EE. UU.: McGraw-Hill; 2008.
6. Beers M, Porter R, editores. El manual Merck. EE. UU.: Elsevier; 2007.
7. MacLennan G, Eisenberg R, Fleshman R, Taylor J, Fu P, Resnick M, et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow-up study. *J Urol*. 2006;176(3):1012-1016.
8. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Saunders; 2007.
9. Sáenz-López P, Carretero R, Cózar J, Romero J, Canton J, Vilchez JR, et al. Genetic polymorphisms of RANTES, IL1-A, MCP-1 and TNF-A genes in patients with prostate cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:382.
10. Zabaleta J, Lin HY, Sierra RA, Hall MC, Clark PE, Sartor OA, et al. Interactions of cytokine gene polymorphisms in prostate cancer risk. *Carcinogenesis*. 2008;29(3):573-578.
11. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):218-228.
12. Wu HC, Chang CH, Chen HY, Tsai FJ, Tsai JJ, Chen WC. p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor- $\alpha$  gene is associated with prostate cancer. *Urol Int*. 2004;73(1):41-46.
13. McCarron S, Edwards S, Evans PR, Gibbs R, Dearnaley DP, Dowe A, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res*. 2002;62(12):3369-3372.
14. Danforth KN, Rodríguez C, Hayes RB, Sakoda LC, Huang WY, Yu K, et al. TNF polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate*. 2008;1;68(4):400-407. DOI: 10.1002/pros.20694
15. Anaya J. Descripción molecular del TNF- $\alpha$ . *Reumatología*. 2003;19(2):112-120.
16. Miller SA, Dikes DD, Polesky HF. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acid Res*. 1987;16(3):1215.
17. Fargion S, Valenti L, Dongiovanni P, Ludovica A. TNF $\alpha$  promotor polymorphism. En: Corti A, Ghezzi P. Tumor necrosis factor. Methods and protocols. EE. UU.: Humana Press; 2004.
18. SPSS 20 statistical analysis, data mining, text analytics, data collection, collaboration & deployment. EE. UU.: International Business Machines; 2012.
19. Wang J, Cao C, Luo H, Xiong S, Xu Y, Xiong W. Tumour necrosis factor alpha-308G/A polymorphism and risk of the four most frequent cancers: a meta-analysis. *Int J Immunogenet*. 2011;38:311-320.
20. Mangyuan W, Zhenwei H, Jiaming L, Banghua L. TNF $\alpha$  gene-308 G/A polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-based Med*. 2012;8:1030-1034.
21. Ma L, Zhao J, Li T, He Y, Wang J, Xie L, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2014;25(9):74.

**MEG@NALIZAR**  
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

### ● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●

Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

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





## Soluciones para Banco de Sangre de Roche Diagnóstica

**>>>** La especificidad y confiabilidad de los resultados en los bancos de sangre son imprescindibles para suministrar productos sanguíneos seguros y a tiempo. Roche ofrece un portafolio completo para el tamizaje integral de enfermedades infecciosas de sangre y plasma con tecnología de punta.

### *Sensibilidad máxima para una sangre más segura*

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

- la tecnología innovadora de sus productos

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

- la alta especificidad de los ensayos **Elecsys®** reduce la necesidad de repetir las determinaciones. Adicionalmente, los cortos tiempos de reacción y la automatización generan ahorros de tiempo considerables.



# Sensibilidad máxima para una sangre más segura

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



**cobas® e 411**



**cobas® 600 e 601**



**cobas® 8000 e 801**



**cobas® 8000 e 602**

## Serología

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



**cobas® s 201**

## NAT

- TaqScreen MPX 2.0

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

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

Las múltiples opciones y combinaciones que ofrecen las plataformas **cobas e** se ajustan a las necesidades cambiantes de los bancos de sangre y laboratorios, con foco en la obtención de sangre segura y resultados veloces. Estas plataformas con **tecnología de electroquimioluminiscencia (ECL)** constituyen una solución veloz y confiable para el tamizaje serológico en banco de sangre.

El tamizaje de las donaciones con la **tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) en los instrumentos cobas s201**, permite elevar la seguridad de la sangre a transfundir, con una detección precoz del período de ventana.

*En Roche nos esforzamos por mejorar continuamente y satisfacer las necesidades de evolución de los bancos de sangre. Esto incluye desarrollar nuevos sistemas pre-analíticos y analíticos de alto rendimiento y también innovar en nuevos paneles de ensayos para ampliar el portafolio de pruebas que ofrecemos a nuestros clientes.*

*El respaldo de Roche y su trayectoria y liderazgo tanto internacional como local garantizan soluciones robustas, de alta calidad y un nivel de servicio de excelencia.*

#### • **Recuadro 1 con el listado:**

##### **Portafolio Roche:**

##### **Serología**

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

##### **NAT**

TaqScreen MPX 2.0

#### • **Recuadro 2**

Roche ofrece un portafolio completo para el tamizaje integral de enfermedades infecciosas en bancos de sangre y de plasma, incluyendo Serología, NAT y Automatización

##### **Más información:**

Soluciones Roche para Banco de Sangre -  
Introducción

<https://rochedia.showpad.com/share/BVSle71XD3KcUNOhkhzXF>

Soluciones Roche para Banco de Sangre -  
Serología

<https://rochedia.showpad.com/share/puTUon6EZdzaWcx58GMa7>

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

**Uso profesional exclusivo. ■**

# Hb A1c. Separación clara, nítida y precisa

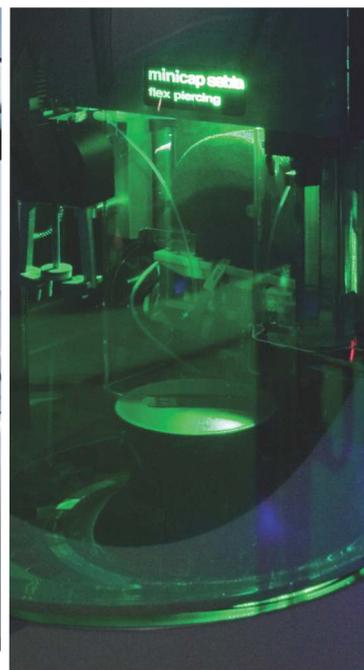
## Alta resolución de separación por electroforesis capilar



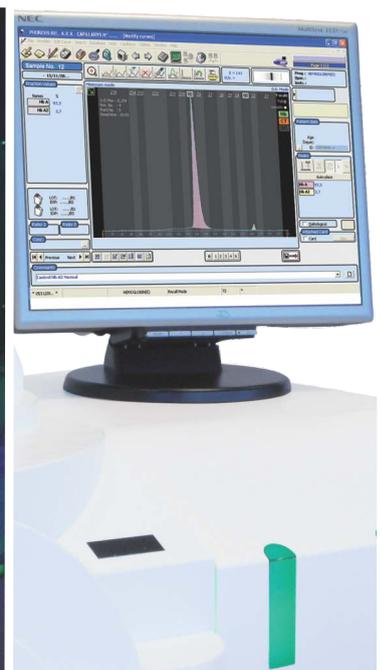
Capillary 3 TERA MC3



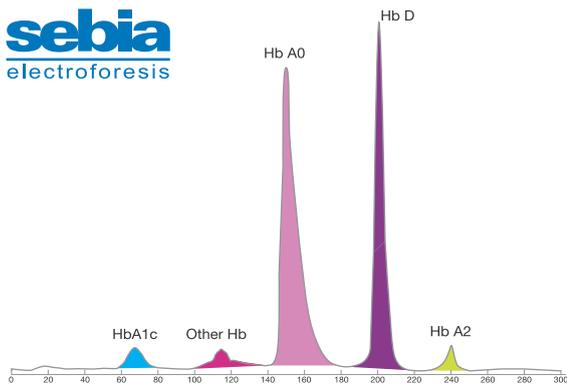
Hydrasys 2



Minicap Flex Piercing



Capillary 2 Flex Piercing



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

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

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

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

**BG ANALIZADORES S.A.**  
**Casa Central:**

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

**Sucursal Neuquén:**

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

**Oficina Comercial Bahía Blanca**

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



**BG Analizadores**  
**SOLUCIONES PERSONALIZADAS**  
 www.bganalizadores.com.ar



## Evaluación de reactantes de fase aguda como predictores de bacteriemia en niños con fiebre, leucemia aguda y linfoma

**>>>** La primera causa de mortalidad en pacientes con cáncer deriva de su enfermedad primaria y la segunda de complicaciones relacionadas con infección. Por este motivo es de suma importancia predecir una infección en estadios tempranos, es por ello que se evaluó en este trabajo la importancia de los reactantes de fase aguda como eritrosedimentación (ESD), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en niños con cáncer para el diagnóstico y seguimiento de estos procesos.

### **>>> AUTORES**

Dres. A. M. Silva\*, J. Méndez\*\*, M. A. Fernández Barbieri\*\*\*, A. Maro\*\*\*\*, F. Bois\*\*\*\*\*

\*Médica Pediatra.

\*\*Jefe del Departamento de Pediatría.

\*\*\*Jefa del Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica.

\*\*\*\*Médica Hemato-Oncóloga Infantil. Hospital Alemán. Buenos Aires.

\*\*\*\*\* Médico Pediatra, especialista en Terapia Intensiva Pediátrica.

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Medicina Infantil 2019; XXVI: 19-26.

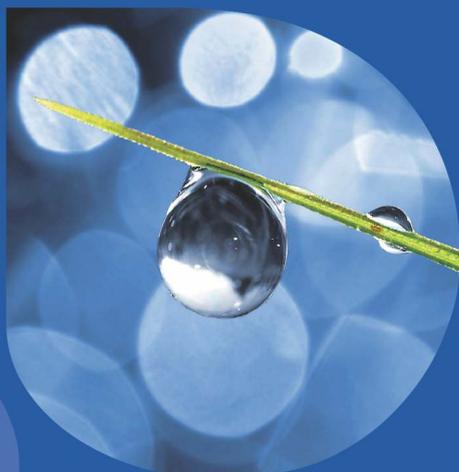
### **>>> CORRESPONDENCIA**

Ana María Silva.

E-mail: ana\_maria\_silva@live.com



# Tecnología escalable que acompaña su crecimiento



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



#### PUBLISHER

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



#### WEB

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

#### CONNECT

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



#### MICROBIOLOGÍA

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



#### SISTEMA DE TRACKING DE MUESTRAS

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

#### CONECTOR

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



LABORATORY  
INFORMATION  
SYSTEM®

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

LITE

PRO

ENT

 **NextLAB®**

SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by Genetrics S.A.

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429BNT Núñez Buenos Aires

T. (+5411) 52 63 02 75 Rot

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

info@nextlab.com.ar

## >>> RESUMEN

**Introducción:** para predecir una infección en estadios tempranos en niños con cáncer se han evaluado marcadores como ESD, PCR y PCT. **Objetivo:** evaluar la precisión diagnóstica para bacteriemia de estos marcadores al ingreso en niños con fiebre y leucemia aguda (LA) o linfoma (L) internados entre 2013-2016. **Métodos:** estudio analítico retrospectivo. Revisión de historias clínicas. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva ROC para cada marcador en MedCalc® V16.8.4. Se obtuvo autorización del Comité de Ética. **Resultados:** en total se internaron 31 niños con diagnóstico de LA y L, 19 presentaron fiebre y 12 no. Hubo 40 episodios de fiebre clasificados en 4 grupos: bacteriemia 14 (35%), infección documentada microbiológicamente 5 (12.5%), infección documentada clínicamente 2 (5%) y fiebre de origen desconocido 19 (47.5%). Los niveles de PCT fueron mayores en el grupo de bacteriemia registrando un valor promedio de 1,17ng/ mL (p: 0.045). El área bajo la curva ROC entre el grupo con y sin bacteriemia fue de 0.50 para ESD, 0.65 para PCR y 0.83 para PCT con S de 77.78%, E de 66.67%, VPP de 50% y VPN de 92.86%. **Discusión:** la PCT mostró ser el más eficaz que ESD y PCR para predecir bacteriemia. Se deben realizar investigaciones con biomarcadores con el objeto de disminuir el uso inadecuado de antibióticos en pacientes con fiebre secundaria a enfermedad y acortar los tiempos de tratamiento en pacientes con infecciones adecuadamente resueltas mejorando ampliamente la calidad de vida en niños con cáncer.

**Palabras clave:** procalcitonina, proteína c reactiva, eritrosedimentación, bacteriemia, fiebre, leucemia, linfoma, cáncer infantil.

## >>> INTRODUCCION

El cáncer es la segunda causa de muerte entre niños de 5 a 14 años en Argentina<sup>1</sup> y la tercer o cuarta causa de mortalidad infantil en países en desarrollo<sup>2</sup>. Los tumores más frecuentes en pediatría son las leucemias, linfomas y neoplasias cerebrales o de médula ósea.

Actualmente existen pocos registros de enfermedad oncológica en América Latina. Según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) para el período 2000-2008 se reportaron 11447 niños con cáncer, en promedio 1272 casos por año, con una tasa de incidencia de 128,5 casos por cada 1000 000 niños entre los 0 y 14 años. Las leucemias y linfomas representaron el 36,8% y 12,7% del total de casos, respectivamente<sup>(3)</sup>.

La primera causa de mortalidad en pacientes con cáncer deriva de su enfermedad primaria y la segunda de complicaciones relacionadas con infección<sup>(4)</sup>. La presencia de neutropenia es un factor determinante de aparición y gravedad de infecciones en los pacientes con leucemias y linfomas.

El pronóstico de las neoplasias hematológicas ha mejorado con la aparición de la quimioterapia (QT) y avances en las medidas de soporte del paciente inmunocomprometido.

Sin embargo a pesar de estos cuidados las infecciones continúan siendo frecuentes y ocasionan gran morbimortalidad en este grupo<sup>(5)</sup>.

Para predecir una infección en estadios tempranos se han evaluado a lo largo del tiempo distintos marcadores inflamatorios como eritrosedimentación (ESD), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en niños con cáncer.

La ESD es una prueba no específica para evaluar las elevaciones de proteínas de fase aguda que se producen en diversas enfermedades agudas y crónicas (6). En 1887 el Dr. Edmund Faustyn Biernacki la describió como marcador de inflamación. Demostró que el nivel de fibrinógeno –un reactante de fase aguda- en plasma afecta la sedimentación de los glóbulos rojos y debido a que los niveles de fibrinógeno se incrementan durante las enfermedades febriles la ESD también aumenta(7). Existe una tendencia para dejar de realizar la ESD por cuestiones de bioseguridad y poca utilidad en la mayoría de las infecciones.

La anemia y múltiples características plasmáticas como hipoalbuminemia, aumento de fibrinógeno y globulinas pueden incrementar la ESD. Ésta se aumenta luego de 24-48 horas del inicio de la inflamación y, debido a que el

fibrinógeno tiene una vida media aproximada de 100 horas(8) y la Inmunoglobulina G (IgG) –principal globulina en sangre- de 7 a 21 días(9), permanece elevada durante varios días e incluso semanas tras la resolución del proceso inflamatorio(10).

En contraste con la ESD que mide el efecto combinado de muchas proteínas de fase aguda la PCR identifica una proteína específica. Fue descubierta en 1930 por Tillet y Francis durante estudios serológicos en pacientes con neumonía neumocócica(11).

Descubrieron una proteína plasmática que inducía precipitación de la fracción polisacárida (fracción C) de la pared celular del *Streptococcus pneumoniae* –de ahí su nombre- en el suero de pacientes enfermos, capacidad que desaparece en



## Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

### Enfermedades Infecciosas

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

### Autoinmunidad

AINA-B	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
Cemp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein -M	Insulin
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.



pacientes recuperados(12).

La PCR es sintetizada por el hígado en respuesta a citoquinas reguladoras como interleuquinas 1b y 6 (IL -1b, IL -6) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Se une a la fosfocolina de células dañadas y bacterias activando el complemento y promoviendo la fagocitosis(13).

Aumenta a las 4- 6 horas del inicio de la inflamación, se duplica cada 8 horas y alcanza el pico a las 36 -50 horas. Los niveles de PCR caen rápidamente 4 a 7 días después de la resolución del daño tisular(14).

Finalmente, la PCT es un péptido compuesto por 116 aminoácidos también llamado prohormona de calcitonina. Su elevación anormal en niños con infecciones bacterianas fue descrita en 1993 por Assicot et al(15). Es producida principalmente por los hepatocitos pero también por otros tejidos como riñón, adipocitos y miocitos en respuesta a toxinas bacterianas.

Los niveles de PCT aumentan 2- 3 horas después de la inyección de endotoxinas en sujetos sanos y su vida media sérica es de 25 -30 horas(16). Esto la convierte en un marcador muy útil comparado con PCR y ESD que incrementan solo después de 24 horas de instaurada la infección y tienen una vida media mayor a 2-3 días(17).

La importancia de reconocer precozmente la posibilidad de algún proceso infeccioso en pacientes oncológicos radica en realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno de las infecciones graves(18).

Diferenciar rápidamente entre infección o fiebre por otra causa permitiría mejorar situaciones como el retraso en los tiempos óptimos para la administración de citostáticos, altos costos

de hospitalización(19), uso de medicación de amplio espectro y desarrollo de multirresistencia que a futuro significan un incremento en la mortalidad.

El “Consenso de diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer” de SLI-PE, publicado en la Revista Chilena de Infectología, sugiere la inclusión de los biomarcadores en la definición de riesgo en los episodios de neutropenia y fiebre. Por tanto nos planteamos conocer la eficacia de la ESD, PCR y PCT como predictores de bacteriemia en niños con fiebre y neoplasias hematológicas.

## >>> OBJETIVOS

### Objetivo general

Evaluar la eficacia de la ESD, PCR y PCT como predictores de bacteriemia al ingreso en niños con fiebre y leucemia aguda (LA) o linfoma (L) internados en el Hospital Alemán de Buenos Aires durante el periodo agosto 2013-2016.

### Objetivos específicos

Describir al momento del ingreso la presencia de neutropenia en el grupo con bacteriemia y el grupo sin bacteriemia.

Describir y comparar el comportamiento diario de los reactantes de fase aguda PCT, PCR, ESD en cada grupo de los episodios febriles estudiados.

## >>> POBLACION Y METODOS

Tipo de estudio

Estudio descriptivo retrospectivo



# 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](http://www.diestroweb.com)  
[info@diestroweb.com](mailto:info@diestroweb.com)

Comuníquese  
con nosotros:  
+ 54 11 4709 7707

**Diestro**  
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

## Periodo

Duración de 3 años. Desde el 01 de Septiembre de 2013 hasta el 31 de Agosto de 2016.

## Criterios de inclusión

Niños entre 0 y 18 años con diagnóstico de LA y L en diferentes estadios de quimioterapia que hayan sido internados por fiebre en el Hospital Alemán de Buenos Aires.

En quienes se haya realizado prueba de reactantes de fase aguda (PCT, PCR y ESD) al ingreso y en el seguimiento de la internación.

## Criterios de exclusión

Se excluyeron casos en los que la historia clínica se encontraba incompleta o no contaban con los datos de reactantes de fase aguda al ingreso.

## >>> MÉTODOS

Se realizó una revisión de historias clínicas de los pacientes en el archivo electrónico del hospital extrayendo los siguientes datos:

- Sexo, edad, enfermedad de base, edad al momento del diagnóstico, tipo y fecha de quimio-terapia previa al episodio febril, valor de temperatura, valor absoluto de neutrófilos, niveles de ESD, PCR y PCT, estudios de microbiología (hemocultivos, retrocultivos, urocultivo, cultivo de LCR; IFI y PCR) estudios de imagen, días de internación y evolución clínica.

## Técnicas de laboratorio

Las mediciones de ESD, PCR y PCT se

solicitaban al momento del ingreso y después con periodicidad de cada 48 horas. Se realizaron en el Área de Bioquímica y Hematología del Laboratorio Domecq&Lafage del Hospital Alemán según las siguientes técnicas:

### 1. Eritrosedimentación (ESD)

- Método: método automatizado o manual de Westergren, según el volumen de la muestra.
- Equipo: automatizado: VESMATIC CUBE 30 de DIESSE, manual: método Westergren.
- Unidades: milímetros por hora (mm/h).
- Rango normal: hombres: 1-20mm/h, mujeres: 1-15mm/h.
- Descripción metodológica de la prueba: mide la velocidad de sedimentación globular por método óptico (automatizado equiparable a método manual) o manual de Westergren.
- Duración aproximada de la prueba: método automatizado 33 minutos, método manual 60 min.
- Referencias: [www.diesse.it](http://www.diesse.it), manual uso Ves-Matic cube 30\_español, Rev 1.03.

### 2. Proteína C Reactiva (PCR)

- Método: inmunoturbidimetría.
- Equipo: Cobas C-501, Roche.
- Unidades: miligramos por litro (mg/L).
- Rango normal: hasta 5mg/L (consensuado para adultos).
- Descripción metodológica de la prueba: la PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti PCR. El precipitado se determina por turbidimetría.
- Duración aproximada de la prueba: 10 minutos.
- Referencias: inserto del método provisto por el fabricante: "CRPL3, Cobas, Roche Diagnostic. Version 8.0, 10-2013".

### 3. Procalcitonina (PCT)

- Método: método electroquimioluminiscente.
- Equipo: Cobas e-601, Roche.
- Unidades: nanogramos por mililitro (ng/mL).
- Rango normal: valores mayores o iguales a 0,5ng/mL se asocian a infecciones de alto riesgo (p ej: sepsis).
- Descripción metodológica de la prueba: técnica sandwich con doble anticuerpo anti-PCT y señal electroquimioluminiscente.
- Duración aproximada de la prueba: 20 minutos.
- Referencias: Inserto del método "Elecsys BRAHMS PCT, Cobas, Roche Diagnostic. Versión 11.0, 03-2016".

#### Definiciones(20)

- Fiebre: registro único de temperatura axilar

≥38°C.

- Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤500/mm<sup>3</sup>.
- Neutropenia profunda: RAN <100/mm<sup>3</sup>.
- Neutropenia febril de alto riesgo: enfermedad no controlada (segundo tumor, recaída, tratamiento mielotóxico), <7 días de realizada la quimioterapia, foco (mucositis grave, perianal, celulitis extensa, neumopatía), mal estado general,
- PCR >90 mg/l, plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, presencia de comorbilidad grave.
- Neutropenia febril de bajo riesgo: enfermedad en remisión, >10 días de realizada la quimioterapia, buen estado general, mayor de 12 meses de edad, sin mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neumopatía, alguna evidencia de recuperación medular, PCR baja, ausencia de comorbilidad grave.



## AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

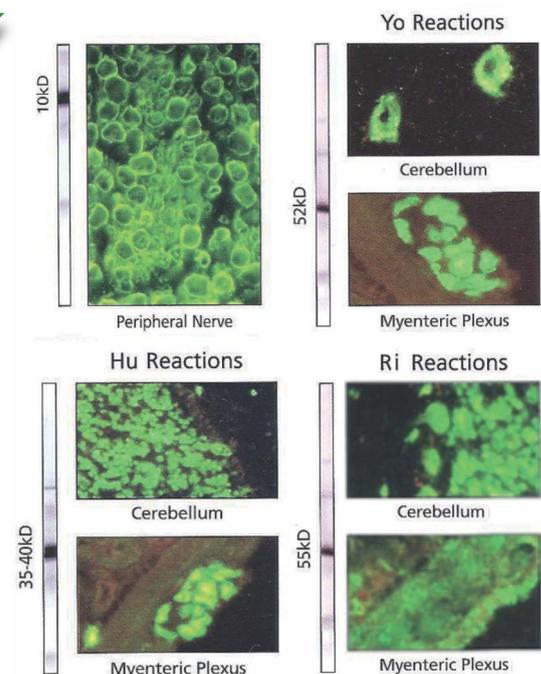
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización



- Bacteriemia: presencia de bacterias en sangre en uno o más hemocultivos.
- Infección documentada microbiológicamente
- (IDM): infección por un microorganismo patógeno aislado en una muestra estéril a excepción de sangre.
- Infección documentada clínicamente (IDC): episodio febril con foco clínico de infección y cultivos negativos.
- Fiebre de origen indeterminado (FOI): episodio febril que no puede ser clasificado en ninguno
- de los grupos anteriores.

De acuerdo a las definiciones descritas para el presente estudio se clasificó la población en 4 grupos:

- Bacteriemia.
- Infección documentada microbiológicamente (IDM).
- Infección documentada clínicamente (IDC).
- Fiebre de origen indeterminado (FOI).

### Protocolo de atención de casos

Todos los episodios con neutropenia febril recibieron tratamiento según las Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer de la Sociedad Argentina de Infectología(21).

Los episodios febriles sin neutropenia fueron abordados y tratados según las directrices de Soporte clínico oncológico en el paciente pediátrico del Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud de la Nación Argentina(22) y además se realizaron los análisis de reactantes.

Los tratamientos fueron ajustados según la mejoría clínica y los resultados de antibiogramas o estudios de microbiología correspondientes.

### Estadística

Se creó una base de datos en la hoja de cálculo Excel de Microsoft Office 2010 y se realizó el análisis descriptivo y caracterización de los grupos en estudio. Los datos obtenidos fueron procesados por medias aritméticas y medianas con sus respectivos cuartiles.

La comparación entre los grupos se hizo a través del test de Fisher para todas las variables cualitativas. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó el test t-Student.

Para definir la precisión diagnóstica de cada test, se realizó el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y al área bajo la curva ROC para cada uno de los marcadores al ingreso, en el paquete estadístico MedCalc® V16.8.4.

### Ética

Se obtuvo autorización del Comité de Ética del Hospital para revisar las historias clínicas. Además al recolectar la información de los casos no se registró ningún dato que permitiera la identificación del paciente, resguardando la intimidad del individuo y la confidencialidad de la información, siguiendo así lo establecido en la Declaración de Helsinki.

## >>> RESULTADOS

En los 3 años evaluados hubo 31 niños internados con diagnóstico de LA y L en el Hospital Alemán de Buenos Aires, 19 presentaron fiebre y 12 permanecieron sin fiebre durante todo el tratamiento. Se analizó el grupo de pacientes febriles, tamaño de muestra: (19).

De los 19 pacientes estudiados 15 fueron

hombres (79%) y 4 mujeres (21%) que registraron en total 40 episodios de fiebre, 22 con neutropenia y 18 sin neutropenia, clasificados en 4 grupos:

1) Bacteriemia con 14 episodios equivalentes al 35%, IDM con 5 episodios equivalentes al 12,5%, 3) IDC con 2 episodios equivalentes al 5% y 4) FOI con 19 episodios equivalentes al 47,5%.

Los datos demográficos mostraron que en el grupo con bacteriemia 93% de los casos fueron del género masculino versus 69% en los grupos sin bacteriemia y la mediana de la edad fue de 8 y 7 años, respectivamente.

Respecto a la enfermedad oncológica de base del total de pacientes, 9 tenían diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (47%), 4 leucemia mieloide

aguda (21%), 4 linfoma No Hodgking (21%) y 2 linfoma de Hodgking (11%). En el grupo de bacteriemia 71% correspondían a leucemias agudas y 29% a linfomas mientras que en los no bacteriémicos la leucemia se presentó en 85% y el linfoma en 15% de los casos.

El 57% de los episodios febriles con bacteriemia transcurrieron entre el primer y sexto día post quimioterapia, similar a lo registrado en los demás grupos.

Los días totales de internación fueron menores en los grupos IDM, IDC y FOI con un valor medio de 3 días mientras que el grupo con bacteriemia registró estancias más prolongadas con un promedio de 13 días.

Los aislamientos microbiológicos en

## DIRLJI BCC-3600

Contador Hematológico.

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



## PROMO DIRECTA DE FÁBRICA.

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

**AHORRA: USD 2.660 +IVA**

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

**EL PRECIO  
MÁS BAJO  
EN SU SEGMENTO**

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

**+INFORMACIÓN**



**+54 9 291 575 8350**

**ventas@bernardolew.com.ar**



IMPORTA Y DISTRIBUYE

**Bernardo Lew**  
Importador de Soluciones para Laboratorios



[www.bernardolew.com.ar](http://www.bernardolew.com.ar)



bacteriemia fueron 10 Gram positivos (71,4%): *Staphylococcus epidermidis*(5), *Staphylococcus aureus* metilino resistente -SAMR (1), *Staphylococcus hominis* (1), *Streptococcus mitis* (2), *Streptococcus pneumoniae*(1) y 4 Gram negativos (28,6%): *Escherichia coli* (2), *Pseudomonas aeruginosa*(2).

En el grupo de IDM se aislaron 2 bacterias (20%): *Haemophilus influenzae* no del tipo B (1), *Streptococcus viridans* (1); 6 virus (60%): *virussin-cital respiratorio humano -VSR* (1), *virus Influenza A - H1N1* (1), *Rotavirus* (1), *virus Bk* (1), *Adenovirus* (1), *virus Herpes simple - VHS* (1); y 2 hongos (20%): *Candida albicans* (1), *Exserohilum spp* (1). Las IDC correspondieron a un episodio de gastroenteritis aguda y uno de neumonitis.

Al momento del ingreso 55% de los episodios febriles cursaron con neutropenia y 45% tuvieron recuento absoluto de neutrófilos  $>500\text{mm}^3$ . En el grupo de bacteriemia 64% de los episodios tuvieron neutropenia el primer día de fiebre versus 50% en los grupos sin bacteriemia, siendo esta diferencia no significativa (0,531).

Los valores promedio y desviaciones estándar de cada reactante de fase aguda en los diferentes grupos se registraron en la Tabla 1. Se observó que hubo niveles de ESD ligeramente más altos en el grupo de bacteriemia sin embargo la diferencia con los demás grupos estudiados no fue estadísticamente significativa (p:0,638).

En general la PCR registró valores elevados en todos los grupos y fue mayor en el grupo de FOI con 68,33mg/L y menor en el grupo de bacteriemia con 28,77mg/L, sin diferencia significativa entre ellos (p:0,365).

Al comparar los niveles de PCT entre el grupo de bacteriemia y los otros grupos (IDM, IDC

y FOI) se encontró que fueron mayores en el grupo de bacteriemia registrando un valor promedio de 1,17ng/mL-con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p: 0,045) en el día de inicio de la fiebre.

Se evaluó el comportamiento diario de los reactantes de fase aguda (Figura 1) encontrando que la ESD es superior al punto de corte durante el primer día de fiebre en los grupos de bacteriemia, IDM, FOI y es inferior a este valor en el grupo de IDC. El máximo incremento de ESD en el grupo de bacteriemia se evidenció al 4° día del cuadro febril descendiendo alrededor del 6° día. En el grupo FOI el mayor incremento se registró al 7° día con un descenso en las 24 horas siguientes. A pesar de esta tendencia, en general el comportamiento de la ESD resultó ser variable para todos los grupos.

Al momento del ingreso la PCR fue inferior al valor de corte en los episodios de bacteriemia, el 2° día de la fiebre encuentra su valor máximo e inicia un descenso lento y progresivo que negativiza alrededor del 5° día. Los grupos de IDM e IDC tuvieron su máximo registro el 1° día que fue descendiendo hasta bajar el punto de corte entre el 4° y 5° día. En los episodios con FOI, la PCR inició superior al punto de corte y registró un aumento desde el 3° día de fiebre que descendió en el día 7°, con un segundo incremento al 9° día.

La PCT fue positiva al inicio de la fiebre solamente en el grupo de bacteriemia y presentó un incremento que alcanzó su pico máximo entre los días 5° y 6° con posterior caída al día 7°. Los episodios febriles de los grupos IDM e IDC tuvieron valores de PCT menores al valor de corte durante todo el periodo evaluado. El grupo FOI tuvo valores negativos el 1° día de fiebre que fueron incrementándose hasta un valor máximo valor el 4° día con descenso sobre el día 7°. Se presentó un segundo pico alrededor del día 9° para el grupo de





MONTEBIO

NUEVO LANZAMIENTO



## Coagulómetro Q Labs ElectroMeter Plus



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

### **Pruebas disponibles para el qLabs ElectroMeter**

**Plus:** PT / INR - APTT - Combo PT / APTT

Portátil y fácil de usar, la plataforma qLabs ofrece:

Tiras descartables de bajo costo

Equipo de mano ligero y compacto

Alta precisión con calidad de laboratorio: 5% CV

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

Sangre por punción dactilar: menos de 10 µl

Prueba rápida: 2-7 minutos

Comunicaciones inalámbricas para facilitar la carga de datos

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

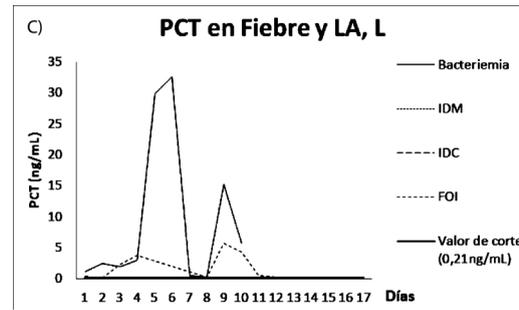
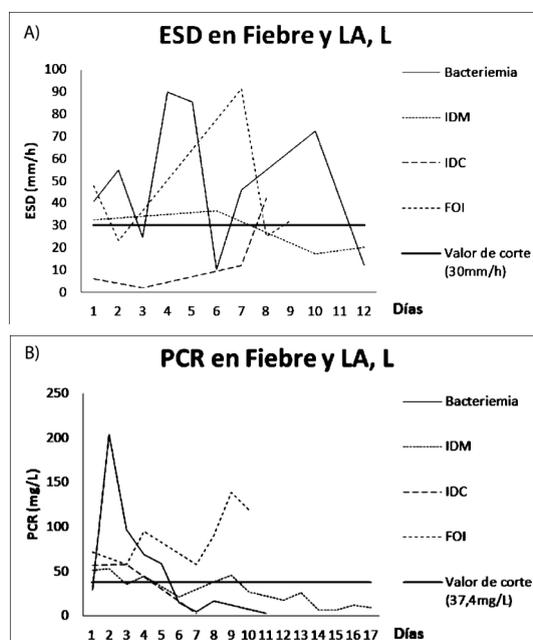
bacteriemia y FOI.

>> Tabla 1: Valores de eritrosedimentación, proteína c reactiva y procalcitonina expresados como media  $\pm$  desviación estandar (mediana) el día de inicio de la fiebre.

	ESD (mm/h) <sup>1</sup>		PCR (mg/L) <sup>2</sup>		PCT(ng/mL) <sup>3</sup>	
	Media	DE <sup>4</sup>	Media	DE <sup>4</sup>	Media	DE <sup>4</sup>
Bacteriemia	40,50	$\pm$ 45,11	28,77	$\pm$ 22,98	1,17	$\pm$ 2,12
IDM <sup>5</sup>	32,33	$\pm$ 27,32	51,60	$\pm$ 59,99	0,20	$\pm$ 0,09
IDC <sup>6</sup>	6	$\pm$ 0	56,60	$\pm$ 58,83	0,16	$\pm$ 0
FOI <sup>7</sup>	35,91	$\pm$ 47,16	68,33	$\pm$ 62,34	0,35	$\pm$ 0,95
P <sup>8</sup>	0,638		0,365		0,045	

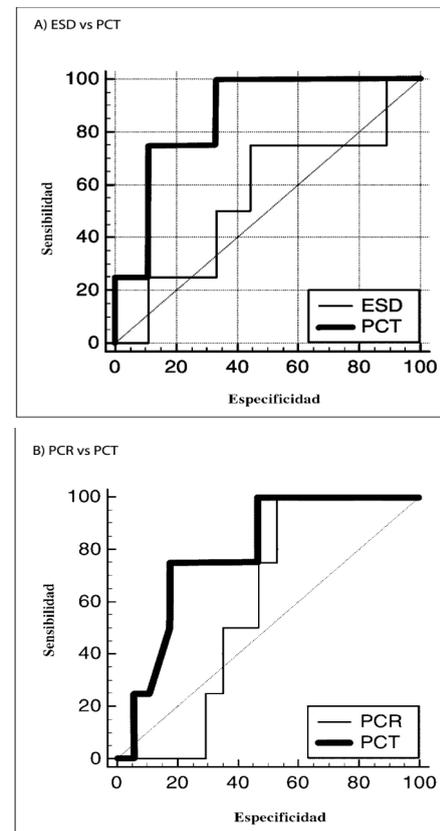
1. Eritrosedimentación, en milímetros por hora (mm/h).
2. Proteína C reactiva, en miligramos por litro (mg/L).
3. Procalcitonina, en nanogramos por mililitro (ng/mL).
4. Desviación estándar.
5. Infección documentada microbiológicamente.
6. Infección documentada clínicamente.
7. Fiebre de origen indeterminado.
8. Test de Fisher.

>> Figura 1: Comportamiento diario de los reactantes de fase aguda en niños con fiebre y leucemia aguda o linfoma.



En la Figura 2 se muestran las diferentes áreas bajo la curva ROC para cada uno de los marcadores ESD, PCR y PCT al momento del inicio de la fiebre en los niños con LA y L.

>> Figura 2: Areas bajo la curva ROC para cada uno de los tres marcadores ESD, PCR y PCT.



El área bajo la curva ROC para la ESD entre el grupo con bacteriemia y el grupo sin bacteriemia fue de 0,50 con punto de corte óptimo  $<$ 30mm/h obteniendo una sensibilidad de 66,67%, especificidad de 50%, VPP de 33,33% y VPN de 66,67%.

Para las mismas condiciones la PCR obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,65 y se fijó el valor <37,4mg/L como punto de corte óptimo, con sensibilidad de 66,67%, especificidad de 60%, VPP de 20% y VPN de 72,73%.

El área bajo la curva ROC de los valores de PCT, el primer día de la fiebre, entre el grupo con bacteriemia y el grupo sin bacteriemia fue de 0,83. En ese día el punto de corte óptimo para mejor sensibilidad y especificidad fue <0,21ng/mL obteniendo una sensibilidad de 77,78%, una especificidad de 66,67%, un valor predictivo positivo de 50% y un valor predictivo negativo de 92,86%, siendo éste VPN la mayor fortaleza del estudio.

>> Tabla 2: Resultados del estudio de Precisión Diagnostica.

	ESD <sup>1</sup>	PCR <sup>2</sup>	PCT <sup>3</sup>
Punto de corte	≤30mm/h	≤37,4mg/L	<0,21ng/mL
Sensibilidad	66,67%	66,67%	77,78%
<b>Especificidad</b>	50%	60%	66,67%
VPP <sup>4</sup>	33,33%	20%	50%
VPN <sup>5</sup>	66,67%	72,73%	92,86%
Área bajo la curva ROC	0,50	0,65	0,83

1. Eritrosedimentación.
2. Proteína C reactiva.
3. Procalcitonina.
4. Valor predictivo positivo.
5. Valor predictivo negativo.

Los resultados del estudio de precisión diagnóstica se resumen en la Tabla 2. El test con

## μGASES - Especificaciones Técnicas

- Parámetros Medidos:** pH: Rango 6,000 a 8,000  
pCO<sub>2</sub>: Rango 5 a 200 mmHg  
pO<sub>2</sub>: Rango 0 a 500 mmHg
- Otros Parámetros:** HGB, HCO<sub>3</sub>, pHstd, Bstd, EBp, EBs, SatO<sub>2</sub>, CtO<sub>2</sub>, CtCO<sub>2</sub>
- 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



**AADEE S.A.**

**μGASES**  
Analizador de pH y Gases en Sangre

**RIQASO**

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

**AADEE S.A.**

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

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

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



mayor rendimiento en cuanto a eficacia para predecir bacteriemia fue la PCT que obtuvo mejor área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en comparación con ESD y PCR, sin embargo, se debe recordar que estos datos no pueden ser tomados como único parámetro a considerar debido al pequeño tamaño de la muestra.

## >>> DISCUSION

En niños con cáncer la fiebre es un síntoma frecuente y difícil de evaluar que requiere un abordaje temprano y adecuado. Se sabe que marcadores como ESD, PCR y PCT pueden relacionarse con enfermedad bacteriana invasiva en pacientes oncológicos. Diversos estudios sugieren puntos de corte para bacteriemia como ESD: 20mm<sup>23</sup>, PCR: 6mg/L<sup>24</sup> y PCT: 0.25ng/mL<sup>25</sup>.

La ESD es una herramienta útil para valorar inflamación y podría ser superior a otros reactantes de fase aguda en monitorizar condiciones crónicas. Contrariamente la PCR tiene correlación directa con los procesos inflamatorios de tipo agudo<sup>(26)</sup>. Sin embargo estos dos marcadores no mostraron ser útiles en la predicción de bacteriemia en nuestros pacientes.

Por otro lado la PCT se ha descrito específicamente como marcador de sepsis bacteriana y puede considerarse en pacientes con cáncer pues se ha demostrado que su incremento tiene relación con la severidad de la infección y no se ve afectado por la condición de malignidad<sup>(27,28)</sup> tal como indica el presente estudio. Sin embargo debe ser considerada en el contexto de datos clínicos y antecedentes y no como único marcador.

Existen algunos estudios que han evaluado la utilidad de los biomarcadores en la categorización de los episodios de neutropenia febril y los

resultados son variables<sup>(29)</sup>, la mayoría concluye que pueden ser métodos complementarios, a incorporar en forma adicional a los datos clínicos, características de la enfermedad de base y comorbilidades, pero no definen en forma aislada el riesgo de complicaciones en estos pacientes.

Dado el alto riesgo de mortalidad de las infecciones en estos niños, consideramos que es muy importante recalcar que los hallazgos del estudio son preliminares y deben ser reproducidos en un mayor número de pacientes. A su vez, es necesario remarcar que para ser aplicados al manejo de los pacientes es necesario validar la aplicación de dichos marcadores en el tratamiento de los episodios de fiebre en los pacientes con leucemias y linfomas.

## >>> CONCLUSIONES

Dentro de los diferentes marcadores para predecir bacteriemia la PCT mostró ser el más eficaz en comparación con ESD y PCR en fiebre y neoplasias hematológicas en pediatría.

Estos hallazgos orientan el inicio de una nueva línea de investigación sobre biomarcadores con el objetivo de disminuir el uso inadecuado de antibióticos en pacientes con fiebre secundaria a enfermedad y acortar los tiempos de tratamiento en pacientes con infecciones adecuadamente resueltas mejorando en gran medida la calidad de vida de los niños con cáncer. ■

## >>> REFERENCIAS

1. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Sistema Estadístico de Salud. En Estadísticas vitales. Información básica. Año 2013. Argentina: Ministerio de Salud Presidencia de la Nación 2014; Serie 5 N°57: 1-150.
2. Scopinaro M, Casak S. Paediatric oncology in Argentina: medical and ethical issues. *Lancet Oncol* 2002; 3: 111-117.
3. Moreno F, Loria D, Abriata G, Terracini B. ROHA network. Child-hood cancer: Incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 465-473.
4. Sedef A, Kose F, Mertsoylu H, Ozyilkcan O. Procalcitonin as a biomarker for infection-related mortality in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9:

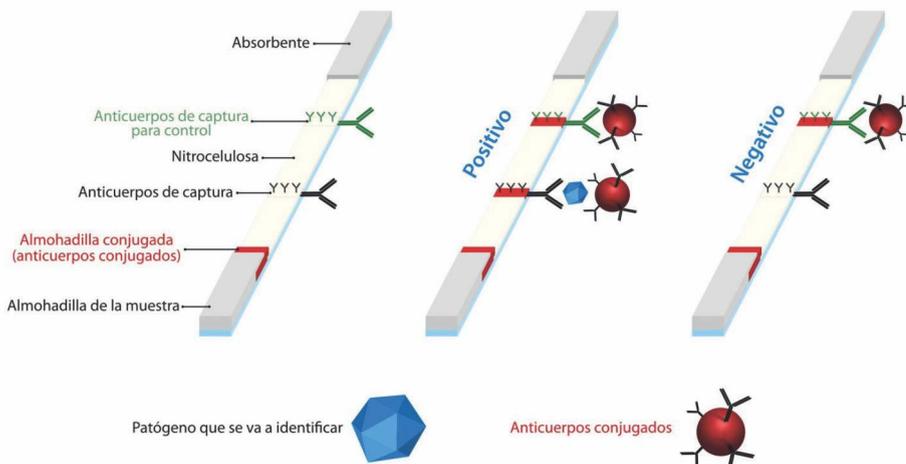
168-173.

5. Instituto Nacional del Cáncer. Infecciones en pacientes oncológicos. En Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico - 1a ed. Argentina: Ministerio de Salud Presidencia de la Nación 2013; 33-54.
6. Gabay C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340: 448-454.
7. Grzybowski A, Sak J. Who discovered the erythrocyte sedimentation rate? J Rheumatol 2011; 38 (7):1521-1522.
8. Kamath S, Lip G. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. QJM. 2003; 96(10):711-729.
9. Isenman D, Mandle R, Carroll M. Complement and immunoglobulin biology. En Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013; 228-246.
10. Silva M, Kamat D. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. Pediatric Annals 2014; 43 (10): 417-420.
11. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10(5): 661-665.
12. Giardino A, Spolverato G, Regi P, Frigerio I, et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery. Journal of Gastrointestinal Surgery 2016; 20 (8):1482-1492.
13. Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. En Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; 505-514.
14. Jaye D, Waites K. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatric Infectious Disease Journal 1997; 16 (8): 735-747.
15. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993; 341: 515-518.
16. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-1608.
17. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cuherat M, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2006; 34 (7): 1996-2003.
18. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for

antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch Intern Med 2011; 171: 1322-1331.

19. Ohl CA, Luther VP. Antimicrobial stewardship for inpatient facilities. J Hosp Med 2011; 6 (1): 4-15.
20. Paganini H, Santolaya M, Alvarez M, Araña M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect 2011; 28 (1): 10-38.
21. Costantini P, Afeltra J, Calmaggi A, Cozzi J, et al. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Rev Argent Microbiol 2014; 46 (1): 7-144.
22. Fraquelli L. Complicaciones infecciosas en pacientes no neutropénicos o neutropénicos sin fiebre. En Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico - 1ª ed. Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación; 2013: 1-256.
23. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; 100: 30-36.
24. EL-Maghraby S, Moneer M, Ismail M, Shalaby L, et al. The Diagnostic Value of C-reactive Protein, Interleukin-8 and Monocyte Chemotactic Protein in Risk Stratification of Febrile Neutropenic Children With Hematologic Malignancies. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29: 131-136.
25. Liu H, Guo J, Geng Y, Su L. Procalcitonin: present and future. Ir J Med Sci 2015; 184: 597-605.
26. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; 100: 30-36.
27. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. Clin Infect Dis 2002; 35 (2): 156-161.
28. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993; 341: 515-518.
29. deNaurois J, Novitzky-Bassol, Gill M, Marti Marti F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; 21(5): 252-256.

## 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**

## Aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio para la detección de hemoglobinopatías.

**>>>** Las hemoglobinopatías son alteraciones genéticas cualitativas o cuantitativas que afecta a un alto porcentaje de la población, en muchos casos el diagnóstico es casual. En el siguiente trabajo vemos la importancia de aplicar un algoritmo diagnóstico, el cual permitió no solo el diagnóstico de talasemias sino también de hemoglobinopatías estructurales.

### **>>>** AUTORES

Muñoz R,(1), Laso Bautista J,(2), Rapún L,(2), Banús C,(2), Prado MC,(2), Montero E(2), Huete L,(2), López Andreoni L,(2)

1 Hospital del Mar. Paseo Marítimo 25-29. 08003. Barcelona (España)

2Laboratori de Referència de Catalunya

Trabajo presentado en sesión oral en el marco del XXIII Congreso Argentino de Hematología

### **>>>** CORRESPONDENCIA

López Andreoni, L  
E-mail: landreoni@lrc.es

Trabajo presentado en sesión oral en el marco del XXIII Congreso Argentino de Hematología



# Nuestro UNIVERSO

TDR-X60  
**mindray**



evidence  
INVESTIGATOR  
**RANDEX**



VirClia  
**vircell**  
MICROBIOLOGISTS



Alegria  
**ORGENTEC**



**ba bioars**

Idylla  
**BIOCARTIS**



Theia-i  
**Magnis**



SARA  
**DIA. PRO**



Omlipo  
**GOLSITE**



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



## >>> RESUMEN

Las hemoglobinopatías son alteraciones genéticas cualitativas o cuantitativas que afectan a las cadenas de globina, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución de la síntesis de una cadena de globina estructuralmente normal (talasemias). Su expresión clínica es muy variable y una detección precoz es crucial para un correcto manejo y consejo genético. Presentamos una propuesta de algoritmo diagnóstico del laboratorio de hematología para el estudio de estas enfermedades y los resultados obtenidos durante su aplicación durante un año y cuatro meses. En el estudio se incluyeron 626 muestras de pacientes provenientes de varios hospitales terciarios de Barcelona y otras ciudades cercanas de Cataluña. El cribaje se realizó mediante resultados de parámetros del hemograma (volumen corpuscular medio, anemia, conteo de glóbulos rojos), de HPLC, electroforesis básica y ácida, y técnicas de biología molecular.

El diagnóstico se concretó en un 83% de los pacientes (517 muestras). En el resto no se llegó a finalizar el estudio por falta de relevancia clínica en la mayoría de los casos. La interpretación racional y protocolizada de varios resultados analíticos pone de manifiesto la importancia del laboratorio en el diagnóstico integrado de este tipo de patologías.

**Palabras claves:** talasemia hemoglobinopatía estructural, algoritmo, diagnóstico.

## >>> INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas (de herencia mendeliana) que se clasifican en dos categorías: las talasemias, que se caracterizan por una reducción en la síntesis de alguna de las

cadenas de las globinas, que estructuralmente son normales, y las variantes estructurales. El genoma humano codifica para seis tipos diferentes de cadenas de globinas: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) y zeta ( $\zeta$ ), con una síntesis y asociación diferencial en el estado embrionario, fetal, del recién nacido y adulto. Estos genes se encuentran en dos *clusters* separados. Por un lado, el gen  $\zeta$  y los dos genes  $\alpha$  (globinas *símil- $\alpha$* ), así como algunos pseudogenes no funcionales, se encuentran en el cromosoma 16. Los genes para las cadenas  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ , y las dos cadenas  $\gamma$  (globinas *símil- $\beta$* ) están en el cromosoma 11(1,2). Hasta los 3 meses del desarrollo embrionario se expresan dímeros de cadena  $\zeta$  que se pueden combinar con las cadenas  $\epsilon$  o  $\gamma$ . También existen combinaciones  $\alpha_2\epsilon_2$ . Durante el desarrollo fetal se expresa mayoritariamente la Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ), cuyo nivel va disminuyendo hasta estabilizarse en torno a los 12-24 meses de vida postfetal(3).

Durante toda la vida adulta tan sólo se forman tres tipos de hemoglobina en individuos sanos, que son el resultado de la unión de dos cadenas  $\alpha$  con sendas cadenas *símil- $\beta$* . Aparte de la Hb F, éstas son la Hb A<sub>1</sub> ( $\alpha_2\beta_2$ ), que oscila en torno al 97% de toda la Hb funcional en el adulto y está formada por dos cadenas  $\alpha$  (141 aminoácidos) y dos cadenas  $\beta$  (146 aminoácidos); y la Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ), constituida por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\delta$ , que difieren de las cadenas  $\beta$  en 10 de los 146 aminoácidos(4). En el individuo adulto oscila entre el 1,5% y el 3,5%, no aumentando excepto en circunstancias excepcionales debido a una transcripción ineficiente del gen de la globina  $\delta$  por diferencias en el promotor(5) y el segundo intrón(6).

En las  $\beta$ -talasemias, hay una gran heterogeneidad de mutaciones posibles, aunque la mayoría están asociadas con sustituciones de una sola base que producen defectos en la región promotora, en el empalme del RNA o en la

traducción, resultando en un mRNA inestable o en menor cantidad. Algunas mutaciones provocan la ausencia total de proteína ( $\beta^0$ ) o la presencia de una menor cantidad ( $\beta^+$ )<sup>(7)</sup>. Las  $\alpha$ -talasemias son causadas generalmente por deleciones génicas de diferentes longitudes debidas generalmente a la recombinación desigual entre unidades homólogas que flanquean los genes de  $\alpha$ -globinas. Es lo que ocurre, por ejemplo, con las deleciones  $-\alpha^{3.7}$  y  $-\alpha^{4.2}$ . En las  $\delta\beta$ -,  $\gamma\delta\beta$ -talasemias, grandes deleciones afectan a los genes implicados. La severidad de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades se relaciona con la cantidad de cadenas de globina producidas y la estabilidad y la capacidad de las cadenas residuales presentes en exceso para unirse entre sí<sup>(8)</sup>. Los síndromes denominados “talasemia menor” se caracterizan clínicamente por una anemia leve con microcitosis persistente. La talasemia intermedia (por ejemplo,

la enfermedad de Hb H  $-\beta_4$ -) está tipificada como una anemia hemolítica variablemente compensada que puede presentarse con síntomas clínicos durante periodos de estrés fisiológico, como una infección, el embarazo o una cirugía. Los síndromes denominados “talasemia mayor” producen una anemia hemolítica severa, con potencial riesgo vital. La  $\alpha$ -talasemia mayor (Hydrops fetalis con Hb de Bart  $-\gamma_4$ -) es habitualmente incompatible con la vida extrauterina, mientras que la forma  $\beta$ -mayor se suele presentar desde la infancia y requiere una terapia transfusional de por vida o trasplante de médula ósea para un control exitoso de la enfermedad<sup>(9)</sup>.

Por su parte, las hemoglobinopatías estructurales son causadas por variantes de secuencia de la Hb que en un 90% se deben a

 Medix  
Biochemica

**actim**<sup>®</sup>  
INFLUENZA  
A&B

## ¿Resfrío Común o GRIPE?

**Actim<sup>®</sup> Influenza A&B. Prueba inmunocromatográfica rápida de un solo paso, para la detección y diferenciación de virus influenza A y B en solamente 10 minutos, a partir de muestras respiratorias. Incluye todo el material requerido para el ensayo.**



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](http://www.etcint.com.ar)

 **etc**  
internacional

mutaciones puntuales que provocan la sustitución de un único aminoácido, con frecuencia de los casos en la proximidad del grupo hemo. En el 10% restante, la cadena polipeptídica es anormalmente corta o larga como resultado de errores de terminación, cambio de marco de lectura, inserciones, deleciones o cadenas fusionadas o híbridas. La mayoría afectan a las cadenas  $\alpha$  o  $\beta$ , y una buena cantidad de variantes que han sido descritas no causan ningún fenotipo clínico. Su nomenclatura se basa en la asignación de una letra del abecedario, una localización geográfica, o el nombre de la familia donde se encontró el caso índice de la variante.

En las variantes homocigotas de cadena  $\beta$ , no existen cadenas  $\beta$  normales (y por tanto tampoco hay Hb A<sub>1</sub>). Como las cadenas  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  son normales, la Hb F y Hb A<sub>2</sub> son estructuralmente normales, aunque su cantidad puede estar más elevada. Las variantes estructurales más prevalentes por mucho son las Hb S, C, D y E, todas ellas mutaciones puntuales de la cadena  $\beta$ .

En los heterocigotos para variantes estructurales de cadena  $\alpha$ , los tres tipos de hemoglobinas del adulto se verán afectadas y, por tanto, se observarán seis formas de hemoglobina, tres normales y tres anormales. Existen también los dobles heterocigotos para todas estas hemoglobinopatías, tanto estructurales como talasémicas<sup>(10)</sup>. El cuadro clínico es muy variable y depende en definitiva del tipo y la localización de la mutación, que determinan la configuración espacial de la molécula y sus propiedades físicas, que se manifestarán como: polimerización intracelular (Hb S, Hb C), alteración de su afinidad por el oxígeno (Hb Kansas), inestabilidad de la molécula (Hb inestables), acumulación de metahemoglobina (Hb M), o con expresión talasémica (Hb Lepore).

La prevalencia de cada hemoglobinopatía es particular en las diferentes regiones del planeta, pero de forma general, son más frecuentes en poblaciones originarias del Mediterráneo y zonas tropicales de África y Asia<sup>(11)</sup>. Muchos de los movimientos migratorios de los últimos años nos han permitido observar un aumento en el diagnóstico de algunas de estas hemoglobinopatías en nuestra zona. Aunque ya en 1975 el *International Committee for Standardization in Hematology* (ICSH) realizó un documento con una serie de recomendaciones para el diagnóstico de hemoglobinas anormales y talasemias<sup>(12)</sup>, el avance de algunas de las tecnologías ha cambiado este enfoque y la disponibilidad y avances de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ha simplificado mucho la investigación de estas enfermedades<sup>(13,16)</sup>. La investigación inicial, sobre todo en el caso de las talasemias, debe comenzar con el hemograma completo, prestando atención a algunos componentes clave: concentración de Hb, conteo de hematíes, volumen corpuscular medio (VCM) y, como apoyo, la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE).

Las talasemias son anemias microcíticas hipocrómicas, con un aumento en el recuento de hematíes<sup>(13)</sup>. Se han desarrollado varios índices empleando estos componentes del hemograma para intentar proveer de una medida matemática cuantitativa para diferenciar de forma orientadora la anemia ferropénica (la otra causa fundamental de anemia microcítica) de una talasemia menor. Sin embargo, no se han demostrado útiles en un entorno clínico y ninguno supera el valor del VCM solo en el tamizaje de talasemias<sup>(14)</sup>.

Por su parte, la HPLC de intercambio catiónico ha emergido como el método de elección para el tamizaje de hemoglobinopatías estructurales<sup>(15)</sup> y para la cuantificación de la concentración de Hb A<sub>2</sub> y Hb F, existiendo equipos automatizados que





Abbott

# ID NOW

Resultados moleculares  
en menos de 15 minutos.

**ID NOW**  
INFLUENZA A & B 2

**ID NOW**  
RSV



PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN, PÓNGASE EN CONTACTO  
CON SU REPRESENTANTE LOCAL O VISITE ABBOTT/POCT

COMERCIALIZADO POR:

ALERE S.A.  
ventas@alere.com.ar  
+54 11 4834 5400

separan, identifican y cuantifican estas hemoglobinas y variantes como Hb S y C<sup>(16)</sup>. Estudios del *College of American Pathologists* han mostrado una capacidad diagnóstica equivalente o superior a los tradicionales métodos electroforéticos. Tras la identificación presuntiva de una hemoglobinopatía, se puede recurrir a la identificación de la mutación, de cara sobre todo al consejo genético, y para ello existen diferentes técnicas de genética molecular: PCR con posterior unión de productos a sondas alelo-específicas, amplificación con cebadores alelo-específicos, o amplificación dependiente de delección con cebadores de las regiones flanqueantes etc. También se pueden investigar mutaciones no conocidas o minoritarias con otros métodos de amplificación<sup>(13)</sup>.

### >>> OBJETIVO

Describir y analizar los resultados de la implementación de un algoritmo diagnóstico en el laboratorio de hematología para la detección de talasemias y hemoglobinopatías estructurales.

### >>> MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los meses de noviembre de 2015 y febrero de 2017 se analizaron las muestras recibidas en nuestro laboratorio procedentes de un hospital de tercer nivel, el Parc de Salut Mar de Barcelona, y de otros hospitales comarcales de ciudades cercanas de la costa catalana (Hospital de Mataró, Hospital de Calella, Hospital de Blanes y Hospital de Reus). No se realizó una selección de pacientes en función de criterios clínicos, por lo que éstos podían ser tanto de atención primaria como hospitalizados y provenir de cualquier servicio. Los criterios de aplicación del algoritmo fueron estrictamente parámetros de laboratorio, siendo los criterios de inclusión los parámetros que se explican en el diseño del algoritmo, y el único motivo de exclusión el hecho de poseer ya un

diagnóstico previo de alguna de estas enfermedades. A pesar de la condición asintomática de muchas de estas patologías, es importante su filiación de cara a un potencial consejo genético en pacientes en edad reproductiva, sobre todo si provienen de poblaciones endógamas.

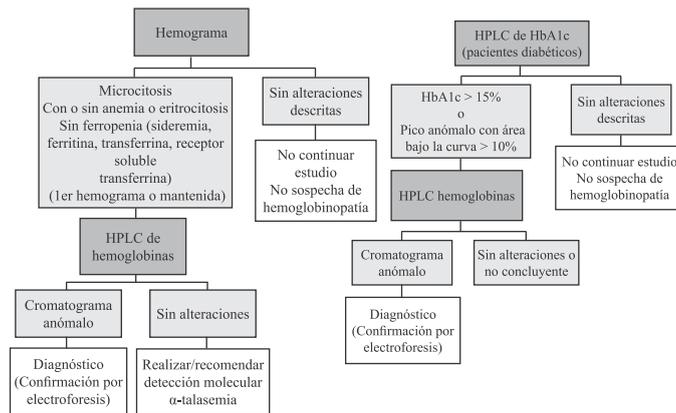
Se emplearon los autoanalizadores de hematimetría Sysmex XN-1000 para la determinación del hemograma, así como los sistemas automatizados de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico Variant-D100 y Variant-II (BioRad) para analizar el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) y de hemoglobinas en la sangre, respectivamente.

La confirmación de las posibles hemoglobinas variantes detectadas mediante HPLC se realizó mediante electroforesis alcalina y ácida en gel de agarosa con el equipo comercial Hydrasis (Sebia). Las mutaciones más frecuentes de  $\alpha$ -talasemia se confirmaron con el kit  $\alpha$ -globin Strip Assay (ViennaLab Diagnostic). Junto con la petición analítica, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes implicados en el estudio, de acuerdo con la normativa de cada uno de los centros.

### Diseño y justificación del algoritmo diagnóstico

El algoritmo aplicado se muestra en la Figura 1. Comienza con la realización del hemograma y la valoración del volumen corpuscular medio (VCM). Si es el primer análisis y el VCM se encuentra disminuido, se inicia el algoritmo. En cambio, si tiene histórico el protocolo se aplica sólo si el VCM siempre estuvo disminuido. Van a pasar desapercibidos pacientes con hemoglobinopatías que no alteran el VCM, como también talasemias sin microcitososis, por presentar déficit de ácido fólico o de vitamina B12 asociados.

>> Figura 1. Representación esquemática de algoritmo diagnóstico de laboratorio seguido para la detección de talasemias y hemoglobinopatías estructurales.



El siguiente paso es el estudio del metabolismo del hierro, porque la falta del mismo es la causa más frecuente de microcitosis. Por ello, se debe analizar: la sideremia o concentración de hierro sérico, la ferritinemia, la transferrinemia y el índice de saturación de transferrina (IST).

Aunque no está incluido en el algoritmo, la medida del ADE puede ser de ayuda, ya que un aumento en la variación del tamaño celular de los hematíes es más propio del déficit de hierro, mientras que los síndromes talasémicos tienden a

producir una población de hematíes microcíticos más homogénea y con un ADE dentro del rango de la normalidad, con algunas variaciones y notables excepciones como en la Hb H y la  $\delta\beta$ -talasemia heterocigota. Descartada la ferropenia o una anemia asociada a procesos crónicos, procede seguir investigando una hemoglobinopatía.

Para ello se emplea la HPLC de intercambio catiónico (Tabla 1): una alteración en los porcentajes de hemoglobinas normales en el adulto o en un niño mayor de 2 años nos hará sospechar o confirmar algunas hemoglobinopatías: un ligero aumento del porcentaje de Hb A<sub>2</sub> (>3.5%), con una Hb F normal o aumentada muy ligeramente, confirma una  $\beta$ -talasemia heterocigota. Su cantidad está normalmente relacionada con la cantidad de cadena  $\beta$  sintetizada.

Un aumento de Hb F superior al 60% y de hasta el 100%, siendo la práctica totalidad del resto HbA<sub>1</sub>, confirma el diagnóstico de  $\beta$ -talasemia homocigota con diferentes grados de expresión residual de cadena  $\beta$ . Igualmente, diferentes grados de aumento de Hb F (desde el 5 al 100%) con un característico aumento del ADE confirman el diagnóstico de  $\delta\beta$ -talasemia hetero u homocigota.

DIAGNOS MED S.R.L. 



[www.diasource-diagnostics.com](http://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](http://www.rsrltd.com)

**3 Screen Islet Cell (ELISA)**

**IA2 (ELISA Y RIA)**

**VGKC Ab (RIA)**

**VGCC Ab (RIA)**

>> Tabla 1. Resumen de criterios diagnóstico de HPLC de hemoglobinas. La sospecha de una hemoglobinopatía se confirma posteriormente mediante electroforesis.

<b>Criterios diagnósticos cromatográficos para hemoglobinopatías*</b>	
$\beta$ -talasemia heterocigota	HbA <sub>2</sub> > 3,5%
$\beta$ -talasemia homocigota	HbF > 60%
$\beta/\delta$ -talasemia heterocigota	HbA <sub>2</sub> 2-3,4% y HbF 5-20% (con presencia de microcitosis)
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF)	HbF 5%-100% (sin presencia de microcitosis)
Hb S, C, E, D heterocigotas	Pico de movilidad electroforética específica para cada variante <50% pero cercano
Doble heterocigoto SC	Hb S = Hb C en torno a 50%
Doble heterocigoto S/ $\beta^0$ -talasemia	Hb S 75-90%; Hb A <sub>1</sub> 0%; HbA <sub>2</sub> > 4,5%; HbF 5-20%
Doble heterocigoto S/ $\beta^+$ -talasemia	Hb S > 50%; Hb A <sub>1</sub> 15-30%; HbA <sub>2</sub> > 4,5%; HbF 1-20%
Hb Lepore	Pico en A <sub>2</sub> entre 8-20 % con una base generalmente amplia
Hb O-árabe	Pico desconocido con tiempo de retención 4.8 minutos
Otras hemoglobinopatías	Cualquier pico de movilidad electroforética anormal

La presencia de un porcentaje en torno al 5-30% de Hb H (mayor durante el primer año de vida) y un posible porcentaje residual de Hb de Bart indican una  $\alpha$ -talasemia intermedia.

Normalmente, un portador silente (mutación que afecta sólo uno de los cuatro genes de  $\alpha$ -globinas) de  $\alpha$ -talasemia tiene un cromatograma normal y un hemograma en el que incluso todos los parámetros relevantes para el diagnóstico están dentro del intervalo de referencia. Puesto que la mayoría de hemoglobinopatías no cursan con las alteraciones mencionadas del hemograma, o son muy ligeras (salvo aquéllas con expresión talasémica, como Hb Lepore o Hb E), su hallazgo en la cromatografía siguiendo el algoritmo será accidental en la mayoría de los casos. Se orienta el diagnóstico de las hemoglobinopatías estructurales más prevalentes, como la S, C o D por su presencia en un porcentaje cercano pero menor del 50% en los heterocigotos, o cercano al 100% en los

homocigotos. Los dobles heterocigotos más comunes (Hb SC, Hb SD, HbS/ $\alpha$ - o  $\beta$ -talasemia etc) también tienen perfiles cromatográficos característicos con los que podemos afinar el diagnóstico.

Cuando su desplazamiento cromatográfico se solape con el de otras hemoglobinas, se debe confirmar con un segundo método, como la electroforesis ácida y básica, o capilar. En todos los casos, salvo si se trata de una talasemia menor típica o de portador de Hb S, con movilidad y cuantificación electroforética típicas y prueba de falciformidad positiva, el diagnóstico se confirmará mediante métodos moleculares. Dado el coste económico del estudio molecular de alfa talasemia, sólo se realizó dicho estudio en los pacientes con historia clínica accesible en la que no constaba el diagnóstico y que, por su edad, pudieran beneficiarse de consejo genético.

La otra aproximación de nuestro algo-

ritmo se realiza a partir de las muestras de diagnóstico o monitorización de pacientes diabéticos, a los que se le determina el porcentaje de HbA<sub>1c</sub>, que correlaciona con el nivel medio de glucemia en los últimos tres meses. Siendo una aplicación de HPLC con ajustes ligeramente diferentes, se pueden diagnosticar de forma incidental hemoglobinopatías estructurales. Los criterios a partir de los que se lleva a cabo una HPLC de hemoglobinas como la anterior son: presencia de un pico de HbA<sub>1c</sub> > 15% que pueda ocultar alguna variante con el mismo desplazamiento cromatográfico o presencia de un pico anómalo con un área bajo la curva mayor del 10%. Si se confirma o sospecha una hemoglobinopatía en la HPLC, los pasos a seguir son los ya descritos anteriormente.

## >>> RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio, el algoritmo descrito se aplicó a un total de 626 muestras de pacientes que cumplían los criterios para realizar el tamizaje de hemoglobinopatías. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

De todas las muestras analizadas, se concretó un diagnóstico en 517 (83%), con una edad media al diagnóstico de 47 años y una distribución de sexos equitativa: 318 (51%) hombres y 308 (49%) mujeres. De éstas, la mayoría fueron heterocigotos para  $\beta$ -talasemia (53% del total de muestras), teniendo también una prevalencia relativamente alta la Hb S homo- o heterocigota (9%),  $\beta\delta$ -talasemia (5%) y  $\alpha$ -talasemia en su expresión más leve (5%). El resto de hemoglobinopatías mostradas en la Tabla 2 tienen una frecuencia menor, y un total de 19 fueron otras variantes tanto de cadena  $\alpha$  como  $\beta$  con diferentes tiempos de elución en la cromatografía, así como movibilidades electroforéticas distintas a las de las hemoglobinas convencionales. En estos casos, debido a que no suelen tener repercusión clínica, se recomienda un

estudio familiar, pero no consejo genético.

De las 30 muestras con diagnóstico molecular de  $\alpha$ -talasemia, las mutaciones más prevalentes detectadas en nuestra población fueron deletoriales: 12 pacientes fueron homocigotos para la delección 3.7 Kb de un solo gen y 7 heterocigotos para la delección de dos genes SEA. Otras mutaciones deletoriales, puntuales y triplicaciones estuvieron presentes en frecuencias más bajas (Tabla 2).

En cuanto a las 109 (17%) muestras en las que no se concretó un diagnóstico de hemoglobinopatía, 78 tenían una alta sospecha de alfa talasemia por lo que se dejó a criterio del clínico la decisión de completar el estudio.

Por el mismo motivo, no se completó el estudio de 12 muestras (2%) con un pico anómalo en la cromatografía al estudiar la HbA<sub>1c</sub>. Además, en 14 muestras (2%), picos cromatográficos de HbA<sub>1c</sub> > 15% en pacientes diabéticos fueron coherentes con niveles de glicemia permanentemente muy elevados en el contexto de diabetes mal controlada, por lo que el estudio se debería repetir una vez estabilizada la glucosa sérica. Por último, fue curiosa la inclusión en el algoritmo de 5 pacientes con diagnóstico ya confirmado de policitemia vera (mutaciones en el gen JAK2) debido a las similitudes con las talasemias en los parámetros del hemograma, especialmente la eritrocitosis.

En todos los casos, se confirmó la presencia de ferropenia que justificaba el VCM y la HCM disminuidos, con un número total de hematíes por encima del límite superior del intervalo de referencia debido presumiblemente a su enfermedad hematológica (Tabla 3).

>> **Tabla 2.** Resultados de diagnóstico de he-

moglobinopatías aplicando nuestro algoritmo. Se indican las frecuencias absolutas y relativas de cada condición diagnosticada, y de las muestras en las que no se completó el diagnóstico, señalando el motivo.

Resultado diagnóstico		Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
<b>Diagnóstico definitivo</b>			
β-talasemia heterocigoto		329	52.6
α-talasemias	Delección 3.7 homocigota	12	
	Delección 3.7 heterocigota	2	
	Delección FIL heterocigota	3	
	Delección SEA heterocigota	8	
	Delección MED heterocigota	1	
	Mutación α2 poly A-1 [AATAAA>AATAAG] heterocigota	1	
	Mutación α2 poly A-2 [AATAAA>AATGAA] heterocigota	1	
	A2 init cd [T>C] heterocigota	1	
	Doble heterocigoto para la delección 3.7 y la delección FIL	1	
	Total	30	4.8
β/δ-talasemia		31	5
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF)		3	0.5
Hb S heterocigoto		60	9.5
Hb C heterocigoto		18	2.9
Hb E heterocigoto		6	1
Hb D heterocigoto		9	1.4
Hb Lepore heterocigoto		9	1.4
Hb O-árabe heterocigoto		2	0.3
α-talasemia + HbS		1	0.2
Otras variantes no tipificadas		19	3
TOTAL CON DIAGNÓSTICO		517	82.6
<b>No diagnóstico</b>			
Cromatografía Hb normal. Se aconseja estudio molecular α-talasemias		78	12.4
Pico anómalo en cromatografía de HbA1c no estudiado		12	1.9
HbA1c > 15% coherente con la clínica		14	2.2
Policitemia vera		5	0.8
TOTAL SIN DIAGNÓSTICO		109	17.4

>> Tabla 3. Resultados de hemograma y del metabolismo de hierro de los pacientes con diagnóstico de policitemia vera que fueron incluidos en el algoritmo diagnóstico (IST: índice de saturación de la transferrina)

n	Edad	Sexo	N ° hematías (x10 <sup>6</sup> /mL)	VCM fL	[Hb] g/dL	ADE	[Ferritina] ng/mL	[Transferrina] mg/dL	Sideremia µg/dL	IST %
1	73	H	7,53	63,2	20,3	19,7	10	300	23	8
2	06	D	8,4	69,8	16,6	22	8	310	20	7
3	16	H	7,15	62,9	17,5	21,4	5	397	25	5
4	76	H	7,38	68,6	18,3	25,1	21	322	30	16
5	08	D	7,1	69,3	16,4	21,7	6	332	19	4

## >>> Discusión

La aplicación de nuestro algoritmo en forma sistemática nos permitió diagnosticar un porcentaje elevado (83%) de talasemias y hemoglobinopatías estructurales. Gracias al diseño del algoritmo, muchas de ellas fueron un hallazgo casual (anomalías en el hemograma) y no una patología buscada por el clínico. El diagnóstico de este tipo de enfermedades, tiene mucha importancia en nuestro medio caracterizado por una alta prevalencia y elevadas tasas de endogamia, ya que permitiría una medicina preventiva. En este estudio se demuestra la importancia de resultados analíticos. una interpretación racional y protocolizada de los resultados analíticos.

## Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés. ■

## >>> BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Principles of Biochemistry. Fifth ed. W. H. Freeman and Company. 2008, New York.
2. Ribeiro DM, Sonati MF. Regulation of human alpha-globin gene expression and alpha thalassemia. Genet Mol Res. 2008; 7(4):1045-53.

3. Hedlund B. Hemoglobins of human embryos, fetuses, and neonates. In: Fairbanks VF, ed. Hemoglobinopathies and thalassemias. New York: Brian C. Decker, 1980:14-7.
4. Bunn HF. Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. Blood. 1987; 69(1): 1-6.
5. Tang DC, Ebb D, Hardison RC, Rodgers GP. Restoration of the CCAAT box or insertion of the CACCC motif activates delta-globin gene expression. Blood. 1997 Jul 1;90(1):421-7.
6. Kosche KA, Dobkin C, Bank A. DNA sequences regulating human beta globin gene expression. Nucleic Acids Research. 1985;13(21):7781-7793.
7. Thein SL. The Molecular Basis of  $\beta$ -Thalassemia. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2013;3(5):a011700.
8. Haemoglobinopathy Diagnosis, Second Edition. Blackwell Publishing Ltd. 2006, Massachusetts (USA).
9. Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha thalassemia. Genetics in Medicine. 2011;13(2):83-8.
10. Kohne E. Hemoglobinopathies: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. Deutsches Ärzteblatt International. 2011;108(31-32):532-540.
11. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2(9):a011692.
12. R. M. Schmidt. The ICSH Expert Panel on Abnormal

- Hemoglobins and Thalassemia: Its Structure and Function. Hemoglobin. 1977. 1:8,741-745.
13. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clinical Chemistry. 2000;46(8 Pt 2):1284-90.
  14. Lafferty JD, Crowther MA, Ali MA, Levine ML. The evaluation of various mathematical RBC indices and their efficacy in discriminating between thalassemic and non-thalassemic microcytosis. Am J Clin Pathol 1996;106:201-5.
  15. Eastman JW, Wong R, Liao C, Morales D. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. Clinical Chemistry 1996;42:704-10.
  16. Stephens, A.D. & Angastniotis, Michael & Baysal, Erol & Chan, Vivian & Fucharoen, Surak & Giordano, Piero & Hoyer, J.D. & Mosca, A.D. & Wild, B. (2012). ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin A2. International journal of laboratory hematology. 34. 1-13.

## Liver S-LIA

### DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL HÍGADO.

- Diagnóstico de cirrosis biliar primaria y hepatitis crónicas autoinmunes.
- Detecta en el mismo ensayo 6 anticuerpos contra los antígenos: AMA M2, Sp100, LKM1, gp210, LC1 y SLA.
- Kits de 24 pruebas (24 pacientes) individuales.
- Lectura visual (no requiere equipamiento).
- Screening y monitoreo.
- Fácil y rápido.



Código: ITC66205

#### ¡PARA AGENDAR!

#### SIMPOSIO "HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES: LA PERSPECTIVA DE UN HEPATÓLOGO CLÍNICO"

En el marco del Congreso de la ABA.  
Miércoles 21 de agosto de 13:30 a 14:30 hs.  
Salón Río Colorado, Hotel Panamericano, Carlos Pellegrini 551, Ciudad de Buenos Aires

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

**Human**  
Diagnostics Worldwide

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



## Caracterización de cepas clínicas y ambientales de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Heidelberg aisladas en Chile

**>>>** La caracterización de cepas clínicas y ambientales de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Heidelberg, la susceptibilidad antimicrobiana, la presencia de plásmidos y genes del factor de virulencia en estas cepas y las posibles multirresistencias a los antimicrobianos son los temas que aborda este interesante trabajo.

### **>>> AUTORES**

Carmen Aravena(1),6,a,b, Bárbara Valencia(2),d, Andrea Villegas(2),d, Mauricio Ortega(1),e, Alda Fernández R(3),c, Pamela Araya R(3),a, Aníbal Saavedra2,(4),c, Rosa del Campo(5),b

- 1.Escuela de Medicina, Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.
- 2.Escuela de Tecnología Médica, Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.
- 3.Laboratorio de Bacteriología, Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago, Chile.
- 4.Laboratorio de Microbiología Clínica Río Blanco. Los Andes, Chile.
- 5.Laboratorio de Bacteriología, Instituto Ramón y Cajal de

Investigación Sanitaria. Madrid, España.

6.Centro Interdisciplinario de Investigación en Salud Territorial del Valle de Aconcagua, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.

<sup>a</sup>Bioquímico.

<sup>b</sup>PhD.

<sup>c</sup>Tecnólogo Médico.

<sup>d</sup>Estudiante de Tecnología Médica.

<sup>e</sup>Estudiante de Medicina.

Rev Med Chile 2019; 147: 24-33

### **>>> CORRESPONDECIA**

Carmen Aravena Molló  
Email: carmen.aravena@uv.cl



# BIENVENIDOS AL FUTURO DE LAS PROTEINAS ESPECIALES



OPTIMISED PROTEIN SYSTEM



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

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

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

ONYVA

## >>> ANTECEDENTES

Salmonella Heidelberg (S. Heidelberg) causa gastroenteritis y, a veces, bacteriemia y endocarditis. En otros países, este serovar tiene resistencia a múltiples fármacos, incluidas las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ESBL) y las  $\beta$ -lactamasas de AmpC (AmpC), asociadas con el gen bla<sub>CMY-2</sub>. En Chile, se produjo un brote de S. Heidelberg en 2011, se desconocen las características fenotípicas y genéticas de las cepas chilenas. Objetivo: determinar la susceptibilidad antimicrobiana, la presencia de plásmidos y los genes del factor de virulencia en cepas de S. Heidelberg aisladas en Chile durante el período 2006-2011. Material y métodos: en 61 cepas clínicas y ambientales de S. Heidelberg recolectadas por el Instituto de Salud Pública de Chile durante 2006-2011, susceptibilidad antimicrobiana, plásmidos y genes de factor de virulencia (*invA*, *sifA*, *pefA*, *agfA*, *lpfA* y *stkD*) fueron estudiados. Resultados: S. Heidelberg tuvo una alta susceptibilidad a sulfametoxazol-trimetoprima, gentamicina, ceftriaxona, ceftiofur, cloranfenicol, amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina. Sin embargo, el 52% había disminuido la susceptibilidad a la ciprofloxacina y el 33% la resistencia a la tetraciclina. Se detectaron BLEE en 3 cepas aisladas de hemocultivos, medio ambiente y heces humanas. La última cepa fue positiva para el gen AmpC y bla<sub>CMY-2</sub>. 53 de 61 cepas mostraron de uno a siete plásmidos de 0,8 a aproximadamente 30 kb. La mayoría de los plásmidos eran pequeños con tamaños entre 0,8 y 2 kb. Todos los aislamientos fueron positivos para todos los genes excepto *pefA*. Conclusiones: S. Heidelberg aislado de muestras chilenas fue susceptible a los antimicrobianos de primera línea, excepto la tetraciclina y la ciprofloxacina. La aparición de cepas con BLEE y AmpC debería ser una advertencia. Las cepas fueron homogéneas para los genes de virulencia, pero heterogéneas en sus plásmidos

**Palabras clave:** resistencia a los medicamentos; Gastroenteritis; Plásmidos; Salmonella entérica.

## >>> INTRODUCCION

Salmonella entérica subsp. entérica serovar Heidelberg, que por convención y simplicidad nombraremos como S. Heidelberg, es uno de los serovares de Salmonella más frecuentemente aislados en casos de gastroenteritis en Canadá y Estados Unidos de Norteamérica(1,2). Carnes de aves de corral y huevos la principal fuente de transmisión a humanos(3,4). S. Heidelberg ha mostrado ser muy invasiva causando septicemia y endocarditis(5-7). En Brasil, África y en Norteamérica se han descrito cepas de S. Heidelberg multirresistentes a los antimicrobianos provenientes de carnes de ave, cerdos y huevos(1,4,8,9), lo que se atribuye al uso de ceftiofur y también de florfenicol en la producción animal(4,5,10). Particularmente, la resistencia a ceftiofur, una cefalosporina de tercera generación, se asocia a la resistencia múltiple a drogas y a la presencia del gen bla<sub>CMY-2</sub> que codificaría para una  $\beta$ -lactamasa plasmidial tipo AmpC, presente en enterobacterias y muy prevalente en *Escherichia coli* y *Salmonella*(4,9,11-14).

En S. Heidelberg, variaciones en la capacidad de invasión y colonización de las cepas se han asociado a diferencias en la presencia de genes de virulencia (*invA*, *agfA* y *lpfA*) y en el patrón de electroforesis en gel de campo pulsado(6,15).

En Chile, *Salmonella* Enteritidis es el serovar causante de gastroenteritis más frecuente en los últimos 20 años(16,17); sin embargo, se observó un incremento de S. Heidelberg en 2011 respecto a los años 2006-2010 (Fernández A et al. 2011, X Jornadas Científicas, Instituto de Salud Pública de Chile). Esto se puede atribuir al surgimiento de nuevas variantes genéticas con mayor capacidad patógena, aunque actualmente se desconocen las

características fenotípicas y genotípicas de las cepas de *S. Heidelberg* que circulan en nuestro país. Por ello, el objetivo de este estudio fue caracterizar la susceptibilidad antimicrobiana, la presencia de plásmidos, genes de resistencia y de virulencia de cepas de *S. Heidelberg* aisladas en Chile en el período mencionado.

## >>> MATERIAL Y MÉTODOS

### Cepas bacterianas

Sesenta y un aislamientos (32 clínicos y 29 ambientales o no humanos) de *S. Heidelberg* de diferentes partes de Chile y remitidos al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP Chile) entre los años 2006 y 2011, se seleccionaron aleatoriamente entre 9 y 10 aislamientos por año, considerando ambos orígenes (Tabla 1). *S. Heidelberg* se identificó por técnicas microbiológicas convencionales y por

serología según métodos estándar en ISP Chile(18). Para diferentes pruebas se usaron cepas controles: *E. coli* ATCC 25922 y *Salmonella* Typhimurium LT2.

### Susceptibilidad antimicrobiana

Se realizó por método de difusión en agar con sensidiscos<sup>19</sup>. Se utilizó agar Mueller Hinton (Valtek Diagnostics, Chile) y sensidiscos de: ceftiofur (30 µg), sulfametoxazol-trimetoprim (25 µg) y cloranfenicol (30 µg) (Oxoid, Reino Unido). Para amoxicilina-ácido clavulánico, tetraciclina, gentamicina, ciprofloxacino, ampicilina y ceftriaxona se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) usando M.I.C. Evaluator™ (Oxoid, Reino Unido). Ambos métodos se realizaron en condiciones estándar y por duplicado para cada aislamiento, la interpretación fue según los criterios del *Clinical and Laboratory Standards*

## 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](http://www.bacon.com.ar) | [ventas@bacon.com.ar](mailto:ventas@bacon.com.ar)

Institute(20). BLEE y AmpC se determinaron mediante test de inhibición con sensidiscos utilizando ceftazidima (30 µg), ceftazidima-clavulanato (30/10 µg) y cefotaxima (30 µg) y cefotaxima-clavulanato (30/10 µg) utilizando los criterios para *K. pneumoniae*(19).

### Extracción de plásmidos

Una o 2 colonias de *S. Heidelberg* crecidas en agar *Salmonella-Shigella* (HiMedia, India) se cultivaron en 10 ml de caldo Luria Bertani (Omega Bio-Tek, USA) a 37 °C por 18 h, para obtener luego el ADN plasmídico con kit de extracción E.Z.N.A.® Plasmid Mini Kit II (Omega Bio-Tek, USA). El ADN se cuantificó por fotometría y 0,5 µg de ADN plasmidial se mezclaron con tampón de carga ADN 6X (Thermo Scientific) incubando a 100 °C por 3 min para evitar la formación concatámeros. Los plásmidos fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 0,7%, según Takahashi y Nagano, 1984<sup>21</sup>. El ADN teñido con Gel Red (Biotium, USA) fue visualizado en transiluminador UV. El tamaño de cada plásmido se determinó por comparación con fragmentos patrones de fago Lambda DNA/*Hind*III y 100 bp DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific, Inc.).

### Extracción de ADN bacteriano

Se realizó según Fadl et al., 1995(22). El ADN bacteriano se cuantificó y visualizó en las mismas condiciones que los plásmidos.

### Detección de genes

Los genes *agfA*, *lpfA*, *sifA*, *stkD*, *pefA*, *invA* y el gen *bla*<sub>CMY-2</sub> fueron detectados por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de punto final, según condiciones indicadas en la Tabla 2. La secuencia nucleotídica parcial de los genes se obtuvo desde el producto de RCP usando como templado ADN de la cepa SH06. La secuenciación se realizó en secuenciador automático ABI PRISM

de *Salmonella enterica* serovar Heidelberg - C. Aravena et al

>> **Tabla 1.** Cepas de *S. Heidelberg* estudiadas, código de identificación de cada cepa, año de recolección y origen (n = 61)

Cepa	Año	Origen	Cepa	Año	Origen
SH01	2006	Clínico	SH32	2009	Pavo
SH02	2006	Clínico	SH33	2009	Clínico
SH03	2006	Animal n/e	SH34	2009	Superficie n/e
SH04	2006	Clínico	SH35	2010	Pollo
SH05	2006	No humano n/e	SH36	2010	Cerdo
SH06	2006	Clínico	SH37	2010	Clínico
SH07	2006	Pavo crudo	SH38	2010	Aves n/e
SH08	2006	Clínico	SH39	2010	Aves n/e
SH09	2006	Agua cloacas	SH40	2010	Aves n/e
SH10	2007	Clínico	SH41	2010	Pollo
SH11	2007	Clínico	SH42	2010	Pollo
SH12	2007	Clínico	SH43	2010	Clínico
SH13	2007	Pavo crudo	SH44	2010	Carne de pavo
SH14	2007	Ensalada surtida	SH45	2010	Clínico
SH15	2007	Clínico	SH46	2010	Clínico
SH16	2007	No humano n/e	SH47	2010	Clínico
SH17	2007	Clínico	SH48	2010	Pollo
SH18	2008	Clínico	SH49	2010	Ave
SH19	2008	Clínico	SH50	2010	Pavo
SH20	2008	Clínico	SH51	2010	Clínico
SH21	2008	Carne pollo	SH52	2011	Clínico
SH22	2008	Jamón de cerdo	SH53	2011	No humano n/e
SH23	2008	Pollo	SH54	2011	Clínico
SH24	2008	Alimento n/e	SH55	2011	Clínico
SH25	2008	Clínico	SH56	2011	Clínico
SH26	2009	Pavo cocido	SH57	2011	Clínico
SH27	2009	Clínico	SH58	2011	Clínico
SH28	2009	Clínico	SH59	2011	Clínico
SH29	2009	Clínico	SH60	2011	Pollo
SH30	2009	Ciegos de rata	SH61	2011	Ave
SH 31	2009	Clínico			

>> **Tabla 2.** Partidores utilizados para la detección de genes de virulencia en *S. Heidelberg*. Se indica el tamaño de la región amplificada, la temperatura utilizada en la etapa de annealing y la publicación de donde se obtuvo la secuencia de los partidores

Gen	Partidores	Tamaño pb	T° annealing	Referencia
<i>agfA</i>	F: tccacaatggggcgccggcg R: cctgacgcaccattacgctg	350	54 °C	(23)
<i>bla</i> <sub>CMY-2</sub>	F: gagacctctttccaca R: tggaaacgaaggctacgta	1.000	50 °C	(24)
<i>lpfA</i>	F: ctttcgctgctgaatctggt R: cagtgttaacagaaaccagt	250	54 °C	(25)
<i>pefA</i>	F: ttccattattgcactgggtg R: aagccactgcaaaagatgcc	496	62 °C	(26)
<i>sifA</i>	F: tttccgaacgcgccccacacg R: gttgcctttcttgccttccaccatct	449	66,5 °C	(27)
<i>invA</i>	F: cgatagcctggcggtggttt R: gcgggatctggcgacaag	411	62 °C	Diseño propio
<i>stkD</i>	F: cccctgtgtagccgaattt R: gcttgcgctaactcacta	467	60 °C	Diseño propio

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



### Procesamiento simplificado

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

### Mantenimiento reducido y excelente bioseguridad

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

Utiliza la tecnología de fluorescencia y reflectancia óptica sin electrodos.

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

### OPTI® CCA-TS, CCA-TS2

Procesan muestras de sangre entera, plasma y suero.

Amplio perfil de parámetros medidos:

pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, tHb, SO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, CL<sup>-</sup>, GLU, BUM, LAC



**BG ANALIZADORES S.A.**  
**Casa Central:**  
Aráoz 86 | C1414DPB | C.A.B.A. | Tel.: +54 11 4856 2024 / 5734 / 2876 | Fax: +54 11 4856 5652  
ventasasist@bganalizadores.com.ar  
**Sucursal Neuquén:**  
Santa Cruz 1529 | Neuquén | CP 8300 | Tel.: +54 299 447 1385 | bganqn@bganalizadores.com.ar  
**Oficina Comercial Bahía Blanca**  
Cel.: +54 9 291 572 7011 | bgabb@bganalizadores.com.ar



**BG Analizadores**  
**SOLUCIONES PERSONALIZADAS**  
www.bganalizadores.com.ar

## Conjugación bacteriana

Para la conjugación se usaron como dadoras las cepas de *S. Heidelberg* resistentes a ceftriaxona y a ceftiofur y como cepa receptora una *E. coli* K-12 (Bio-Rad, USA) resistente a rifampicina

## Análisis estadístico

Se agruparon las cepas de *S. Heidelberg* según la presencia de plásmidos de tamaño similar por análisis de clúster de tipo jerárquico, con software estadístico STATA 11 (StataCorp) para Windows (Microsoft Corporation).

Electroforesis en gel de campo pulsado (EGCP) Se realizó EGCP a las cepas de *S. Heidelberg* BLEE positivas, según el protocolo de CDC Pulse Net (<http://www.cdc.gov/pulsenet/pathogens/index.html>, último acceso el 9 de julio de 2018) usando la enzima *Xba*I.

## >>> RESULTADOS

### Susceptibilidad a los antimicrobianos

Los aislamientos de *S. Heidelberg* clínicos y ambientales mostraron una susceptibilidad mayor al 90% en los antimicrobianos probados excepto para tetraciclina y ciprofloxacino (Tabla 3).

>> **Tabla 3.** Susceptibilidad antimicrobiana de *S. Heidelberg*. Se muestra el porcentaje de la susceptibilidad total de todas las cepas (n = 61) y la susceptibilidad según el origen de las cepas, aislamientos clínicos (n = 32) y ambientales (n = 29)

Antimicrobiano	Origen	% S	% I	% R	% S total
Ampicilina	Clínico	90,6	0	9,4	91,8
	Ambiental	93,1	0	6,9	
Amoxicilina/ácido clavulánico	Clínico	93,8	0	6,3	93,4
	Ambiental	93,1	0	6,9	
Ceftriaxona	Clínico	93,8	0	6,3	95,1
	Ambiental	96,6	0	3,4	

Ceftiofur	Clínico	93,8	0	6,3	95,1
	Ambiental	96,6	0	3,4	
Gentamicina	Clínico	100	0	0	100
	Ambiental	100	0	0	
Tetraciclina	Clínico	50,0	18,8	31,3	50,8
	Ambiental	51,7	34,5	13,8	
Cloranfenicol	Clínico	96,9	3,1	0	95,1
	Ambiental	93,1	6,9	0	
Ciprofloxacino	Clínico	71,9	28,1	0	47,5
	Ambiental	20,7	79,3	0	
Sulfametoxazol-Trimetoprim	Clínico	100	0	0	100
	Ambiental	100	0	0	

Cepas de todos los años mostraron resistencia a tetraciclina con mayor proporción en cepas clínicas que en ambientales. Con ciprofloxacino, *S. Heidelberg* no mostró resistencia, pero 52,5% de las cepas tuvo susceptibilidad intermedia (CIM entre 0,12-0,5 µg/ml), disminuyendo la susceptibilidad a este antimicrobiano. De todos los aislamientos estudiados, 11 (18%) fueron susceptibles a todos los antimicrobianos probados y 18 (29,5%) mostraron resistencia a 1 o más antimicrobianos (12 clínicas y 6 ambientales), el resto fueron cepas con susceptibilidad intermedia a ciprofloxacino (resultados no se muestran). Dos cepas de *S. Heidelberg* del año 2006, una ambiental (SH05) y otra de deposiciones (SH06), más un aislado de hemocultivo (SH 52) año 2011, mostraron resistencia simultánea a ceftiofur, ampicilina, ceftriaxona y a amoxicilina-ácido clavulánico. Todas ellas fueron positivas para BLEE, aunque solo la cepa SH06 fue positiva para AmpC y para el gen *bla*<sub>CMY-2</sub>, además, esta cepa transfirió la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico a *E. coli* K-12 por conjugación de un plásmido de cerca de 30 kb como el detectado en la cepa dadora. El análisis por campo pulsado de las cepas BLEE positivas mostró que son clones estrechamente relacionados (los resultados no se muestran).

### Plásmidos en *S. Heidelberg*

Cincuenta y tres cepas (87%) mostraron desde uno a siete plásmidos, con tamaños desde 0,8

hasta cerca de 30 kb, el resto, 7 aislamientos, no mostraron plásmidos. El análisis de clúster de los plásmidos de *S. Heidelberg* mostró que hay perfiles que se repiten en más de un aislado (grupos comunes), pero, además, hay una gran variabilidad respecto a los plásmidos presentes en cada cepa. Se obtuvieron once grupos comunes (C1-C11) y 16 únicos (S1-S16) (Tabla 4). El grupo C1, con cepas mayoritariamente clínicas que mostraron dos pequeños plásmidos, y C2 correspondería a cepas en donde no se detectaron plásmidos. En C3, las cepas tenían tres plásmidos, un plásmido adicional de 1,4 kb respecto al grupo C1 compuesto por cepas de años anteriores. Similar observación al comparar C3 y C5 donde el plásmido adicional es de 1 kb. En general, el número de plásmidos aumentó a medida que el año de recolección era más reciente, de cero a 2 plásmidos por cepa entre 2006-2007 y de 2-5 plásmidos entre el 2010-2011 (Tabla 4).

La cepa SH35, con susceptibilidad intermedia a tetraciclina y a ciprofloxacino, mostró 7 plásmidos entre 0,8 y 4 kb (Tabla 4, S16). Este estudio evidenció que plásmidos de menos de 2 kb son frecuentes en *S. Heidelberg* y solo ocho cepas mostraron un plásmido de 30 kb que estaría como único plásmido o junto a otros pequeños plásmidos.

### Presencia de genes de virulencia

Todas las cepas *S. Heidelberg* fueron positivas para los genes *invA*, *sifA*, *stkD*, *agfA* y *lpfA*, mientras que *pefA* no fue detectado en ningún aislamiento.

## >>> DISCUSIÓN

Es importante estudiar las bacterias patógenas a nivel local para monitorear la aparición de clones virulentos y caracterizar las cepas circulantes(30), además, es conocido que la susceptibilidad antimicrobiana de *Salmonella entérica* varía según su serovar, lugar geográfico,

año de colección y origen(4). En *S. Heidelberg* se ha reportado alta resistencia antimicrobiana en aislados de carnes de pavo, pollo y cerdo en Estados Unidos de Norteamérica, 66% de los aislados fue resistente a un antimicrobiano y 16% resistente hasta a cinco antimicrobianos, y en Turquía, 41% fue resistente a uno o más antimicrobianos(4,31). Comparado con nuestro estudio en cepas ambientales (75 de procedencia animal), la resistencia a uno o más antimicrobianos fue baja (20,7%) e inclusive menor que la reportada en países vecinos como Argentina (27%) y Brasil (29%)6,32. Sin embargo, cepas clínicas mostraron un porcentaje superior (37,5%), atribuible principalmente a la resistencia a tetraciclina. En las cepas chilenas de *S. Heidelberg*, la baja susceptibilidad a tetraciclina se debió a la resistencia y susceptibilidad intermedia, lo que concuerda con otros estudios en *S. entérica* de diferentes orígenes aisladas en Chile (33, Prat S, et al., 2011, X Jornadas Científicas, ISP Chile). Estudios en Argentina de aislamientos animales de *S. entérica* y *S. Heidelberg* de origen animal y clínico mostraron resultados similares para tetraciclina(4,32,34).

Más de la mitad de las cepas de *S. Heidelberg* del presente estudio mostraron susceptibilidad disminuida o intermedia a ciprofloxacino, lo que se ha descrito previamente en *S. enterica*35. El fenotipo resistente a ciprofloxacino se atribuye a mutaciones en el gen *gyrA* en los codones 83 u 87, sumado a la sobreexpresión de los genes *marA* y *soxS*, reguladores de bombas de eflujo(35,36). Los resultados sugieren que las cepas chilenas aún no presentan estas características, sin embargo, el uso indiscriminado de estos antimicrobianos podría favorecer la aparición de resistencia a las fluoroquinolonas.

La resistencia bacteriana se atribuye al uso y abuso de los antimicrobianos en humanos y animales en forma terapéutica, subterapéutica, profilaxis y como promotor del crecimiento

>> **Tabla 4.** Agrupamiento de cepas de *S. Heidelberg* según presencia de plásmidos. Para cada grupo se indica el tamaño de los plásmidos presentes o ausencia de ellos, el número de cepas que muestran la característica, el año y su origen (n = 61)

Grupo	Tamaño plásmidos (kb)	n de cepas	Año y origen de las cepas
C1	0,8 y 1,3	9	2006 (1 clin.), 2007 (3 clin.), 2008 (2 amb. y 1 clin.), 2009 (1 clin.), 2010 (1 clin.)
C2	Sin plásmidos	7	2006-2008 (2 ambientales y 5 clínicas)
C3	0,8, 1,3 y 1,4,	6	2010 (4 amb. y 1 clin.), 2011 (1 clin.)
C4	1,7	5	Todas ambientales: 2006 (1), 2007 (2), 2009 (1), 2010 (1).
C5	0,8, 1, 1,3 y 1,4	4	2010 (1 ambiental) y 2011 (2 clin. y 1 amb.)
C6	1,7 y ≈30	4	Todas ambientales 2007 (1), 2009 (3)
C7	0,8, 1,3 y 2,3	2	2008 y 2009 origen clínico
C8	0,8, 1 y 1,3	2	2010 clínica
C9	0,8	2	2007 y 2009 clínicas
C10	0,8, 1,3 y 2	2	2009 clínica
C11	0,8, 1,3, 1,4, 1,7 y 2	2	2010 (ambiental) y 2011 (clínica)
S1	0,8 y 1,4	1	2010 clínica
S2	0,8, 1,3, 1,7 y 2	1	2010 ambiental
S3	0,8, 1,0, 1,3 y 2	1	2008 ambiental
S4	1,3, 1,4 y 2,0	1	2010 clínica
S5	0,8, 0,9, 1,3, 1,4 y 1,7	1	2010 ambiental
S6	≈30	1	2006 clínica
S7	1,4 y ≈30	1	2006 ambiental
S8	4 y 1,4	1	2010 ambiental
S9	2,3 y 3,3	1	2008 clínica
S10	1,3 y 2,2	1	2006 ambiental
S11	1,3, 1,7, 2,5 y 30	1	2011 clínica
S12	1,2, 1,7, 3,3, y 30	1	2011 ambiental
S13	0,8, 1 y 2	1	2011 clínica
S14	1 y 2	1	2011 ambiental
S15	0,8 y 1,7	1	2011 clínica
S16	0,8, 1, 1,3, 1,4, 1,7, 2,5 y 14		2010 ambiental

(37,38). Estudios de brote por *S. Heidelberg* atribuidos al consumo de carnes de aves de corral en Estados Unidos de Norteamérica, muestran multirresistencia, con un patrón de resistencia a gentamicina, ampicilina, tetraciclina y estreptomina(2) y otro patrón con combinaciones de resistencia a gentamicina, ampicilina, tetraciclina,

cloranfenicol, kanamicina, estreptomina y sulfametoxazol-trimetropin en 35% de los aislamientos clínicos(39). En *S. Heidelberg* de origen chileno, solo una cepa de deposiciones (SH06) mostró multirresistencia a ampicilina, ceftriaxona, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftiofur y tetraciclina, además, todas las cepas

estudiadas por nosotros fueron susceptibles a gentamicina y a sulfametoxazol-trimetropin y no resistentes a cloranfenicol.

En *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Thyphimurium y en los serovares Heidelberg y Newport la resistencia a ceftiofur se relaciona con la resistencia a ceftriaxona, que puede deberse a una  $\beta$ -lactamasa del tipo AmpC plasmidial que presenta el gen  $bla_{CMY-2}$  y que se puede transferir por conjugación(13,38). En nuestro estudio, cepas resistentes a ceftriaxona y a ceftiofur fueron BLEE positivas, pero solo la cepa SH06 (2006) fue positiva para AmpC y  $bla_{CMY-2}$ . *S. Heidelberg* con estas características se han reportado en distintas partes del mundo (4,11,14,33,40). En nuestro estudio, el análisis por EGCP de las cepas BLEE positivas mostró que existe entre ellas una estrecha relación clonal, es decir, provienen de un mismo clon de *S. Heidelberg* y, además, este clon está circulando en el ambiente (cepa SH05), causando infecciones intestinales (cepa SH06) e infecciones invasivas (cepa SH52), al menos el período de este estudio. Aunque cabe mencionar que a través del análisis de plásmidos y el antibiograma fue posible establecer diferencias entre estas cepas.

Los resultados obtenidos por nosotros coinciden con reportes de plásmidos en *S. Heidelberg* de tamaños menores a 2 y hasta 7 kb y de 34 kb(31,34,40). También, un plásmido de 3,3 kb en *S. Heidelberg* de origen clínico (2008) y otro ambiental (2011) concuerdan con el tamaño de un plásmido que codificaría para funciones de movilidad plasmídica en *S. Heidelberg*(2,30,40). En nuestro estudio, ocho aislados mostraron plásmidos de 30 kb y uno de estos fue positivo para AmpC y el gen  $bla_{CMY-2}$ , coincidente con plásmidos de tamaño similar descritos en *S. Heidelberg*37,40. Aunque debemos considerar que los plásmidos, a pesar de coincidir en tamaño, no significa que sean idénticos. También en *S. Heidelberg* se han descrito plásmidos de 40 y hasta 150 kb(31,34,40), inclu-

yendo algunos que codifican para  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC(37), sin embargo, en nuestro estudio no descartamos la presencia de plásmidos de tamaños mayores en *S. Heidelberg*, debido a las limitantes de las técnicas utilizadas. Todo esto concuerda con antecedentes que indicarían que *S. Heidelberg* contiene un genoma variable, de diferentes tamaños, por la presencia de fagos y plásmidos(2,12,30).

Un estudio de cepas de *S. Heidelberg* aisladas entre 1985 y 2011 en Estados Unidos de Norteamérica mostró que los genes de factores de virulencia en este serovar estaban altamente conservados(2), coincidiendo con nuestros resultados, donde los genes de fimbrias (*agfA*, *lpfA*, *stkD*), el gen de invasión celular (*invA*) y *sifA*, gen que codifica para un factor de multiplicación bacteriana en macrófago, se detectaron en todos los aislados. Contrariamente, cepas de *S. Heidelberg* en Brasil mostraron variabilidad en la presencia de *agfA*(6) y otro estudio en Reino Unido mostró variación en *stkD*(15). Además, corroboramos que el gen fimbrial *pefA* descrito en algunos serovares de *Salmonella*(41) no está en *S. Heidelberg*, coincidiendo con otro estudio anterior(2).

El antibiograma y las características genéticas de *S. Heidelberg* aisladas en Chile entre 2006 y 2011, mostró que este serovar presenta alta susceptibilidad a antimicrobianos usados de primera línea en el tratamiento de salmonelosis, con excepción de tetraciclina y ciprofloxacino, donde encontramos resistencia y susceptibilidad disminuida. Además, este estudio nos alerta sobre la circulación de clones que presentan  $\beta$ -lactamasas tipo BLEE y AmpC plasmídicas en nuestro país, lo que puede generar falla de tratamiento en pacientes con infecciones por este serovar y, también, da cuenta de la posibilidad que tienen estas cepas de diseminar la resistencia a cefalosporinas de tercera generación a otras enterobacterias. *S. Heidelberg* aisladas en Chile

tendrían características similares a cepas de otras partes del mundo, codificando para genes de virulencia y con plásmidos de tamaño y número variable. En base a este estudio, proponemos que la presencia de plásmidos en *S. Heidelberg* podría utilizarse junto a otras herramientas de subtipificación bacteriana. Por otra parte, las características estudiadas no explicarían el aumento de casos ocurridos en Chile por *S. Heidelberg* el año 2011 respecto a años anteriores.

**Agradecimientos:** Al Instituto de Salud Pública de Chile por la donación de las cepas de *S. Heidelberg* utilizadas en este estudio. Ana Zepeda Ortega, Tecnólogo Médico y PhD. Escuela de Tecnología Médica Universidad de Valparaíso por su colaboración en el análisis estadístico.

**Apoyo financiero:** Dirección de Investigación Universidad de Valparaíso. Proyecto DIUV N° 71/2011.

La ayuda recibida para la ejecución del proyecto a través de la dirección de Investigación Universidad de Valparaíso y la colaboración del ISP Chile al donar las cepas bacterianas para el estudio, no influenció en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos, ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Por tanto, no existe conflicto de interés con ninguna de las instituciones que apoyaron este proyecto. ■

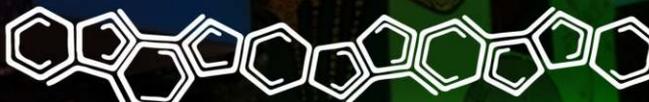
## >>> REFERENCIAS

1. Andrysiak AK, Olson AB, Tracz D, Dore K, Irwin R, Ng LK, et al. Genetic characterization of clinical and agri-food isolates of multi drug resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from Canada. *BMC Microbiol* 2008; 8: 89.
2. Hoffmann M, Zhao S, Pettengill J, Luo Y, Monday SR, Abbott J, et al. Comparative genomic analysis and virulence differences in closely related *Salmonella enterica* serotype Heidelberg isolates from humans, retail meats, and animals. *Genome Biol Evol* 2014; 6 (5): 1046-68.
3. Green A, Defibaugh-Chavez S, Douris A, Vetter D, Atkinson R, Kissler B, et al. Intensified Sampling in Response to a *Salmonella Heidelberg* outbreak associated with multiple establishments within a single Poultry corporation. *Foodborne Pathog Dis* 2018; 15 (3): 153-60.
4. Zhao S, White DG, Friedman SL, Glenn A, Blickenstaff K, Ayers SL, et al. Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from retail meats, including poultry, from 2002 to 2006. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74 (21): 6656-62.
5. Otto S J, Carson CA, Finley RL, Thomas MK, Reid-Smith RJ, McEwen SA. Estimating the number of human cases of ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg in Quebec and Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (9): 1281-90.
6. Borsoi A, Santin E, Santos LR, Salle CT, Moraes HL, Nascimento VP. Inoculation of newly hatched broiler chicks with two Brazilian isolates of *Salmonella Heidelberg* strains with different virulence gene profiles, antimicrobial resistance, and pulsed field gel electrophoresis patterns to intestinal changes evaluation. *Poult Sci* 2009; 88 (4): 750-8.

7. Chittick P, Sulka A, Tauxe V, Fry AM. A summary of national reports of foodborne outbreaks of *Salmonella Heidelberg* infections in the United States: clues for disease prevention. *J Food Prot* 2006; 69 (5): 1150-3.
8. Folster JP, Pecic G, Rickert R, Taylor J, Zhao S, Fedor-ka-Cray PJ, et al. Characterization of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from a ground turkey-associated outbreak in the United States in 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 3465-6.
9. Folster JP, Pecic G, Singh A, Duval B, Rickert R, Ayers S, et al. Characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolated from food animals, retail meat, and humans in the United States 2009. *Foodborne Pathog Dis* 2012; 9 (7): 638-45.
10. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Doublet B, Kobisch M, Cloeckaert A, et al. Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the floR and blaCMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. *J Med Microbiol* 2010; 59: 467-71.
11. Aarestrup FM, Hasman H, Olsen I, Sorensen G. Inter-national spread of bla(CMY-2)-mediated cephalosporin resistance in a multi-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolate stemming from the importation of a boar by Denmark from Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (5): 1916-7.
12. Zhang Y, LeJeune JT. Transduction of bla(CMY-2), tet(A), and tet(B) from *Salmonella enterica* subspecies enterica serovar Heidelberg to *S. Typhimurium*. *Vet Microbiol* 2008; 129 (3-4): 418-25.
13. Lindsey RL, Fedorka-Cray PJ, Frye JG, Meinersmann R. J. Inc A/C plasmids are prevalent in multidrug-resistant *Salmonella enterica* isolates. *Appl Environ Microbiol* 2009; N75 (7): 1908-15.
14. Cejas D, Vignoli R, Quinteros M, Marino R, Callejo R, Betancor L, et al. First detection of CMY-2 plasmid-mediated beta-lactamase in *Salmonella Heidelberg* in South America. *Rev Argent Microbiol* 2014; 46 (1): 30-3.
15. Bronowski K, Winstanley C. Identification and distribution of accessory genome DNA sequences from an invasive African isolate of *Salmonella Heidelberg*. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 298 (1): 29-36.
16. Fica A, Acosta G, Dabanch J, Perret C, Torres M, López J, et al. [Salmonellosis outbreaks and the size and role of the Chilean State]. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 207-14.
17. Silva J, Aravena C, Araya J, Colque-Navarro P, Kühne I, Mollby R. [Biochemical phenotypes and phage types of *Salmonella enteritidis* strains isolated in Antofagasta during the period 1997-2000]. *Rev Med Chile* 2003; 131: 837-45.
18. Grimont P, Weill FX. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars, 7th edition. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*. Institut Pasteur, Paris. France. 2007; p. 166.
19. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45 (4): 493-6.
20. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. Information Supplement M10-S23; Twenty-third edition. 2013. Wayne PA, USA.
21. Takahashi S, Nagano Y. Rapid Procedure for Isolation of Plasmid DNA and Application to Epidemiological Analysis. *J Clin Microbiol* 1984; 4: 608-13.
22. Fadl AA, Nguyen AV, Khan MI. Analysis of *Salmonella enteritidis* Isolates by Arbitrarily Primed PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (4): 987-9.
23. Collinson SK, Emody L, Trust TJ, Kay WW. Thin Aggregative fimbriae from diarrheagenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1992; 174 (13): 4490-5.
24. Zhao S, White DG, McDermott JL, Friedman SL, Engli-sh L, Ayers S, et al. Identification and Expression of Cephamycinase blaCMY genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* Isolates from Food Animals and Ground Meat. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (12): 3647-50.
25. Bäumlér AJ, Heffron F. Identification and sequence analyses of IpfABCDE, a putative fibrillar operon of *Salmonella Typhimurium*. *J Bacteriol* 1995; 177 (8): 2087-97.
26. Haneda T, Okada N, Nagazawa N, Kawakami T, Danbara H. Complete DNA sequence and comparative analysis of the 50-kilobase virulence plasmid of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis. *Infect Immun* 2001; 69 (4): 2612-20.
27. Skyberg JA, Logue CM, Nolan LK. Virulence genotyping of *Salmonella* spp. with multiplex PCR. *Avian Dis* 2006; 50 (1): 77-81.
28. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-7.
29. Phornphisuthimas S, Thamchaipenet A, Panijpan B. Conjugation in *Escherichia coli*. *Biochem Mol Biol Educ* 2007; 35 (6): 440-5.
30. Fricke WF, Mammel MK, Dermott PF, Tartera C, White DG, Leclerc JE, et al. Comparative genomics of 28 *Salmonella enterica* isolates: evidence for CRISPR-mediated adaptive sublineage evolution. *J Bacteriol* 2011; 193 (14): 3556-68.
31. Kaldhøne P, Nayak R, Lynne AM, David DE, Mc Dermott PF, Logue CM, et al. Characterization of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from turkey-associated sources. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74 (16): 5038-46.
32. Ibar MP, Vigo G, Piñeyro P, Caffer MI, Quiroga P, Perfumo C, et al. Serovariedades de *Salmonella enterica* subespecie enterica en porcinos de faena y su resistencia a los antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41 (3): 156-62.
33. Junod T, López-Martín J, Gädicke P. Estudio de susceptibilidad antimicrobiana de *Salmonella enterica* en muestras de origen animal y alimentario. *Rev Med Chile* 2013; 141 (3): 298-4.
34. Han J, David DE, Deck J, Lynne AM, Kaldhøne P, Nayak, et al. Comparison of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from human patients with those from animal and food sources. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (3): 1130-3.
35. Kim SY, Lee SK, Park MS, Na HT. Analysis of the Fluoroquinolone Antibiotic Resistance Mechanism of *Salmonella enterica* Isolates. *J Microbiol Biotechnol* 2016; 26 (9): 1605-12.
36. El-Tayeb MA, Ibrahim ASS, Al-Salamah AA, Almaary KS, Elbadawi YB. Prevalence, serotyping and antimicrobial resistance mechanism of *Salmonella enterica* isolated from clinical and environmental samples in Saudi Arabia. *Braz J Microbiol* 2017; 48: 499-508.
37. Dorr PM, Tadesse DA, Zewde BP, Fry P, Thakur S, Gebreyes WA. Longitudinal Study of *Salmonella* Dispersion and the Role of Environmental Contamination in Commercial Swine Production Systems. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75 (6): 1478-86.
38. Keelara S, Thakur S. Dissemination of plasmid-encoded AmpC beta-lactamases in antimicrobial resistant *Salmonella* serotypes originating from humans, pigs and the swine environment. *Vet Microbiol* 2014; 173 (1-2): 76-83.
39. Gieraltowski L, Higa J, Peralta V, Green A, Schwensohn C, et al. National Outbreak of Multidrug Resistant *Salmonella Heidelberg* Infections Linked to a Single Poultry Company. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0162369.
40. Han J, Lynne AM, David DE, Tang H, Xu J, Nayak R, et al. DNA sequence analysis of plasmids from multidrug resistant *Salmonella enterica* serotype Heidelberg isolates. *PLoS One* 2012; 7 (12): e51160.
41. van Asten AJ, van Dijk JE. Distribution of "classic" virulence factors among *Salmonella* spp. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44 (3): 251-9

# CONGRESO NACIONAL BIOQUIMICO CUBRA XV

RESISTENCIA CHACO 25, 26 Y 27 DE SEPTIEMBRE

 2019



CIENCIA Y CULTURA  
UNIDAS POR LA PASIÓN

-  [congresocubra\\_chaco2019](https://www.facebook.com/congresocubra_chaco2019)
-  [congresocubra\\_chaco2019](https://www.instagram.com/congresocubra_chaco2019)
-  [congresocubra\\_chaco2019@gmail.com](mailto:congresocubra_chaco2019@gmail.com)
-  [@cubrachaco\\_2019](https://twitter.com/acubrachaco_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@fbc.unl.edu.ar  
Web: www.fbc.unl.edu.ar

### Líquidos de punción: Laboratorio Bioquímico-clínico

Inscripción: Permanente  
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)  
Lugar: Santa Fe, Argentina  
Tel: 54-342-4575216 int. 122  
E-mail: formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar  
Web: www.fbc.unl.edu.ar

### Monitoreo Terapéutico de drogas

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

### Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente  
Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)  
E-mail: formacioncontinua@fbc.unl.edu.ar  
Web: www.fbc.unl.edu.ar/app/cursos

### Metabolismo cardiaco e intervenciones cardioprotectoras

Fecha: septiembre 2019  
Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)  
E-mail: posgrado@ffyb.uba.ar  
Lugar: CABA, Argentina

### Bioquímica Legal: Conceptos generales y componentes

Fecha: 9 de septiembre  
Organiza: ABA

E-mail: cursos@aba-online.org.ar  
Modalidad: Campus Virtual

### Fitomedicina 2019 – Medicamentos peligrosos para la salud

Fecha: 15 de octubre  
Organiza: COFyBCF  
E-mail: bioquimicos@cofybcf.org.ar  
Tel: 4862-0436  
Modalidad: Presencial

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

Fecha: noviembre 2019  
Modalidad: online  
Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba  
E-mail: cobico@cobico.com.ar

## >>> PRESENCIALES NACIONALES

### Curso Avances en genética y biología molecular

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

### Curso: HIV3 – Actualizaciones en el laboratorio de HIV – sida

Fecha: 7 y 28 de agosto  
Lugar: Lujan- Italia 1471 (FABA)  
Organiza: PROECO  
E-mail: distrito5faba@speedy.com.ar  
Tel: 02323425220

### Especialidad en Química Clínica

Fecha: 8 de agosto  
Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina

Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)

E-mail: cobico@cobico.com.ar

**Curso: Proteínas glicosiladas – Complicaciones Psiconeuroinmunoendocrinológicas de la diabetes.**

Fecha: 9 y 10 de agosto

Lugar: Mar del plata – Falucho 3545

Email: ctrosec@centrobioq.com.ar

Tel: 0223920318

**Curso: Anti fúngicos – Desde la evaluación de la sensibilidad en el laboratorio al tratamiento del paciente**

Fecha: 12 de agosto

Lugar: Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas

Organiza: AAM (Asociación Argentina de Microbiología)

E-mail: ggarcia@unl.edu.ar

Modalidad: Presencial

**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

**Especialidad en Hematología**

Fecha: 26 de agosto

Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina

Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)

E-mail: cobico@cobico.com.ar

**Laboratorio Casasco: Enfermedad diverticular del colon**

Fecha: 28 de agosto

Organiza: COFyBCF

E-mail: bioquimicos@cofybcf.org.ar

Tel: 4862-0436

Modalidad: Presencial

**Curso: Actualización en antimicrobianos**

Fecha: 31 de agosto

Lugar: 9 de julio – San Martín (FABA)

Organiza: PROECO

E-mail: secretaria@distrito4faba.com.ar

Tel: 02317426057

**Especialidad en Endocrinología - Tema: El laboratorio hormonal en la mujer embarazada**

Fecha: 29 de agosto

Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina

Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)

E-mail: cobico@cobico.com.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

E-mail: www.expofybi.org

**CUBRA XV**

Fecha: 25,26 Y 27 de Setiembre 2019

Resistencia, Chaco, Argentina

Organiza Colegio Bioquímico de Chaco

E-mail: congresocubra\_chaco2019@gmail.com

**EXPOMEDICAL / Feria Internacional de Productos, Equipos, y Servicios de Salud /**

Fecha: 25 al 27 de setiembre

Lugar: Centro Costa Salguero, Buenos Aires

Organiza: Medical

Tel: 5411- 47918001

Web: www.expomedical.com.ar

**Introducción a la Síntesis Orgánica**

Fecha: septiembre 2019

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

E-mail: posgrado@ffyb.uba.ar

Lugar: CABA, Argentina

**Métodos para el estudio conformacional de proteínas y sus Interacciones**

Fecha: septiembre 2019

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

Email: posgrado@ffyb.uba.ar

Lugar: CABA, Argentina

**Proteína de membrana**

Fecha: septiembre 2019

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

Email: posgrado@ffyb.uba.ar

Lugar: CABA, Argentina

**Metodología para la evaluación de Estrés oxidativo en patologías humanas**

Fecha: septiembre 2019

Organiza: UBA (Universidad de Buenos Aires)

Email: posgrado@ffyb.uba.ar

Lugar: CABA, Argentina

**Especialidad en Bacteriología – Tema: Pasteurella Canis**

Fecha: 1 de octubre 2019

Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina

Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)

Email: cobico@cobico.com.ar

**X Congreso del grupo Rioplatense de Citometría de Flujo**

Fecha: octubre 2019

Modalidad: presencial

Lugar: Mendoza Argentina

Email: grupocitometria@gmail.com

**XXIV Congreso Argentino de Hematología**

Fecha: 2 al 5 de octubre 2019

Modalidad: presencial

Lugar: Hotel Intercontinental, Mendoza Argentina

Email: sah@sah.org.ar

Tel: 5411-48552452

**Especialidad en Inmunología – Tema: Colitis Ulcerosa**

Fecha: 7 de noviembre 2019

Lugar: Deán Funes 1339 – Córdoba Argentina

Organiza: Cobico (Colegio de Bioquímica de la Provincia de Córdoba)

Email: cobico@cobico.com.ar

**>>> INTERNACIONALES****XXIV Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica COLABIOCLI 2019**

Fecha: 10 a 13 de Setiembre 2019

Lugar: Megapolis Convention Center, Multicentro Mall, Nivel 9, Avenida Balboa, Ciudad de Panamá

Organiza: Colabiocli

E-mail: conalacpanama10@gmail.com

**India Lab Expo**

Fecha: 19 al 21 de septiembre 2019

Lugar: Hitex India

Web: www.analyticaindia.com

**53° Congresso Brasileiro de Patología Clínica**

Fecha: 24 al 27 de septiembre 2019

Modalidad: presencial, Rio de Janeiro, Brasil

Web: www.cbpcml.org.br

**LABCLIN 2019: XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico**

Fecha: octubre 2019

E-mail: labclin2019@pacifico-meeting.com

Lugar: Sevilla España

**15th APFCB CONGRESS 2019**

Fecha: 17 a 20 de Noviembre 2019

Lugar: JECC, Jaipur, India

Email: apfcb.cogress2019@gmail.com

**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

**>>> Stamboulian Laboratorio**

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



# Visita nuestra web

AHORA PODES DESCARGAR LA EDICIÓN COMPLETA EN PDF

- ✓ SUSCRIBITE Y RECIBÍ LA EDICIÓN DIGITAL POR MAIL
- ✓ IMPRIMÍ LAS HOJAS QUE DESEES
- ✓ BUSCÁ POR PALABRA CLAVE

[www.revistabioanalisis.com](http://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.

Genetics 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

# DISFRUTALA DESDE CUALQUIER

# Plataforma

AHORA PODES DESCARGAR LA EDICIÓN COMPLETA EN PDF

Revista  
**bioanálisis**

[www.revistabioanalisis.com](http://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