

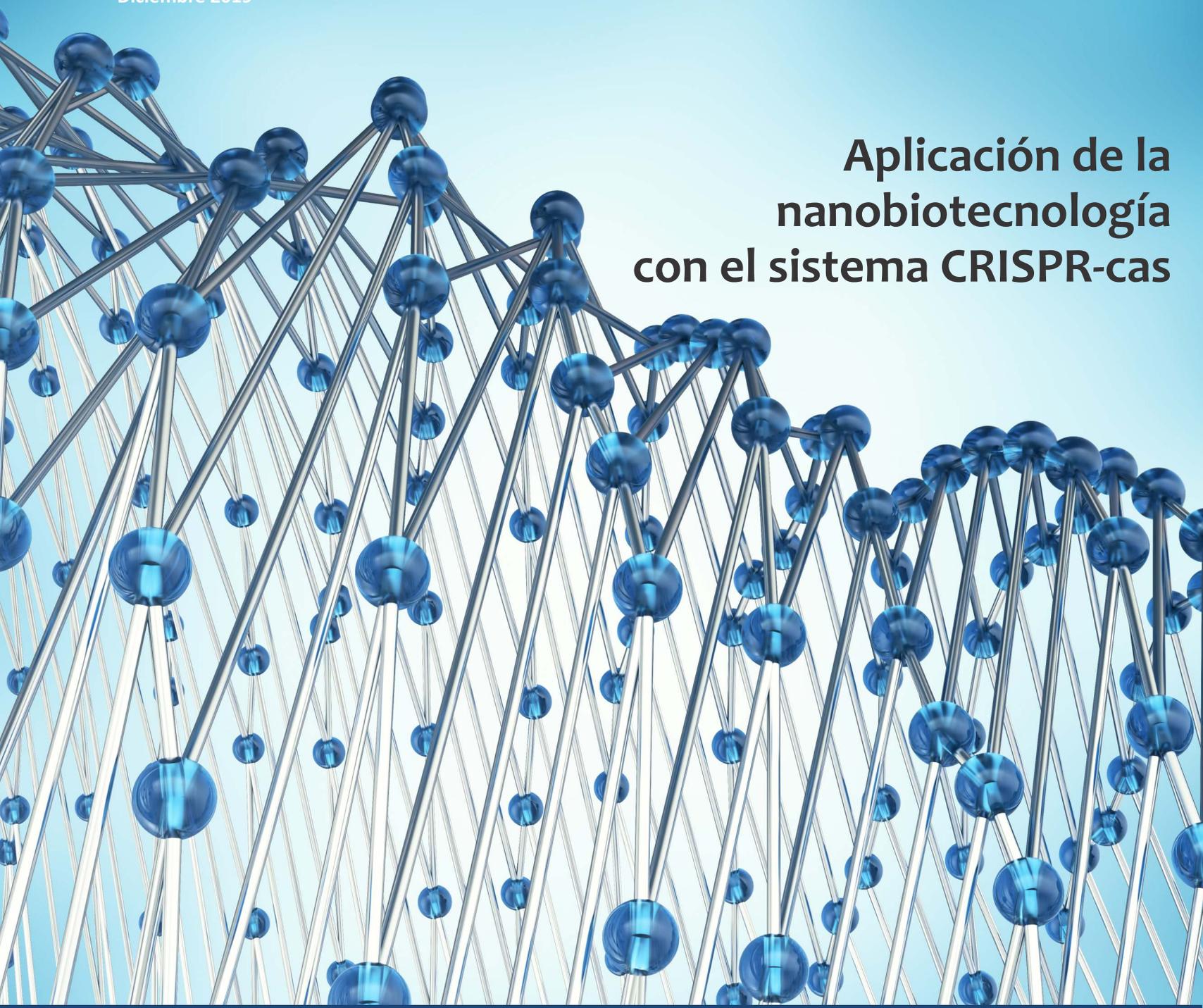
Revista

bianálisis

www.revistabioanálisis.com

Año 15 - N° 96

Diciembre 2019

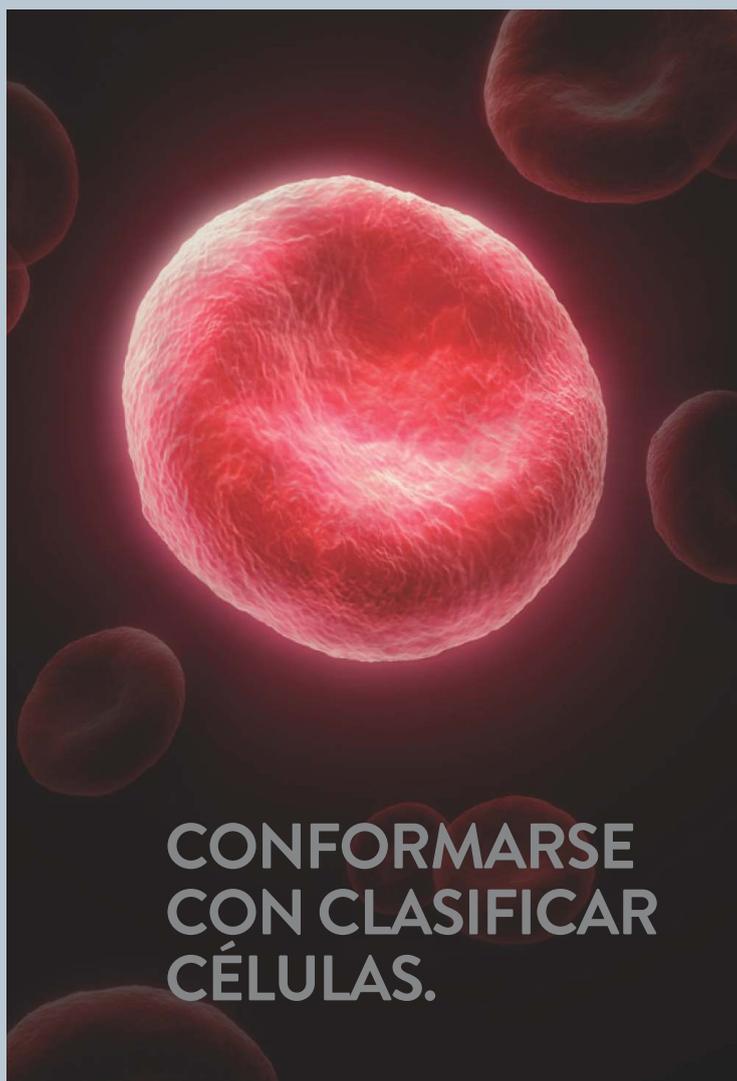


Aplicación de la nanobiotecnología con el sistema CRISPR-cas

Implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis en un laboratorio clínico

Ajustes alternativos sobre la distribución de datos en ELISAs comerciales

Transglutaminasa prostática: el futuro del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata



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

Revista

bi análisis

Que en este nuevo año
sea abundante las oportunidades
para poder seguir creciendo
en ideas y proyectos juntos

Felicidades!



>>> Editorial

Para despedir este 2019 Revista Bioanálisis les acerca mucha información y actualidad. El sistema CRISPR-cas es una herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula. En esta edición encontrarán un trabajo sobre la aplicación de la nanobiotecnología en este sistema. El iopamidol es un medicamento utilizado como medio de contraste para rayos X. En una interesante investigación se estudia la interferencia en el proteinograma por electroforesis capilar y su relación con la función renal. MANLAB en esta oportunidad nos presenta una revisión sobre los ajustes alternativos en la distribución de datos de ELISAs comerciales. Una nueva forma de diagnosticar Leucemia linfoblástica con compromiso de SNC es la evaluación del líquido cefalorraquídeo por citometría de flujo. Aquí les traemos un extenso estudio, que derriba muchos mitos sobre cuál es el método de oro para este tipo de diagnóstico. Laboratorios IACA presenta marcadores angiogénicos de preeclampsia y su relación sflt-1/ pigf. La Transglutaminasa prostática parece ser el futuro del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata. Un nuevo desafío se nos plantea hacia el futuro. También les acercamos un trabajo sobre Implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis en un laboratorio clínico, cuando hablamos de sífilis estamos hablando de un problema de salud pública y la sífilis congénita una problemática emergente a nivel mundial, es necesario seguir en esta línea para encontrar el mejor camino hacia un diagnóstico certero. Por último Bioars presenta el sistema Idylla™ para diagnóstico en oncología molecular.

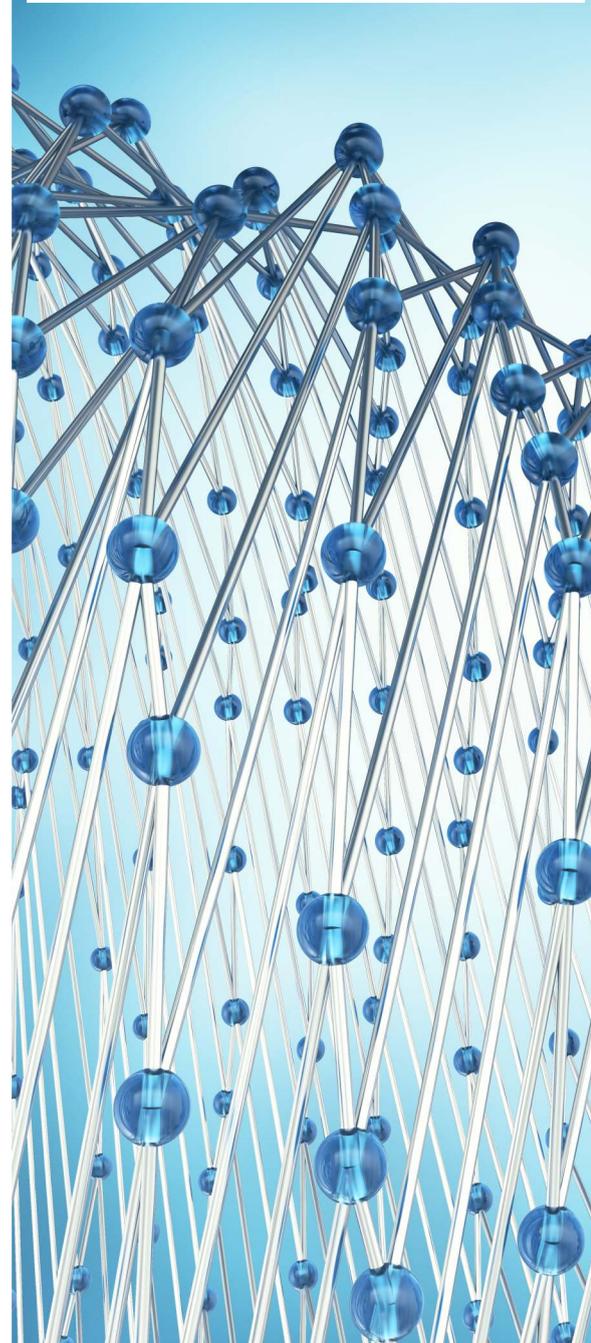
Todos los que hacemos mes a mes Revista Bioanálisis queremos agradecerles a nuestros lectores y auspiciantes por seguir confiando en nosotros un año más, esto nos obliga a redoblar esfuerzos para continuar siendo cada año mejores.

Es nuestro mayor deseo que estas fiestas estén colmadas de buenos augurios y que el 2020 sea un gran año.

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

Aplicación de la nanobiotecnología con el sistema CRISPR-cas

Pág. 8.



- >> Pág 56. Bioars culmina el 2019 con un importante evento de interés científico.
- >> Pág 60. Leucemia linfoblástica con compromiso de SNC: evaluación del líquido cefalorraquídeo al diagnóstico por citometría de flujo

Formación de Posgrado. Pág 73 <<

BioAgenda // Empresas. Pág 75 <<



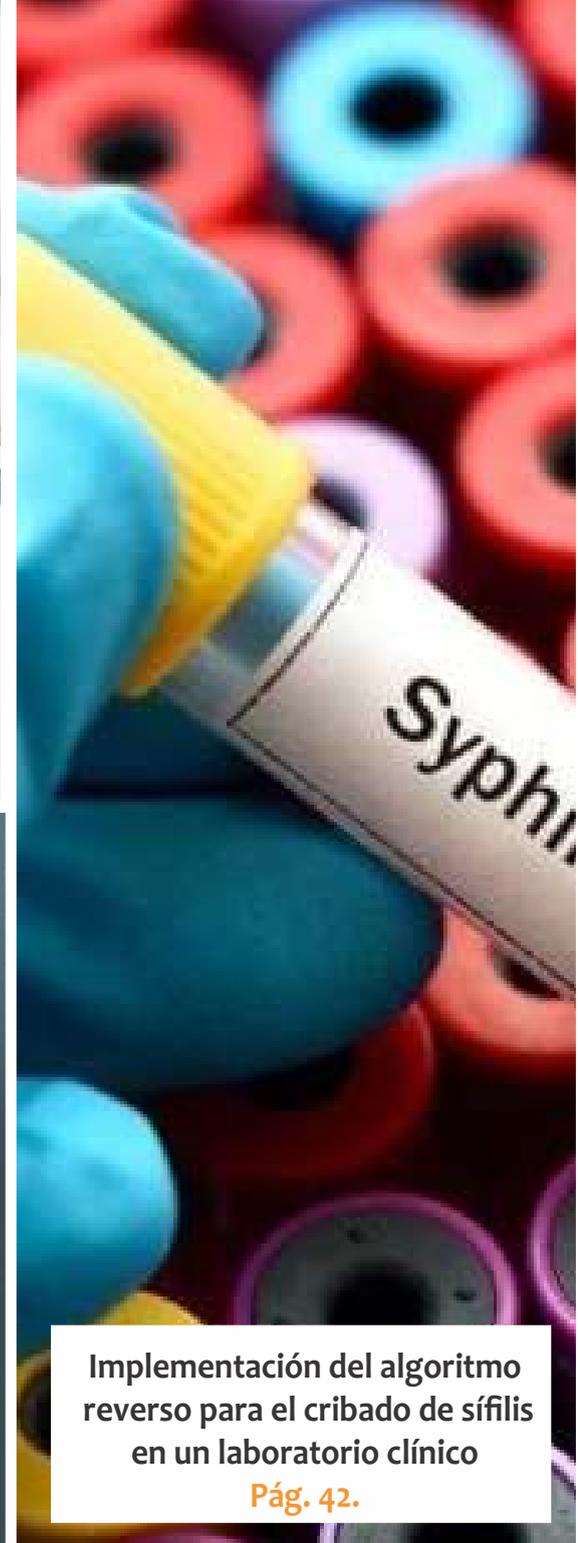
Ajustes alternativos
sobre la distribución de
datos en ELISAs comerciales
Pág. 24.



Transglutaminasa prostática:
el futuro del diagnóstico y el tratamiento
del cáncer de próstata
Pág. 30.



Marcadores angiogénicos
de preeclamsia relación
sflt-1/ pigf
Pág. 38.



Implementación del algoritmo
reverso para el cribado de sífilis
en un laboratorio clínico
Pág. 42.



Cierre de proyecto



Customización

MANLAB®
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Parámetros



Instalación



Kickoff

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

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



Migración

Programas de evaluación externa de la Calidad en todas nuestras áreas

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

Profesionales exclusivamente dedicados a la mejora de procesos



Cierre de proyecto



Instalación



Customización



Kickoff



Capacitación



Migración



Parametrización



MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

MANLAB SU SOCIO COMPLEMENTARIO



Aplicación de la nanobiotecnología con el sistema CRISPR-cas

>>> La revolución nanotecnológica abarca distintas ciencias, entre ellas: física, química, ingeniería y biología. Junto con el sistema CRISP/Cas introducen conceptos nuevos y permite el desarrollo de técnicas que constituyen la base experimental de la genética molecular y de la bioquímica pudiendo ser utilizados no solo a este nivel sino como cura y tratamiento de distintas enfermedades.

>>> AUTORES

Liceth Xiomara Sáenz-Castiblanco (1)
Maritza Angarita-Merchán (1)
Diana Paola López-Velandia (1)

1Grupo de Investigación Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia

Sáenz Castiblanco LX, Angarita-Merchán M, López-Velandia DP. Aplicación de la nanobiotecnología con el sistema CRISPR-cas. Univ. Salud. 2017;19(3):400-409.

>>> CORRESPONDENCIA:

Diana Paola López-Velandia
Email: dplopez@uniboyaca.edu.com

>>> RESUMEN

Introducción: La nanobiotecnología y la biología sintética son ciencias que impactan en la actualidad con el lanzamiento de aplicaciones innovadoras y beneficiosas para el ser humano, estas ciencias se han fusionado para fabricar nuevos

componentes para la construcción de células totalmente artificiales y la creación de biomoléculas sintéticas.

Objetivo: Conocer las aplicaciones de la nanobiotecnología relacionadas con el uso del sistema CRISPR/Cas en el almacenamiento de información en el ADN bacteriano y alternativas terapéuticas. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones de la nanobiotecnología, en las bases de datos ScienceDirect, SciELO, PubMed y en revistas como: Nature biotechnology, Biochemistry, Science y Journal Microbiology.

Resultados: La revisión de literatura describe y analiza las nuevas aplicaciones nanobiotecnológicas utilizadas para escribir información en el código genético de las células bacterianas, en el que se emplean el sistema basado en repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR/Cas) y la producción de ADN sintético, así como las alternativas terapéuticas relacionadas con la terapia génica.

Conclusión: Entre las aplicaciones nanobiotecnológicas se han demostrado dos métodos para grabar información en el ADN de células bacterianas, de *Escherichia coli* y *Sulfolobus tokodai* vinculados con el empleo del sistema CRISPR/Cas y la producción de ADN sintético, así como el uso del CRISPR/Cas en la terapia génica y celular.

Palabras clave: Biotecnología; ADN recombinante; proteínas asociadas a CRISPR; memoria inmunológica; ingeniería genética. (Fuente: DeCS, Bireme).

>>> INTRODUCCIÓN

La ciencia ha ido evolucionando desde siglos atrás, realizando investigaciones centradas en la búsqueda de métodos innovadores que aporten al desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento de patologías, siendo la nanobio-

tecnología uno de los campos que despierta mayor interés en la investigación en el siglo XXI, Esta es una ciencia que ha generado gran impacto por ser una herramienta utilizada para la identificación de nuevas tendencias de innovación como aporte al desarrollo de la nanomedicina, ofreciendo soluciones en el diagnóstico, prevención, y tratamiento de enfermedades; en ingeniería genética, ha permitido la implementación de nuevos métodos para guardar información portátil en el ADN de microorganismos vivos⁽¹⁾.

La ingeniería genética permite la transferencia programada de genes entre distintos organismos para fabricar nuevos componentes, la construcción de células eucariotas y/o procariontes totalmente artificiales y la creación de biomoléculas sintéticas (2). La introducción de la tecnología del ADN recombinante ha producido un cambio significativo en este campo de experimentación, puesto que permite clonar, diseñar y sintetizar nuevos genes que pueden introducirse en un organismo para conseguir la expresión de los mismos(3).

La nanotecnología (deriva del griego nânos que significa enano) se define como el control de la materia a escalas entre 1 y 100 nanómetros(4), el término fue acuñado en 1974 por el japonés Taniguchi Norio y sin embargo, fue Richard Feynman (premio Nobel de Física en 1965) con su famosa conferencia titulada "*Hay mucho espacio en el fondo*", quién sentó las bases para el desarrollo de la nanotecnología, con la idea de fabricar objetos "átomo por átomo", recalando las leyes de la mecánica cuántica, que no excluían la posibilidad de construir máquinas del tamaño de moléculas(5,6).

Se estima que la conferencia de Feynman, definió los referentes teóricos de lo que en la actualidad la comunidad científica internacional

cataloga como uno de los proyectos más innovadores y ambiciosos de la ciencia moderna (7). Las ideas de Feynman, no tuvieron gran repercusión hasta al menos dos décadas después, cuando otro investigador destacado Eric Drexler, a comienzos de la década de los 80, insinuó la posibilidad de crear sistemas tecnológicos con biología molecular (5). En 1986, Drexler publicó el libro “*Los motores de la creación*”, en el que vislumbró el futuro de lo que se conoce como nanotecnología molecular. En Japón en 1991 Sumio Iijima inició el desarrollo de una amplia gama de microscopios de sonda de barrido que lograron imágenes a escala atómica sumado al descubrimiento de los nanotubos de carbono (NTC), nanobiosensores de excelentes propiedades mecánicas y eléctricas (8,9).

La revolución nanotecnológica abarca distintas ciencias, entre ellas: física, química, ingeniería y biología; contempla conceptos nuevos con un compendio de técnicas que se desarrollaron en los últimos 30 años y que constituyen la base experimental de la genética molecular y de la bioquímica (9). La creación de uno de los primeros sistemas nano biotecnológicos fue la producción de proteínas y la tecnología del ADN recombinante, que puede ser aplicada en la maquinaria ribosomal de las células vivas para producir y diseñar proteínas tanto *In vivo* como *In vitro* para diferentes objetivos, que van desde la elaboración de tratamientos específicos para patologías como el cáncer, hasta la modificación genética de organismos con importancia económica (transgénicos) (10). Además de esto, la nanobiotecnología se ha revelado con los nuevos sistemas que la ingeniería genética y la biología sintética han desarrollado, generando métodos que permiten escribir información en el código genético de las células bacterianas haciendo uso de sus mecanismos de defensa, como el sistema de agrupaciones de repeticiones cortas palindrómicas

regularmente interespaciadas /proteínas asociadas a CRISPR (CRISPR/Cas) y la creación de ADN sintético (3).

En la actualidad, la biología sintética se ha definido como la síntesis de biomoléculas o ingeniería de sistemas biológicos con funciones nuevas que no se encuentran en la naturaleza (11), el objetivo principal es el diseño de sistemas que no existen en el medio ambiente; este término (biología sintética) fue utilizado por primera vez en 1912 por Leduc; también es conocida como genómica sintética, biología constructiva o biología de sistemas, la cual implica la creación de nuevos organismos y el rediseño de sistemas biológicos existentes para que ejecuten tareas específicas empleando el sistema CRISPR/Cas (12).

El sistema CRISPR/Cas es un mecanismo de defensa en bacterias y arqueas análogo al silenciamiento con ARN interferente en eucariotas, su principal función es identificar y degradar secuencias de ácidos nucleicos exógenos (13); está compuesto por ARN cortos llamados crARN y tracrARN provenientes de la secuencia CRISPR, endonucleasa Cas y por genes asociados a Cas (14); la secuencia CRISPR se compone de un líder o promotor y distintas secuencias espaciadoras de 25 a 50 nucleótidos (15-17).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer las aplicaciones de la nanobiotecnología relacionadas con el uso del sistema CRISPR/Cas en el almacenamiento de información en el ADN bacteriano y alternativas terapéuticas.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones de la nanobiotecnología, empleando las bases de datos: ScienceDirect, SciELO y PubMed, de igual manera en revistas

como: Nature Biotechnology, Biochemistry Science y Journal Microbiology. Se realizó la búsqueda utilizando palabras clave en inglés (Biotechnology, DNA Recombinant, CRISPR Immunologic Memory, Genetic engineering) validadas en DeCS. Se determinó el promedio de palabras clave y combinaciones en las bases de datos empleadas; para cada palabra clave se encontró un total de 243.454 para Biotechnology, 105.601 para DNA recombinant 76 para CRISPR inmunologic y 126.138 para Genetic engineering. Se utilizaron seis combinaciones posibles de las palabras clave, encontrando en promedio por base de datos un total de: 20.136 artículos en Science Direct, 1.181 en Scielo y 7.835 Pubmed. Finalmente, aplicando criterios de inclusión y exclusión se trabajó con un total de 53 referencias para la construcción de la revisión. Se estipuló un intervalo de fecha para las publica-

ciones, a partir del año 2007 hasta el 2016, considerándose artículos originales y/o de revisión disponibles en inglés o español.

>>> RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La nanotecnología:

Una vez fue propuesto el término de nanotecnología, en el artículo: *"Nanotecnología consiste en el procedimiento de separación, consolidación y deformación de materiales átomo por átomo o molécula por molécula"* en 1974, surgió la teoría propuesta por el Dr. K. Eric Drexler en el que proponía que los átomos y las moléculas se podían tocar. En la década de los 80's, diversos estudiosos en colaboración con investigadores finlandeses apoyaron dicha teoría, finalmente la comunidad científica terminó por aceptar e instaurar la

Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS
www.iaca.com.ar



GESTIÓN DE LA CALIDAD
R1 9000-402
Norma IRAM - ISO 9001:2015

nanotecnología como una ciencia del futuro. Desde entonces, el nombre nanotecnología viene siendo utilizado para caracterizar los nuevos avances tecnológicos desenvueltos por la nanociencia (18).

Dentro del conjunto de revoluciones tecnológicas multidisciplinarias enfocados en la nanociencia se encuentra el análisis conjunto de genes que pueden identificar las vías etiológicas y alteraciones funcionales, por esta razón se están originando nuevos conocimientos biológicos y alternativas para tratar enfermedades que antes eran consideradas incurables, siendo estos los primeros pasos en la creación de algoritmos genéticos, inspirado en el concepto de evolución biológica como ocurre en el cáncer; el procedimiento consiste en la realización de cruce de información genética y detección de mutaciones presentes en los cromosomas de los descendientes de pacientes con cáncer, ayudando a definir potenciales enfermos basado en la selección de categorías, utilizando clasificadores específicos (19).

Las diferentes aplicaciones que puede tener la nanotecnología en la medicina, ha llevado a la posibilidad de manipulación y edición del genoma, permitiendo el establecimiento de las relaciones causales entre genotipos y fenotipos, conllevando a avances importantes en la investigación básica y aplicada, que proyecta un futuro promisorio en la investigación biomédica (20).

La tecnología CRISPR/Cas, es posiblemente uno de los mayores avances científicos del siglo XXI, la actividad de la proteína Cas, conduce a aprovechar esta función biológica para transformarla en una tecnología de ingeniería genética, de esta manera, se podrían eliminar o insertar secuencias específicas de ADN con increíble precisión (21). Esta herramienta molecular ha

causado una revolución científica al abrir la puerta a aplicaciones muy poco comparables en la historia científica reciente, la posibilidad de editar el genoma de cualquier célula u organismo por ingeniería genética, promete cambiar los modelos biotecnológicos y catalogar a los actuales como desfasados (22).

Sistema CRISPR/Cas

El sistema CRISPR/Cas, está compuesto por el precursor de ARN que es procesado en sus componentes maduros funcionales, los ARN cortos llamados crARN y tracrARN y por genes asociados a Cas (CRISPR-associated)(14); CRISPR y Cas están estructurados de la siguiente manera: CRISPR corresponde a un locus que contiene los espaciadores adquiridos de virus, plásmidos o cualquier material genético detectado como perjudicial para el microorganismo, y el locus Cas (CRISPR-asociado) que codifica para proteínas nucleasas requeridas para la defensa multipaso contra los elementos genéticos invasivos del sistema(17); como mecanismo de defensa, la actuación de CRISPR/Cas se resume en tres pasos importantes: adquisición, expresión e interferencia (15,16).

La primera etapa inicia con el proceso de adquisición, en donde se reconoce un elemento portador de material genético como agente invasivo que contiene los espaciadores hipervariables adquiridos a partir de ADN de virus o plásmido, éste identifica en su secuencia un fragmento determinado con el nombre de protoespaciador o PAM, al ingresar a la célula éste se corta y se integra en el locus CRISPR en el extremo 5' tras la secuencia líder y una de las repeticiones cambia su nombre espaciador (15,23); existen casos en los que el PAM en su entorno, genera una o varias secuencias conservadas cuya función es buscar que el sistema CRISPR/Cas logre



PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

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

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

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



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



RIQAS




STAMBOULIAN
LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

 2206-6000

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

 WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

ser reconocido fácilmente(24).

Tras esto, los espaciadores se expresan en forma de un transcrito de ARN primario denominado precrARN portador de todos los espaciadores del locus que posteriormente son cortados por endonucleasas en fragmentos más pequeños (crARN), cada uno de ellos se conoce como el espaciador con una repetición parcial que puede tomar forma de horquilla; cuando el microorganismo sufre un ataque del agente invasivo, este crARN acompañado de proteínas Cas entre otras, se une por complementariedad de bases a la secuencia previamente adquirida señalizando a las nucleasas que deben cortar el elemento genético externo, todos estos acontecimientos, permiten al microorganismo identificar como diana de corte, a elementos extraños portadores de material genético y así, neutralizarlos(25,26).

El sistema CRISPR/Cas sigue funcionando en el campo de la biotecnología y específicamente de la ingeniería genética, “identifica” un sitio específico del ADN y al mismo tiempo permite editarlo, siendo una ventaja, puesto que permite cambiar una mutación puntual que impide la formación de una proteína, o la eliminación de variantes defectuosas de un gen (27). La tecnología CRISPR/Cas, logra identificar un segmento específico de ADN y eliminarlo o reemplazarlo, usando siempre las mismas herramientas: un ARN dúplex con la copia del ADN que se debe identificar (sgARN) y con una secuencia corta adyacente al protoespaciador (PAM) (28), que se unirá al ADN y estabilizará la proteína Cas9, proteína con actividad de endonucleasa y helicasa guiada por el sgARN que separa y corta las dos hebras de ADN(22,29).

Memoria bacteriana

En el año 2016 los científicos Seth Shipman y Jeff Nivala de la Universidad de Harvard, desarrollaron un nuevo método para escribir información en el código genético de las células bacterianas vivas, estos microorganismos transfieren la información a sus descendientes, para ser leída posteriormente a través de su genotipo bacteriano(30), estos métodos permiten grabar información en el código genético de los microorganismos, en el que se utiliza la inmunidad bacteriana para el empleo del sistema CRISPR.

Investigadores de la Universidad de Washington demostraron que se puede fabricar de manera sintética ADN en el laboratorio y escribir cualquier tipo de información que se desee en él; para demostrarlo, transfirieron información de un libro con algunas imágenes en las cadenas de ADN bacteriano, sin embargo, los especialistas de Harvard han presentado la alternativa de sintetizar y cortar el ADN en la célula viva, aprovechando los mecanismos de defensa que protege a algunas bacterias del contacto con los virus conocida como sistema CRISPR/Cas(22,31).

Las bacterias y arqueas han evolucionado en cuanto a sus mecanismos de defensa y de regulación para actuar frente a los diversos factores de estrés ambiental, incluyendo ataques de virus (31), este método se ha expandido en el reciente descubrimiento del sistema CRISPR/Cas, que tiene dos características novedosas, en primer lugar, se puede incorporar específicamente secuencias cortas de la invasión de elementos genéticos (virus o plásmidos) en una región de su genoma que se distingue por el sistema (CRISPR)(32); en segundo lugar, estas secuencias se transcriben y se procesan en pequeños ARNs (ácido ribonucleico), que guían un complejo de proteína multifuncional (proteínas Cas) que

permite reconocer y escribir en el material genético(33,34).

Una vez centrados en la ingeniería genética, entendiendo esta como la aplicación de las tecnologías del ADN recombinante a problemas biológicos, médicos o agrícolas específicos(35), aparecen nuevas técnicas significativamente más eficaces y a un costo comparativamente más económico, que tienen como fin manipular el material genético de cualquier célula; estas técnicas de edición genómica se basan en su mayoría en enzimas nucleasas programables como meganucleasas(36), nucleasas con dedos de zinc (ZFNs), nucleasas efectoras tipo activación de la transcripción (TALENs)(37) y en agrupaciones del sistema (CRISPR/Cas)(15,38).

ADN sintético

Otra de las técnicas disponibles para almacenar información en el ADN bacteriano es el método artificial basado en la producción de ADN sintético; a principios de los años setenta el mundo científico vivía una efervescencia especial, como resultado de la aplicación práctica de esas “tijeras moleculares” que en realidad son las enzimas de restricción (39). En 1972, Paul Berg utilizó esas “tijeras” para construir la primera molécula de ADN recombinante, entre un vector vírico animal, SV40 y un fragmento de ADN del fago λ ; un año más tarde, Stanley Cohen y Herbert Boyer consiguieron introducir un plásmido recombinante en la bacteria *Escherichia coli*, y hacer que se replicara dentro de ella, transmitiéndose a las sucesivas generaciones bacterianas (40).

 **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



En 2008, Hamilton Smith y Craig Venter propusieron construir el primer genoma sintético tomando como base el genoma de *Mycoplasma genitalium*, esta bacteria tiene el genoma más pequeño de los conocidos a la fecha, posee cerca de 485 genes, de los cuales 100 no son estrictamente necesarios para su supervivencia bajo condiciones óptimas (41). El diseño del genoma de este microorganismo buscaba utilizar la menor cantidad de genes posibles, de tal manera que funcionara al introducirlo en células bacterianas para estudiar su capacidad de generar las funciones genéticas esenciales para la vida. Para producir el genoma de *Mycoplasma genitalium*, se establecieron métodos para ensamblar y clonar gran cantidad de moléculas sintéticas de ADN, como resultado de este ensamblaje se obtuvo un cromosoma construido con un contenido de 381 genes (al cual se le denominó *Mycoplasma laboratorium*), de modo que cuando el genoma se introduce en una célula bacteriana, no funciona debido a que su metabolismo celular se torna lento y no se observa la duplicación de la célula (42,43). Sin embargo, a lo largo del tiempo, el almacenamiento de información en el ADN ha tenido muchas ventajas potenciales siendo un medio para necesidades inmutables de alta latencia de almacenamiento de información (44).

Interpretación de la información codificada en el ADN bacteriano

La información que los científicos habían logrado almacenar de forma permanente en una célula viva era de 11 bits; con la nueva técnica del CRISPR/Cas y ADN sintético se amplió a un registro de aproximadamente 100 bytes de datos, buscando recopilar frases extensas y completas en el ADN (45).

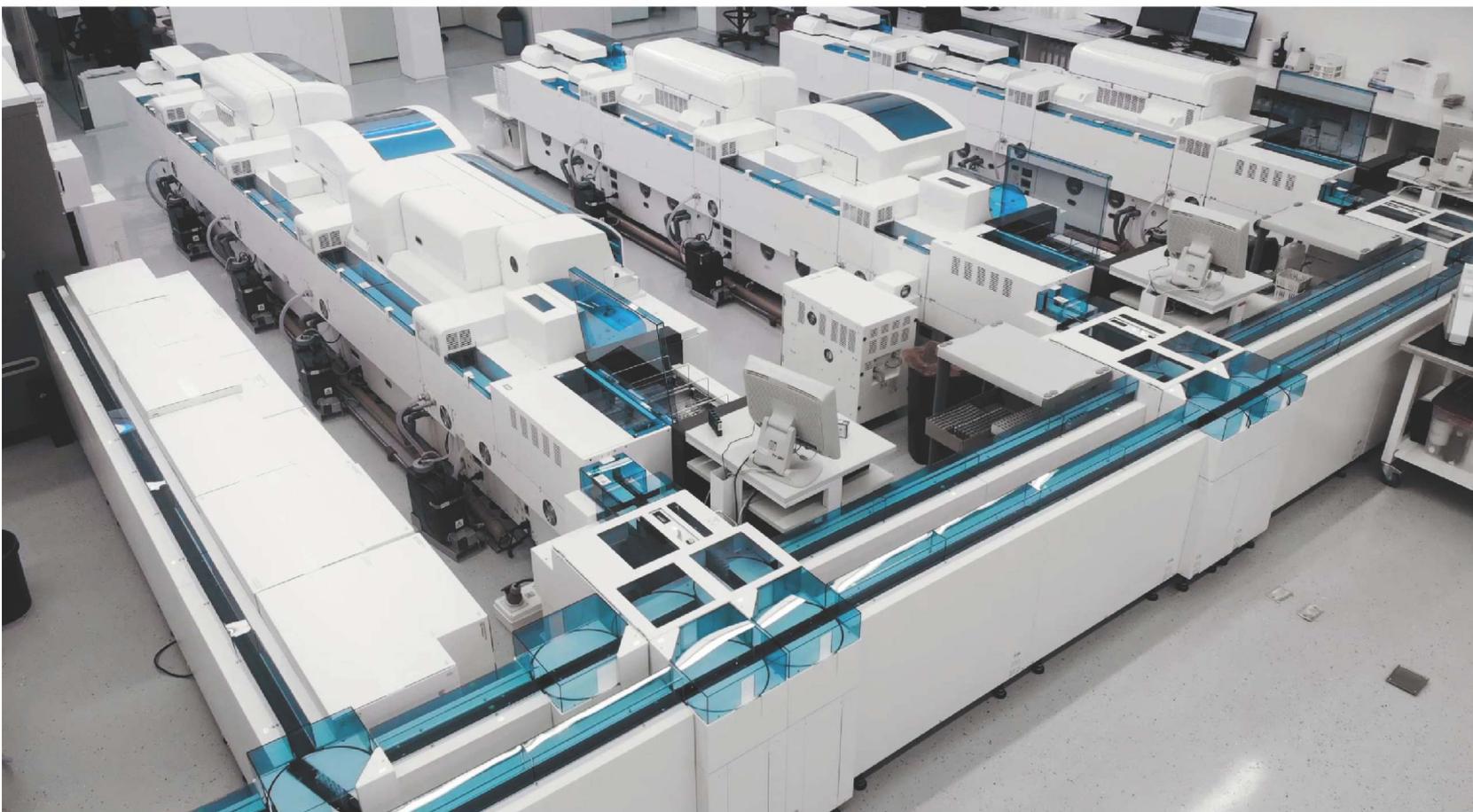
Los segmentos utilizados fueron cadenas de ADN usando sus bases nitrogenadas para repre-

sentar un valor binario, donde la timina (T) y guanina (G) son el uno, y la adenina (A) y citosina el dos (C). Una de las limitaciones respecto a la introducción de mensajes codificados de ADN viral a bacterias, radica en que no todas las bacterias adquieren el mensaje e inclusive algunas lo pierden (30), así que si se fuese a introducir palabra por palabra, el código de la frase se identificaría de la siguiente manera: "Este mensaje está en sus genes", utilizando seis fracciones de ADN viral; no todas las bacterias tendrían el mensaje completo, en algunas se introduciría lo equivalente a la frase "Está en los genes", mientras que otras sólo pueden tener "los genes", y así sucesivamente; incluso con estos "errores" Shipman afirma que se puede determinar el genotipo rápidamente de pocos miles o millones de bacterias en una colonia, debido a que el mensaje siempre se registra secuencialmente diferente para cada una de ellas. Por otro lado, la capacidad de almacenar 100 bytes no está cerca del límite de información que podría grabarse en el genoma bacteriano de algunas células microbianas como *Sulfolobus tokodaii*, este microorganismo tendrían espacio para más de 3000 bytes de datos, y más aún con las facilidades que brinda la ingeniería sintética, su espacio de almacenamiento podría incrementar (45).

Existe una variedad de lenguajes de programación para permitir el procesamiento de la información, entre estos se encuentra el Procesador Pre Hipertexto (PHP) por sus siglas en inglés Pre Hypertext –processor (46), el cual es un lenguaje de programación de uso general de código del lado del servidor originalmente diseñado para el desarrollo web de contenidos dinámicos (47). Durante la última década, los investigadores han construido una buena cantidad de partes genéticas que se pueden programar, incluyendo sensores, redes e incluso los interruptores de memoria (30,46).



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



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

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

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189*

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

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

"Es, literalmente, un lenguaje de programación para las bacterias", dice Christopher Voigt, profesor de ingeniería biológica, afirma que "se utiliza un lenguaje basado en texto, al igual que lo está programando una computadora, luego de tomar ese texto se compila y se convierte en una secuencia de ADN que se pone en la célula, y el circuito se ejecuta dentro de la célula"; el lenguaje se basa en Verilog, una lengua de uso de componentes electrónicos, especialmente los chips de computadora para programar y desarrollar el nuevo idioma; Voigt y su equipo diseñaron sus propios elementos de computación, tales como puertas lógicas y sensores que pueden ser codificados en el ADN de una célula bacteriana; los sensores pueden detectar diferentes sustancias o compuestos, tales como oxígeno y glucosa, así como los parámetros físicos como luz, temperatura y acidez; está diseñado de una manera que permite a los usuarios añadir sus propios sensores(30)

Por ahora, todas estas características se han personalizado para *Escherichia coli*, sin embargo, los investigadores están trabajando en la expansión de la lengua a otras bacterias; el uso de este lenguaje ya ha programado 60 circuitos con diferentes funciones y 45 de ellos trabajaron correctamente la primera vez que se pusieron a prueba, siendo un logro notable; los circuitos también fueron sorprendentemente rápidos, y todo el proceso promete revolucionar la ingeniería del ADN; antes podría tomar meses o años para diseñar un circuito de este tipo, ahora se puede hacer en menos de un día, incluso investigadores de la Universidad de Harvard ya están estudiando algunas aplicaciones potenciales que incluyen:

- Bacterias que pueden ser consumidas para ayudar en la digestión de la lactosa.
- Bacterias que pueden vivir en las raíces de las

plantas y producir un insecticida si tienen la sensación de ser atacadas(30).

Tratamiento del cáncer usando la nanotecnología

El cáncer es el resultado de la acumulación de múltiples alteraciones en genes que regulan el crecimiento celular, traen consigo daños a nivel morfológico y metabólico en las células que las presentan, ya que muchas de estas alteraciones son irreversibles, considerándose de gran importancia un diagnóstico oportuno que garantice una recuperación eficaz de este tipo de patologías(48,49). Para noviembre de 2016, investigadores de la Universidad de Sichuan en China, lograron inyectar por primera vez en un paciente con cáncer de pulmón, linfocitos genéticamente modificados con el fin de generar una respuesta inmune eliminando las células tumorales empleando la tecnología CRISPR-Cas, creando una reestructuración del gen que codifica la proteína PD-1 (Programmed Death-1), receptor de superficie celular que cuya función es la regulación negativa del sistema inmunitario y la promoción de la auto-tolerancia empleando como mecanismo la supresión de la actividad inflamatoria de las células T. Aunque existe la inmunoterapia en la que se puede inactivar el gen PD-1, se espera que esta nueva tecnología sea una estrategia terapéutica con mayor eficiencia y estabilidad(50).

Las propiedades del sistema CRISPR/Cas han permitido abrir la posibilidad de emplearlo para realizar terapia génica y celular; se ha usado como herramienta para realizar mutaciones puntuales, recombinación homóloga por reparación dirigida por homóloga (HDR), silenciamiento y activación o represión de la transcripción de genes; gracias a estas propiedades, ha sido posible su aplicación para el monitoreo genético, análisis de rutas metabólicas, investigación de genómica funcional, generación de modelos animales, descubrimiento

de posibles blancos para el tratamiento de enfermedades e incluso, corrección de fenotipos (13).

Los diversos usos que se le han dado al sistema CRISPR/Cas han permitido observar su aplicación en terapias génicas. En líneas celulares de osteosarcoma, el silenciamiento estable de Quinasa dependiente de ciclina (Cdk11), con CRISPR/Cas aumenta la muerte celular, disminuye la migración y reduce la invasión por células malignas(51); en otros experimentos, se corrigieron el gen *Fah* para la tirosinemia⁴³ y el gen *Dmd* para la distrofia a muscular de Duchenne (52) y en células madre intestinales de pacientes con fibrosis quística, se logró la modificación del receptor de membrana CFTR (Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator). Estas evidencias confirman que CRISPR/Cas es un sistema viable y eficaz, aplicable en modelos de

animales adultos, para el desarrollo de terapias génicas(52).

En terapia celular también ha sido empleado con una alta eficiencia, en el reemplazo celular a través de modificaciones *in vivo* de células para volver a introducir las, creando una importante oportunidad de aplicación para CRISPR en la terapia. Esto se ha considerado para enfermedades neurodegenerativas como Huntington, Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica, debido a la pérdida progresiva en el número de neuronas(53).

>>> CONCLUSIONES

La biología sintética ha contribuido en el descubrimiento de métodos basados en la nanobiotecnología; se ha demostrado dos méto-

MicroScan



Microbiología Automatizada

Identificación y Sensibilidad

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



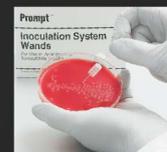
WalkAway 40 Plus



WalkAway 96 Plus

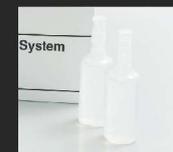


autoSCAN4



Selección de colonias con PROMPT

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



Preparación de inóculos con PROMPT

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



Inoculación de panel con RENOK

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

Sistemas MicroScan

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

LabPro Software Suite

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



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

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

dos para grabar información en el ADN de células bacterianas, entre ellos el método artificial mediante el cual se genera un ADN sintético, y uno natural basado en el sistema CRISPR/Cas, que utiliza los mecanismos de defensa de los microorganismos para codificar información en sus genes, además de identificar capacidad de almacenamiento hasta los 3000 bytes, logrando grabar frases completas en microorganismos que la asimilen adecuadamente como *E. coli* y *S. tokodaii*, tendiendo a incrementar su capacidad de almacenamiento; además de esto, los científicos buscan experimentar en otro tipo de microorganismos bacterianos o células vivas que permitan acelerar el proceso de almacenamiento en sus genes.

Se estima que en la actualidad el uso de la nanobiotecnología traerá beneficios para el ser humano, facilitándole procesos y mejorando su calidad de vida; el ADN sintético y el sistema CRISPR/Cas, no solo servirán como medio portátil de información sino que a futuro permitirán curar enfermedades cuya causa genética se conozca y que hasta ahora son incurables como la Corea de Huntington, el Síndrome de Down o la Anemia falciforme; de igual forma en la creación de seres vivos clonados y modificados genéticamente.

Los dispositivos de almacenamiento de información tecnológicos en un futuro serán remplazados por células vivas, puesto que con el nuevo sistema para grabar información en el ADN de microorganismos se podrá guardar texto, imágenes, videos, música, juegos en una alta capacidad de almacenamiento y de gran facilidad para revelar la información.

La tecnología del sistema CRISPR/Cas puede ser una gran herramienta en el desarrollo de terapias biotecnológicas, su capacidad para realizar correcciones a nivel genético, generar

deleciones y regular la transcripción o traducción puede emplearse para abordar una serie de enfermedades a distintos niveles. Sin embargo, este sistema debe disminuir su tasa de mutaciones fuera del objetivo para poder ser considerada una alternativa de terapia viable.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses. ■

>>> REFERENCIAS

1. Pájaro-Castro N, Olivero-Verbel J, Redondo-Padilla J. Nanotecnología aplicada a la medicina. Revista Científica Guillermo de Ockham. 2013; 11(1):125-1.
2. Bernal CPJ, Salazar XJN, Edison J, Oliveros B, editors. Biología sintética: aplicaciones y dilemas éticos. III Congreso Internacional de la REDBIOÉTICA UNESCO para América Latina y el Caribe Bioética en un continente de exclusión: de la reflexión a la acción; 2010.
3. Buldú JM, Wagemakers A, Sanjuán MA, Coloma A, de Luís O. Redes genéticas sintéticas: de lo simple a lo complejo. Revista española de física. 2007; 21(3):10-6.
4. Faria-Tischer PC, Tischer CA. Nanobiotechnology: platform technology for biomaterials and biological applications the nanostructures. Biochem. Biotechnol. Rep. [Internet] 2012. [cited 2016 jul 7]; 1(1):32-53. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Cesar_Tischer/publication/282287728_13190-53058-1-PB/links/560a857d08ae4d86bb139554.pdf
5. Britto FM, Castro GR. Nanotecnología, hacia un nuevo portal científico-tecnológico. Revista Química Viva. 2012; 11(3):171.
6. Quadros ME, Pierson IVR, Tolve NS, Willis R, Rogers K, Thomas TA, et al. Release of silver from nanotechnology-based consumer products for children. Environmental science & technology. 2013; 47(15):8894-901.
7. Mejias-Sánchez Y, Cabrera-Cruz N, Toledo-Fernández AM, Duany-Machado OJ. La nanotecnología y sus posibilidades de aplicación en el campo científico- tecnológico. Revista Cubana de Salud Pública. 2009; 35(3):1-9.
8. Gutiérrez BJA, Meléndez AL, Liñan CYR, López DAL. La nanotecnología a 40 años de su aparición: Logros y tendencias. Ingenierías. 2015; 18(66):13-22.
9. Zhang L, Webster TJ. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration. Nano today. 2009; 4(1):66-80.

Portafolio

Salud de la Mujer

Roche

Las soluciones diagnósticas del Portafolio de Salud de la Mujer integradas a la práctica clínica, acompañan a la mujer en cada etapa de su vida.



Fertilidad



**Cuidado
del embarazo**



**Cáncer
cervical**



**Marcadores
óseos**

cobas[®]

harmony^{*}

cobas[®]
HPV TEST

CINtec[®] **PLUS**
CLARITY AND CONFIDENCE

CINtec[®]
HISTOLOGY

Productos aprobados por A.N.M.A.T
COBAS y COAGUCHEK son marcas
registradas de Roche.
Uso profesional exclusivo

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Bs. As. Argentina

argentina.diagnostics@roche.com
roche.com.ar

Linked  Roche Diagnóstica Argentina

10. Romero-Morelos P, Peralta-Rodríguez R, Mendoza-Rodríguez M, Valdivia-Flores A, Marrero-Rodríguez D, Paniagua-García L, et al. La nanotecnología en apoyo a la investigación del cáncer. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011; 49(6):621-30.
11. Ruiz-Mirazo P, Moreno-Bergareche AJ. *Biología sintética: enfrentándose a la vida para comprenderla, utilizarla o extenderla*. Revista de pensamiento contemporáneo. 2012;(38):28-37.
12. de Lorenzo V. *Biología sintética: la ingeniería al asalto de la complejidad biológica*. *Arbor*. 2014; 190(768):a149.
13. Lammoglia-Cobo MF, Lozano-Reyes R, Daniel C, Muñoz-Soto RB, López-Camacho C. La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas. *Investigación en Discapacidad*. 2016; 5(2):116-28.
14. Casillas FL. CRISPR, el sueño divino hecho realidad. *Rev Fac Med*. 2015; 58(4):55-60.
15. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014; 157(6):1262-78.
16. Makarova KS, Haft DH, Barrangou R, Brouns SJ, Charpentier E, Horvath P, et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. *Nature Rev Microbiol*. 2011; 9(6):467-77.
17. Al-Attar S, Westra ER, van der Oost J, Brouns SJ. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs): the hallmark of an ingenious antiviral defense mechanism in prokaryotes. *J Biol Chem*. 2011; 392(4):277-89.
18. Quintili M. *Nanociencia y Nanotecnología... un mundo pequeño*. Cuadernos del Centro de Estudios en Diseño y Comunicación Ensayos. 2012;(42):125-55.
19. Fernández RA, Villacis SC, Posada RA, Posada MA, editors. *Análisis Holístico de Nuevos Desafíos, Paradigmas Tecnológicos y Fundamentos Bioéticos en la Medicina Futurista*. Conference Proceedings. 2017; 1(1):410-420.
20. Schmidt F, Platt RJ. Applications of CRISPR-Cas for synthetic biology and genetic recording. *Current Opinion in Systems Biology*. 2017; 5:9-15.
21. Schaefer KA, Wu W-H, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG, Mahajan VB. Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. *Nature methods*. 2017; 14(6):547-8.
22. Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*. 2013; 339(6121):819-23.
23. Fineran PC, Charpentier E. Memory of viral infections by CRISPR-Cas adaptive immune systems: acquisition of new information. *Annu Rev Virol*. 2012; 434(2):202-9.
24. Nam KH, Ding F, Haitjema C, Huang Q, DeLisa MP, Ke A. Double-stranded endonuclease activity in *Bacillus halodurans* clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-associated Cas2 protein. *J Biol Chem*. 2012; 287(43):35943-52.
25. Barrangou R. CRISPR-Cas systems and RNA-guided interference. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. 2013; 4(3):267-78.
26. Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science*. 2010; 327(5962):167-70.
27. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9 *Science*. 2014; 346(6213):1258096.
28. Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature*. 2012; 482(7385):331-8.
29. Babu M, Beloglazova N, Flick R, Graham C, Skarina T, Nocek B, et al. A dual function of the CRISPR-Cas System in bacterial antiviral immunity and DNA repair. *Molecular microbiology*. 2011; 79(2):484-502.
30. Mico A. Harvard team turns bacteria into living hard drives. *Bucarest: ZME Science*; 2016. Disponible en: <http://www.zmescience.com/research/bacteria-drives-56791/>
31. Bhaya D, Davison M, Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. *Annual review of genetics*. 2011; 45:273-97.
32. Sampson TR, Saroj SD, Llewellyn AC, Tzeng Y-L, Weiss DS. A CRISPR/Cas system mediates bacterial innate immune evasion and virulence. *Nature*. 2013; 497(7448):254-7.
33. Mojica F, Diez-Villasenor C, Garcia-Martinez J, Almendros C. Short motif sequences determine the targets of the prokaryotic CRISPR defence system. *Microbiology*. 2009; 155(3):733-40.
34. Datsenko KA, Pougach K, Tikhonov A, Wanner BL, Severinov K, Semenova E. Molecular memory of prior infections activates the CRISPR/Cas adaptive bacterial immunity system. *Nature communications*. 2012; 3:945.
35. Bortesi L, Fischer R. The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. *Biotechnology advances*. 2015; 33(1):41-52.
36. Stoddard BL. Homing endonucleases: from microbial genetic invaders to reagents for targeted DNA modification. *Structure*. 2011; 19(1):7-15.
37. Urnov FD, Rebar EJ, Holmes MC, Zhang HS, Gregory PD. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat Rev Genet*. 2010; 11(9):636-46.
38. Cox DBT, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat Med*. 2015; 21(2):121-31.
39. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015; 348(6230):36-8.
40. Kayser MS, Biron D. *Sleep and Development in Genetically Tractable Model Organisms*. *Genetics*. 2016; 203(1):21-33.
41. Shokralla S, Spall JL, Gibson JF, Hajibabaei M. Next-generation sequencing technologies for environmental DNA research. *Mol Ecol*. 2012; 21(8):1794-805.
42. Dorman CJ. Regulation of transcription by DNA supercoiling in *Mycoplasma genitalium*: global control in the

smallest known self-replicating genome. *Molecular microbiology*. 2011; 81(2):302-4.

43. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang R-Y, Algire MA, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. 2010; 329(5987):52-6.

44. Church GM, Gao Y, Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science*. 2012; 337(6102):1628.

45. Nielsen AA, Der BS, Shin J, Vaidyanathan P, Paralanov V, Strychalski EA, et al. Genetic circuit design automation. *Science*. 2016; 352(6281):aac7341.

46. AlBar AM, Hoque MR. Development of Web-Based e-Discipline System: A Case Study for the Kingdom of Saudi Arabia. *JACN*. 2015; 3(3):243-246

47. Sandoval MGG, Torrado HDA, Pinzón ML, Fuentes ASF. Buenas prácticas aplicadas a la implementación colaborativa de aplicativos web. *Revista MundoFesc*. 2016; 2(10):27-30.

48. Tyagi N, Arora S, Deshmukh SK, Singh S, Marimuthu S, Singh AP. Exploiting nanotechnology for the development of MicroRNA-based cancer therapeutics. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2016; 12(1):28-42.

49. Douda J, Calva P, Torchynska T, Peña Sierra R, de la Rosa Vázquez J. Marcadores Cuánticos para la Detección de Cáncer: Revisión. *Superficies y vacío*. 2008; 21(4):10-5.

50. Castillo A. Edición de genes para el tratamiento del cáncer de pulmón (CRISPR-Cas9). *Colombia Médica*. 2016; 47(4):178-81.

51. Feng Y, Sassi S, Shen JK, Yang X, Gao Y, Osaka E, et al. Targeting Cdk11 in osteosarcoma cells using the CRISPR-cas9 system. *Journal of orthopaedic research*. 2015; 33(2):199-207.

52. Long C, McAnally JR, Shelton JM, Mireault AA, Bassel-Duby R, Olson EN. Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA. *Science*. 2014; 345(6201):1184-8.

53. Jung YW, Hysolli E, Kim KY, Tanaka Y, Park IH. Human induced pluripotent stem cells and neurodegenerative disease: prospects for novel therapies. *Current opinion in neurology*. 2012; 25(2):125.



AUTOINMUNIDAD

Neuropatías

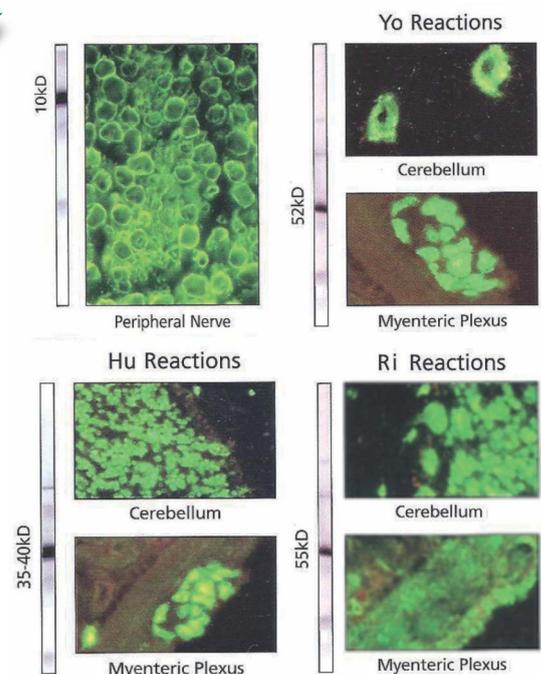
Anticocleares

Antígenos Extraíbles

Improntas

inmunofluorescencia

Automatización





Ajustes alternativos sobre la distribución de datos en ELISAs comerciales.

MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

>>> MANLAB nos presenta un interesante trabajo donde se evalúan distintos modelos para ajustar los datos de calibración y cuáles de estos modelos alternativos generan menor error relativo porcentual (ERP) para ELISA semicuantitativo.

>>> AUTORES

Víctor Manuel Cárdenas Delgado

Doctor de la Universidad de Buenos Aires
Laboratorio Mantel-MANLAB. Sección Virología y Autoinmunidad

Myriam Nuñez

Doctor de la Universidad de Buenos Aires
Cátedra de Bioestadística. Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA.

Guillermo Gabriel Nuñez Taquia

Doctor de la Universidad de Buenos Aires
Laboratorio Mantel-MANLAB. Sección Virología y Autoinmunidad

>>> CORRESPONDENCIA:

Víctor M. Cárdenas Delgado

Laboratorio Mantel-MANLAB. Sección Virología y Autoinmunidad. Marcelo T. de Alvear 2263 (1122), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
E-mail: victor.cardenas@manlab.com.ar

>>> INTRODUCCIÓN

La determinación del nivel de anticuerpos por medio de ELISA semicuantitativos es un recurso diagnóstico útil en el área de serología y autoinmunidad. La robustez, sencillez en la ejecución y versatilidad de la técnica ha permitido su empleo en el estudio de una variedad de enfermedades infecciosas y autoinmunes, adaptando su formato a ensayos de captura para determinar antígenos/anticuerpos que se encuentran en muy bajo título o bien a variantes de ensayos competitivos (1). Este método exige, una

vez culminada la etapa analítica, ajustar los valores de densidad óptica (DO) de los calibradores a una curva de calibración que permita interpolar las DO de las muestras para de esta manera determinar el nivel de anticuerpos específicos o antígenos en cada una de ellas (2,3). Por este motivo, en los reactivos que se comercializan, se recomienda el ajuste de los datos según un modelo no lineal para generar la curva de calibración que mejor describe la relación entre el nivel de los calibradores y la respuesta; no obstante, en la práctica diaria –para simplificar los cálculos– es común que el bioquímico haga estimaciones y ajuste los datos de calibración a modelos alternativos cuyo desempeño no es óptimo.

Al aplicar algunos de esos modelos alternativos se podría asumir erróneamente, por ejemplo, que existe una relación lineal entre las variables con que se construye la curva de calibración. Por el contrario, usualmente la relación entre la respuesta y el nivel de analito es sigmoidea, dando lugar a una curva estándar con un punto de inflexión en torno al cual existe simetría (4). El ajuste adecuado en la mayoría de los casos lo provee entonces el modelo logístico de 4 parámetros (4 PL) (Fig. 1) o a lo sumo de 5 parámetros, si la distribución de las DO de los calibradores sugiere que no hay simetría (5). Si bien se han propuesto otros modelos no lineales para reemplazar el modelo 4PL, no solo no puede asegurarse que su desempeño sea satisfactorio en todo el rango de niveles cubierto por los calibradores –especialmente al determinar niveles muy altos o muy bajos de analito–, sino que además muchos no describen adecuadamente la tendencia de los datos experimentales (6).

Por todo lo expuesto, el objetivo de este trabajo es determinar, para un ELISA semi-cuantitativo: 1) Cuál de los siete modelos alternativos evaluados ajusta mejor los datos de

calibración, basando la calidad del ajuste en el valor del coeficiente de correlación (R^2), y 2) cuáles de estos modelos alternativos genera menor error relativo porcentual (ERP) al predecir las concentraciones de los calibradores. Con este fin se comparan sus concentraciones nominales con aquellas obtenidas al interpolar la DO en cada uno de los modelos (procedimiento de ajuste inverso).

>>> **Figura 1.** Ecuación del modelo logístico de 4 parámetros. Y representa la respuesta, D es la respuesta cuando la concentración de analito tiende al infinito, A es la respuesta cuando la concentración de analito es igual a cero, x es la concentración de analito, C es el punto de inflexión de la curva de calibración y B es un factor relacionado con la pendiente.

$$Y = D + \frac{(A - D)}{\left[1 + \left(\frac{X}{C} \right)^B \right]}$$

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se empleó un ELISA para medir el nivel de anticuerpos anti-gliadina de clase IgA (6 calibradores: calibrador A=0 UI/ml, B=6,25 UI/ml, C=12,5 UI/ml, D=25 UI/ml, E=50 UI/ml, F=100 UI/ml; ORGENTEC Diagnostika GmbH) y se ajustaron las DO de los calibradores según los modelos: i) Exponencial ii) Boltzmann iii) Boltzmann´ iv) Deming v) Regresión lineal vi) 4 PL vii) Cuadrático.

Se determinó el nivel de anticuerpos de cada punto de calibración por triplicado. En los modelos i), iii), vi) y vii) se efectuó una transformación logarítmica del nivel de anticuerpos anti-gliadina IgA (en UI/ml) declarados en los calibradores antes de representar la curva estándar. Para el procedimiento de ajuste inverso se compara la concentración predicha (CP) con la concentración nominal (CN) de los calibradores y se calcula el error relativo % (ERP= (CN-CP)/CN*100). Se considera tolerable un desvío de ERP $\leq 10\%$ en las CP. Todos los ELISA se realizaron de forma automatizada con el instrumento ALISEI (Radim Diagnostics). El análisis de los datos se realizó con el software GraphPad Prism v4.03 (GraphPad Software, Inc.).

>>> RESULTADOS

En el panel de la Fig. 2 se aprecian las curvas estándar (n=3, se grafican las medias y el desvío estándar) generadas por los modelos i) a vii) al procesar las DO de los calibradores y sus correspondientes concentraciones. La tabla I resume los hallazgos al efectuar el ajuste inverso, se muestran las medias (n=3) únicamente. Todo punto de calibración cuya concentración predicha presenta un ERP $\geq 10\%$ se destaca en negrita. Para cada uno de los ajustes, se compara la concentración predicha (CP) con la concentración nominal (CN) de los calibradores y se calcula el ERP.

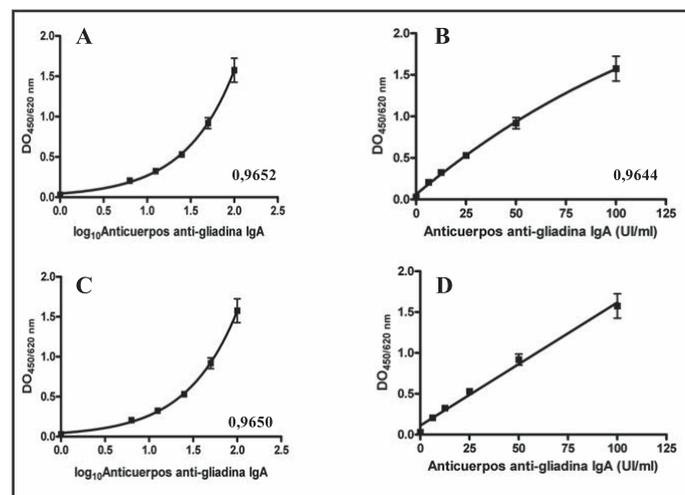
Considerando como tolerable un ERP $\leq 10\%$ del valor nominal, se representó dicho intervalo de aceptación en línea punteada en el panel de la Fig. 3, agrupando en las figuras A y B los ERP vs. CN para evaluar el desempeño de los siete modelos en todo el rango de niveles de los calibradores y así facilitar la interpretación.

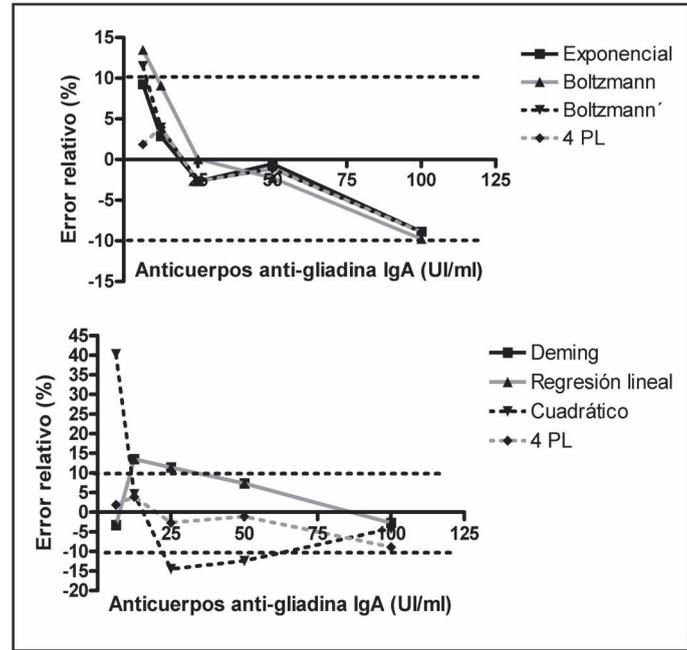
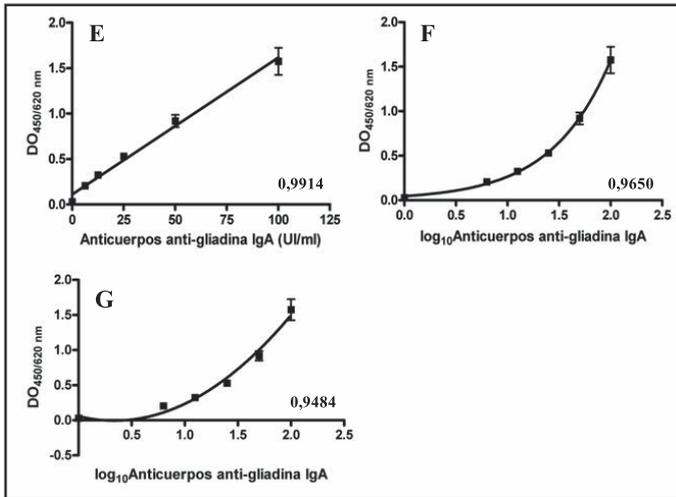
Según el criterio basado en el coeficiente

de correlación, se encontró que el mejor ajuste lo proveen los modelos v) ($R^2=0,9914$), i) ($R^2=0,9652$) y iii) ($R^2=0,9650$), el modelo vi) tomado como referencia presentó un $R^2=0,9650$.

Sin embargo, para este ensayo, los modelos i) y iii) tienen mejor desempeño en el procedimiento de ajuste inverso: en el caso en estudio, para el modelo i) los errores relativos porcentuales (ERP) fueron $\leq 10\%$ (0,52-9,27%), y para el modelo iii) el ERP se mantuvo $\leq 15\%$ (1,13-11,51%) con un solo calibrador cuyo ERP $\geq 10\%$ para la determinación de concentraciones en el rango de niveles del ensayo (0-100 UI/ml). Los modelos lineales iv) y v) presentaron ERP $\leq 20\%$ en el rango ensayado, pero dos calibradores (C y D) presentaron ERP $\geq 10\%$. El modelo vi, tomado como referencia presentó un ERP $\leq 10\%$ (1,13-8,9%).

>> **Figura 2.** Curvas de calibración generadas por los ajustes A) Exponencial B) Boltzmann C) Boltzmann con transformación logarítmica del nivel de anticuerpos D) Deming E) Regresión lineal F) Logístico de 4 parámetros G) Cuadrático. Se grafican las medias y desvío estándar (n=3), indicando el valor del R2 en la esquina inferior derecha de cada curva de calibración. No aplica para la curva de calibración D).





>>> **Figura 3.** Valores de error relativo porcentual (ERP) representados en función de cada nivel de calibrador para los siete ajustes alternativos ensayados, agrupados en los gráficos A y B según la leyenda a la derecha. La línea punteada representa los límites tolerables de ERP (ERP ≤ 10%).

>>> **DISCUSIÓN**

Mediante ELISA solo se puede realizar la

GEMATEC
equipamiento para medicina



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

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

>> Tabla 1. Se indica la concentración nominal (CN) de cada uno de los calibradores. Para cada modelo, la concentración predicha (CP) y el error relativo (ER %) permiten evaluar la calidad del ajuste. Los valores de ER % ≥ 10 % figuran resaltados en negrita. Boltzmann': ajuste de Boltzmann con transformación logarítmica del nivel de anticuerpos. NA: no aplica.

Calibrador	CN (UI/ml)	Exponencial		Boltzmann		Boltzmann'		Deming		Regresión lineal		4 PL		Cuadrático	
		CP (UI/m)	ER%	CP	ER%	CP	ER%	CP	ER%	CP	ER%	CP	ER%	CP	ER%
A	0		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA
B	6,5	7,10257	9,27	7,37736	13,49	7,24842	11,51	6,28461	-3,31	6,28435	-3,31	6,621	1,86	9,117824	40,27
C	12,5	12,8586	2,86	13,6403	9,12	12,9925	3,94	14,1877	13,5	14,18756	13,5	12,99255	3,94	13,06805	4,54
D	25	24,3370	-2,65	25,0115	0,04	24,3318	-2,67	27,8466	11,38	27,84661	11,38	24,33175	-2,67	21,37267	-14,5
E	50	49,7374	-0,52	48,8703	-2,25	49,4322	-1,13	53,6591	7,31	53,65932	7,31	49,43204	-1,13	43,77121	-12,45
F	100	91,125	-8,87	90,237	-9,76	91,091	-8,9	97,2480	-2,75	97,24873	-2,75	91,091	-8,9	95,765	-

determinación semicuantitativa de los niveles de anticuerpos. Esta última es una limitación conocida de este tipo de ensayos.

No obstante, en este estudio se siguieron las recomendaciones del fabricante del reactivo, realizando el tratamiento de los datos de calibración como si se trabajase con un método cuantitativo. Otra limitación inherente a estos inmunoensayos es la falta de pasos previos de extracción del analito de la matriz en que se encuentra. Así, la especificidad de la medida reposa en la interacción antígeno-anticuerpo (6) y la posibilidad de reacciones cruzadas (7). Además, no existe consenso acerca de cuál es la descripción matemática más adecuada de los datos de calibración, sino que existen ciertas recomendaciones para llevar a cabo el tratamiento de los datos. Esto último obliga al profesional bioquímico a prestar especial atención cuando decide validar o rechazar los resultados de un ensayo de este tipo.

A partir del análisis presentado se puede concluir que el ajuste exponencial (i) y el ajuste de

Boltzmann' (iii), ambos con transformación logarítmica del nivel de anticuerpos, combinan valores de R^2 y ERP comparables al modelo 4 PL (vi), tomado como referencia y que es el recomendado por el fabricante del reactivo. Considerado individualmente, se confirma que un valor alto y cercano a la unidad en el coeficiente de correlación de la curva estándar es insuficiente como requerimiento para garantizar la exactitud del ajuste (3), y es necesario recurrir a criterios adicionales. Entre éstos, además de la reproducibilidad, se considera conveniente minimizar el valor del ERP en las concentraciones de los calibradores estimadas a través del procedimiento de ajuste inverso (4, 8). En este trabajo se consideró tolerable una desviación <10 % en el ERP, condición satisfecha por los modelos i) y vi). Por otro lado, los ajustes lineales iv) y v) presentaron dos calibradores con ERP ≥ 10 % y el modelo cuadrático generó tres puntos fuera del rango de aceptación. Es de destacar que si bien los ajustes lineales exhiben valores altos del estadístico R^2 , hay inconsistencia con los inaceptablemente altos valores de ERP para el tercer y cuarto punto de

calibración, tal como muestra la tabla 1.

En endocrinología se ha estudiado extensamente la aplicación de distintos modelos matemáticos en la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) para cuantificar analitos presentes en concentraciones muy bajas en muestras biológicas. Estos modelos fuerzan la linealidad de los datos de calibración por medio de transformaciones en las escalas (9). Por el contrario, el enfoque del desarrollador del reactivo utilizado en este trabajo apunta a no extender esos criterios a las calibraciones de los ELISAs, sino respetar la tendencia de los datos y usar el modelo que mejor los describe. Una de las ventajas de nuestro estudio consiste en usar los niveles de los calibradores declarados o nominales en el análisis de ajuste inverso en lugar de diluciones seriadas de un standard de concentración conocida (3), lo que elimina la posibilidad de introducir errores experimentales que dificulten la interpretación. Con respecto a la descripción de los calibradores por el modelo 4PL es esperable que la matriz de los calibradores no sea idéntica a la matriz de las muestras biológicas a analizar en cuanto a su composición, ya que es posible que los calibradores contengan conservantes, colorantes, entre otros aditivos no declarados. En este trabajo se asumió que la diferencia es mínima y la matriz de los calibradores es suficientemente representativa del suero humano de manera que sería válido extender las conclusiones del ajuste inverso a lo que ocurriría al procesar las muestras incógnitas.

Por lo tanto, y según los resultados presentados, el reemplazo del modelo 4 PL sólo es adecuado si se utiliza el modelo exponencial o a lo sumo Boltzmann y es inapropiado cualquier otro tipo de ajuste lineal o no lineal. El análisis presentado en este trabajo se simplifica notablemente en los instrumentos modernos que ejecutan ELISAs de manera automatizada, ya que

incorporan datos del ajuste inverso y estadísticos para cada curva de calibración y los ponen a disposición del operador al finalizar la corrida.

Por otro lado, se espera que el avance en el desarrollo de programas de análisis facilite la implementación de rutina del modelo 5PL (10) si fuese necesario representar una curva asimétrica en lugar del modelo 4 PL (11, 12). En resumen, creemos que la aplicación de este breve análisis brinda al bioquímico herramientas para tomar la decisión más acertada antes de validar un inmunoensayo de estas características y prevenir la introducción de errores sistemáticos en su rutina diaria.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol* 2013 Sep;133(9):1-3.
- 2-Dudley RA, Edwards P, Ekins RP, Finney DJ, McKenzie IG, Raab GM, Rodbard D, Rodgers RP. Guidelines for immunoassay data processing. *Clin Chem*. 1985 Aug; 31(8):1264-71.
- 3- Plikaytis BD, Turner SH, Gheesling LL, Carlone GM. Comparisons of standard curve-fitting methods to quantitate *Neisseria meningitidis* group A polysaccharide antibody levels by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1991 Jul; 29(7):1439-46.
- 4- Findlay JW, Dillard RF. Appropriate calibration curve fitting in ligand binding assays. *AAPS*. 2007 Jun 29;9(2):260-7.
- 5-Cumberland WN, Fong Y, Yu X, Defawe O, Frahm N, De Rosa S. Nonlinear Calibration Model Choice between the Four and Five-Parameter Logistic Models. *J Biopharm Stat* 2015; 25(5):972-83.
- 6-Findlay JW, Smith WC, Lee JW, Nordblom GD, Das I, DeSilva BS, Khan MN, Bowsheer RR. Validation of immunoassays for bioanalysis: a pharmaceutical industry perspective. *J Pharm Biomed Anal*. 2000 Jan; 21(6):1249-73.
- 7- Cho HJ, Gale SP, Masri SA, Malkin KL. Diagnostic specificity, sensitivity and cross-reactivity of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody against *Leptospira interrogans* serovars pomona, sejroe and hardjo in cattle. *Can J Vet Res*. 1989 Jul; 53(3):285-289.
- 8-Shah VP, Midha KK, Findlay JW, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ. Bioanalytical method validation--a revisit with a decade of progress. *Pharm Res*. 2000 Dec; 17(12):1551-7.
- 9- Rodbard D. Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays. *Clin Chem*. 1974 Oct; 20(10):1255-70.
- 10-Gottschalk PG The five-parameter logistic: a characterization and comparison with the four-parameter logistic. *Anal Biochem* 2005 Aug 1; 343(1):54-65.
- 11-, , Statistical considerations in the quantitation of serum immunoglobulin levels using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *J Immunol Methods* 1987 Nov 5; 103(2):189-94.
- 12- Tiede JJ, Pagano M. The application of robust calibration to radioimmunoassay. *Biometrics* 1979; 35:567-574.



Transglutaminasa prostática: el futuro del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata

>>> La transglutaminasa prostática TG-4 es una proteína de expresión exclusiva en la próstata, tiene una fuerte influencia sobre la agresividad de las células del cáncer de próstata CaP. Por tal motivo se presenta como un nuevo desafío para la bioquímica en el diagnóstico de esta patología que afecta a 1 de cada 7 hombres.

>>> AUTORES

Alberto José Piamo Morales (1*), Mayra Afrodita García Rojas (2)

1Hospital Clínico Quirúrgico Provincial "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.

2 Hospital Ginecobstétrico "América Arias". La Habana, Cuba.

Rev Cubana Urol 2019;8(2):187-193

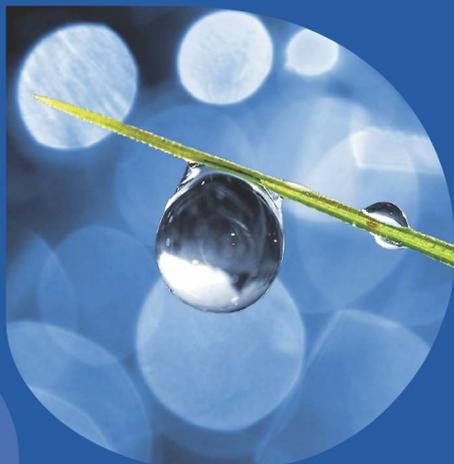
>>> CORRESPONDENCIA

Alberto José Piamo Morales
Email: b51amazonas@gmail.com

>>> RESUMEN

Introducción: La transglutaminasa prostática es una proteína con una expresión exclusiva en la próstata. Aunque su función no ha sido del todo esclarecida, múltiples estudios confirman sus implicaciones en procesos como la agresividad de las células cancerosas. Los actuales conocimientos permiten plantear hipótesis para nuevas y más

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

avanzadas investigaciones en este campo. **Objetivo:** Describir los aspectos bioquímicos e implicaciones clínicas de la transglutaminasa prostática. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en la literatura nacional y mundial en idioma inglés y español a través de las bases de datos MEDLINE/PubMed, ELSEVIER, SciELO, EBSCO, Hinari y Google Scholar. Se consultaron 29 documentos publicadas entre 2003 y 2018. **Conclusión:** El carácter de expresión de próstata restringida de la transglutaminasa prostática plantea la posibilidad de una nueva diana para el cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer de próstata; transglutaminasa prostática; transglutaminasa 4; CaP TG; TG-4.

>>> INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) constituye, en hombres, el segundo diagnóstico oncológico más frecuente y una de las principales causas de mortalidad general y cáncer específica (1) Se estima que 1,1 millones de hombres en todo el mundo fueron diagnosticados con cáncer de próstata en 2012(2)

Por tal magnitud del problema sanitario que representa el CaP se hace necesario que se profundice en nuevas y más eficaces herramientas de diagnóstico temprano de esta neoplasia, así como de una terapéutica más eficaz.

Las potencialidades de diferentes enzimas, proteínas y, en general, principios activos han motivado un ambiente sobre la posibilidad de disminución de las altas tasas de mortalidad que causa este tipo de tumor.

En tal sentido, la presente revisión, pretende describir los avances en materia de la

comprensión de la proteína transglutaminasa prostática (TG-4) de cuya función biológica en humanos se conoce poco.

El objetivo fue describir los aspectos bioquímicos e implicaciones clínicas de la transglutaminasa prostática.

>>> MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en idioma inglés y español a través de las bases de datos MEDLINE/PubMed, ELSEVIER, SciELO, EBSCO e Hinari. Se consultaron 29 publicaciones entre 2003 y 2019. Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras transglutaminasa prostática, transglutaminasa 4 y TG-4.

>>> RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La TG-4 también es conocida como vesículas o proteína dorsal de la próstata 1 (DP1)(3)

Se expresa específicamente en el epitelio de la próstata (4) y se pueden aislar en fluidos prostáticos y plasma seminal. En ratas, la enzima es responsable de la reticulación durante la formación del tapón copulador y puede estar involucrada en la motilidad de los espermatozoides y la inmunogenicidad (5) Los ratones con eliminación genética de la TG-4 exhiben una fertilidad reducida debido a defectos en la formación de tapones copulatorios. La función exacta de TG-4 en humanos no se conoce con exactitud. Sin embargo, algunos informes recientes sugieren una relación entre el aumento de la expresión de TG-4 y la promoción de un fenotipo agresivo de cáncer de próstata.(6)

Además, la TG-4 se ha relacionado con el aumento de la fertilidad en los hombres (4) Autores de varios estudios han establecido a la TG-

4 como un marcador específico para la próstata. Para su validación, se ha investigado sobre la expresión de TG-4 en una amplia selección de tejidos humanos y evaluando tanto el ARNm como los niveles de proteína. Al realizar la reacción en cadena de la polimerasa de gota digital (PCR) en 11 muestras de tejido se detectó TG-4, específicamente en la glándula prostática (figura 1A).

También se utilizaron anticuerpos para caracterizar la distribución de la proteína TG-4 en un panel de más de 15 tejidos, y la unión del anticuerpo fue detectado por inmunohistoquímica y por amplificación por círculo inmunorodante, observándose una tinción distintiva en el epitelio de la próstata, mientras que los tejidos restantes demostraron ser muy tenues

o sin tinción (figura 1 B). La expresión de TG-4 dentro de la glándula prostática se restringió aún más a regiones específicas (figura 1C) (7)

Se conoce que el gen que codifica la TG-4 se encuentra en el cromosoma 3, en la región 3p21.31 (8) Un y otros,(9) informaron que los tejidos normales de próstata en humanos son positivos para TG-4. Los autores observaron una reducción en la positividad en los tejidos tumorales de próstata, y en particular, la que tenga una puntuación de Gleason más alto (4/5). El estudio indicó, además, que los tumores metastásicos de cáncer de próstata tienen un bajo grado de expresión TG-4. Al utilizar un método no cuantitativo, An y otros (10) indicaron que el patrón de expresión de la TG-4 en el cáncer de próstata es diferente de la de la TG-2.



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



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

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

Similares resultados mostró un análisis cuantitativo de la transcripción del gen, lo cual confirma que el nivel de expresión de la TG-4 en los tumores de próstata humanos parece ser mayor que en los tejidos normales(11) Además, un número de líneas celulares de cáncer de próstata también han demostrado ser positivos para TG-4.

Utilizando un método molecular de modificación de genes, la expresión de la TG-4 fue eliminado de CA-HPV-10, una línea celular de cáncer de próstata positivo para TG-4. Por medio del uso de este modelo, se demostró que la pérdida de TG-4 dio como resultado una marcada reducción *in vitro* de la invasividad.

Por el contrario, la sobreexpresión de TG-4 en la línea celular negativa para TG-4, PC-3, resultó en un aumento significativo *in vitro* de la invasividad de las células (12) En conjunto, estos estudios recientes han demostrado que los altos niveles de TG-4 están asociados con un aumento de la invasividad de las células del cáncer de próstata. También se ha demostrado que la TG-4 está vinculada a la migración celular, micromovimiento de membrana (13) y adhesión de la matriz celular (14). El término transición epitelial-mesenquimal (EMT) describe los eventos que convierten células epiteliales adherentes en células migratorias individuales que pueden invadir la matriz extracelular. A nivel biomédico y a nivel molecular, la EMT se caracteriza por cambios como el interruptor de la cadherina, pérdida de citoqueratina, aumento de la expresión de vimentina y colágeno. La migración EMT está ampliamente involucrada en el desarrollo embrionario y condiciones patológicas. Se produce durante la progresión del cáncer. Las células mesenquimatosas están asociadas a un fenotipo de cáncer más agresivo (5)

Se ha demostrado recientemente que TG-4

es capaz de regular la invasión y propiedad migratoria de las células tumorales en el CaP. Un incremento de TG-4 en células CaP ha resultado en un aumento en la migración, velocidad e invasividad de las células neoplásicas y viceversa. La pérdida de TG-4 se correlaciona con la disminución de la motilidad de las células. Las investigaciones han proporcionado evidencia para confirmar la aparición de EMT en las células del CaP, después de la expresión de TG-4. Estos datos han demostrado que, tanto la sobreexpresión de TG-4 en células de CaP y el tratamiento de células de CaP con TG-4 exógena, dio lugar a una pérdida de E-cadherina en las células y hasta cierto punto un aumento en N-cadherina, un interruptor de cadherina. Por tanto, está claro que los niveles altos de TG-4 están asociados con la bioquímica y marcadores moleculares indicativos de EMT en las células (5)

Los agentes/moléculas que regulan la EMT en las células de CaP han sido difíciles de conseguir. Zhu y Kyprianou (15) han demostrado que el andrógeno es capaz de inducir EMT en células de CaP. Es muy interesante notar, sin embargo, que algunas de las proteínas específicas de la próstata, como la calicreína 4 y la calicreína 3 (PSA), también son reguladores de la EMT en las células de CaP. Así, la TG-4 puede actuar como un potente inductor de EMT en el anfitrión, similar al observado con el PSA en la inducción de EMT y progresión tumoral en CaP (5)

El valor terapéutico de apuntar a los eventos celulares y moleculares relacionados con EMT se ha propuesto en años recientes. Los estudios han demostrado ser un factor asociado con agresividad de las células de CaP, la implicación clínica de la TG-4 en pacientes con CaP aún no se ha establecido completamente, pero muestran ser muy prometedores (5)





LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

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

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

Na+ — K+ — Cl- — Ca++ — Li+

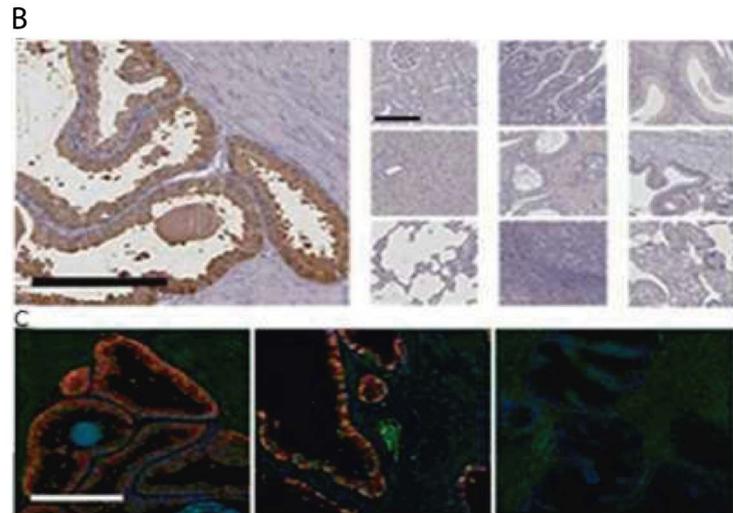
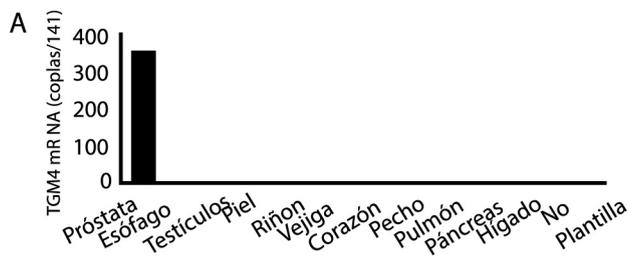


Industria Argentina
www.diestroweb.com
info@diestroweb.com

Comuníquese
con nosotros:
+ 54 11 4709 7707

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

>> Fig. 1- La IG-4 se expresa en el epitelio de la próstata. A: El ARNm de IG-4 fue detectado en tejido prostático. B: Se observó un fuerte tinción de TG-4 en el epitelio de la próstata, mientras que los tejidos restantes mostraron una coloración muy débil o nula (de izquierda a derecha: próstata, tiñón, duodeno, epidídimo, hígado, testículo, vesícula biliar, pulmón, amígdala y placenta) C: La expresión de TG-4 se restringió a ciertas regiones dentro de la glándula prostática en una sección de tejido con expresión TG-4 marcada (izquierda), una zona de transición donde la próstata y el epitelio contienen células positivas y células negativas para TG-4 (centro) y una región sin expresión TG-4 (derecha). Barras de escala: 200 mm.(7)



La interacción entre las células cancerosas circulantes y el revestimiento vascular ha sido ampliamente explorada. Esta interacción es un evento crítico durante la propagación de las células cancerosas (16). Es parte del evento inicial en el proceso de metástasis, lo cual permite la supervivencia de las células cancerosas circulantes. (17)

En células de CaP PC-3, la sobreexpresión de TG-4 aumentó su capacidad de adherirse a ambas células endoteliales quiescentes y activados (por HGF). Por el contrario, la célula de CaPCA-HPV-10, que expresan altos niveles de TG-4, reduce la adhesividad a las células endoteliales después de que la expresión de TG-4 fue suprimida.

Con el uso de celda eléctrica con sustrato de impedancia basada en la frecuencia, se encontró que la adhesión mediada por TG-4 dio como resultado un cambio en la impedancia a bajas frecuencias (400 Hz).

El estudio también demostró que la expresión de la TG-4 rindió las células para regular las interacciones endoteliales sin pasar por la vía de ROCK. Por tanto, la TG-4 puede jugar un papel fundamental en la interacción entre las células endoteliales y de cáncer de próstata (18).

En conclusión, la literatura sobre la función biológica de la TG-4 en las células, incluyendo las células de cáncer de próstata, es muy limitada. Sin embargo, está claro que la TG-4 tiene una fuerte influencia sobre la agresividad de las células del cáncer de próstata. El carácter de expresión de próstata restringida de la TG-4 plantea la posibilidad de una nueva diana para enfermedades relacionadas con la próstata, especialmente el cáncer de próstata, la segunda causa de muerte por neoplasia en los hombres.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de

intereses. ■

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berlin A, Fernández M. Avances en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración: énfasis en nuevas terapias hormonales. *Rev Med Chile* 2015 [citado 15/12/2018]; 143: 223-36. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n2/art10.pdf>
2. Boletín de Información Técnica Especializada de la Cuenta de Alto Costo. Bogotá. 2017;3(12).
3. Onyekachi Odii Benedict, Coussons Peter. Biological Functionalities of Transglutaminase 2 and the Possibility of Its Compensation by Other Members of the Transglutaminase Family. *The Scientific World Journal*. 2014 [citado 15/12/2018]; Article ID714561, 13 pages. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2014/714561.pdf>
4. Iismaa SE. The prostate-specific protein, transglutaminase 4 (TG4), is an autoantigen associated with male subfertility. *Ann Transl Med*. [citado 15/12/2018];4 (Suppl 1):S35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104643/>. <http://atm.amegroups.com/article/view/12225/pdf>
5. Ablin Richard J, Owen Sioned, Jiang Wen. Prostate transglutaminase (TGase-4) induces epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer cells. *Anticancer Research* 2017 [citado 15/12/2018]; 37 (2):481-88. Disponible en: <http://orca.cf.ac.uk/98176/1/Ablin%20et%20al>
6. Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M, Belkin AM, Colak G, Johnson GV, Mehta K. Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev*. 2014 [citado 15/12/2018]; Apr;94(2):383-417. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044299/>
7. Landegren N, Sharon D, Shum AK, Khan IS, Fasano KJ, Hallgren A, et al. Transglutaminase 4 as a prostate autoantigen in male subfertility. *Sci. Transl. Med*. 2015 [citado 15/12/2018]. Disponible en: <http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/7/292/292ra101.full.pdf>
8. National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine. TGM4 transglutaminase 4. Gene ID: 7047. 2019. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=7047>
9. Un G, Meka CS, Bright SP, Veltri RW. Gen de la transglutaminasa prostático específico humano: promotor clonación, expresión específica de tejido y la regulación por disminución en el cáncer de próstata metastásico. *Urology*. 1999 [citado 10/02/2019]; 54:1105-11 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4116663.pdf>
10. An G, Meka CS, Bright SP, Veltri RW. Human prostate-specific transglutaminase gene: promoter cloning, tissue-specific expression, and down-regulation in metastatic prostate cancer. *Urology*. 1999 [citado 10/02/2019]; 54:1105-11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4116663.pdf>
11. Jiang WG, Ablin RJ, Kynaston HG, Mason MD: Expression of the prostate type transglutaminase (TGase-4) in clinical prostate cancer (Abstract). Presented at: American Association for Cancer Research, 98th Annual Meeting. Los Angeles, CA, USA; 2007:14-8.
12. Jiang WG, Ye L, Ablin RJ, Kynaston HG, Mason MD: The prostate transglutaminase, TGase-4, coordinates with the HGFL/ MSP-RON system in stimulating the migration of prostate cancer cells. *Int. J. Oncol* [citado 10/02/2019]; 2010; 37:413-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20596668>
13. Jiang WG, Ablin RJ, Mason MD. The impact of prostate transglutaminase (TGase-4) on the micromotion of prostate cancer cells. Presented at: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. 2010:5-7. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312584>
14. Jiang WG, Ablin R: Expression of transglutaminase in human prostate cancer cells and the role in motogen induced migration and matrix adhesion. *FASEB J*. 2003;17: C288. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/.../14>
15. Zhu ML and Kyprianou N: Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. *FASEB J* 24: 2010: 769-77. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901020>
16. Alonso-Varona A, Palomares T, Bilbao P, Calle Y, Castro B, Barberá-Guillem E: Tumor-host interaction in non-random metastatic pattern distribution. *Bull. Cancer*. 1996 [citado 10/02/2019]; 83:27-38. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/7322>
17. Iizumi M, Mohinta S, Bandyopadhyay S, Watabe K: Tumor endothelial cell interactions: therapeutic potential. *Microvasc. Res*. 2007 [citado 10/02/2019]. 4:114-120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498748>
18. Jiang WG, Ablin RJ, Kynaston HG, Mason MD: The prostate transglutaminase (TGase-4, TGaseP) regulates the interaction of prostate cancer and vascular endothelial cells, a potential role for the ROCK pathway. *Microvasc. Res* 2009. 77:150-7

Marcadores angiogénicos de preeclampsia relación sflt-1/ pigf



>>> La Preeclampsia (PE).se presenta cuando en la gestación falla la implantación de la placenta (placentación), disminuyendo el flujo sanguíneo, aumentando la presión arterial con pérdida de proteínas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en Argentina es la segunda causa de mortalidad materna. Un marcador diagnóstico temprano es fundamental en estos casos. La determinación del Factor de Crecimiento Placentario (PIGF) y las tirosinas kinasas-1 simil-fms solubles (sFlt-1) y la relación entre ambos ha demostrado tener un alto valor predictivo para PE.

>>> AUTORES

Dra. María Sandra Antista
Departamento de Endocrinología-
IACA LABORATORIOS

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo que afecta al 3-5 % de los embarazos causando una importante morbilidad y mortalidad materno-fetal a nivel mundial

Se trata de un síndrome heterogéneo de

etiología multifactorial, que puede desarrollarse a partir de la semana 20 de gestación. Factores ambientales, inmunológicos y genéticos predisponen a la lesión inicial que a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos producen alteraciones en la formación de los vasos sanguíneos de la placenta. En la PE la insuficiencia e isquemia placentaria libera factores causantes de perturbación en la angiogénesis y de daño en los endotelios maternos.

Hay evidencias crecientes que los factores

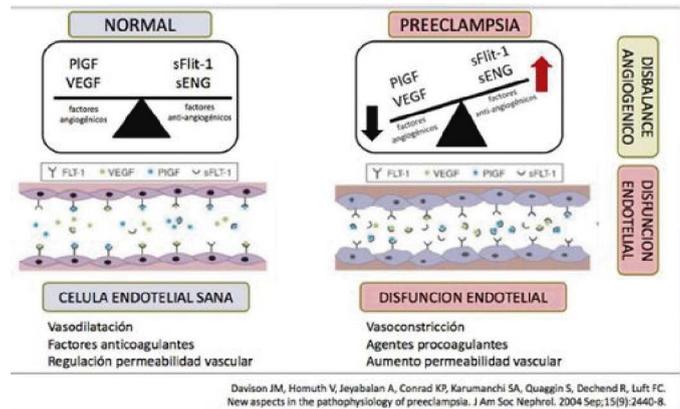
de crecimiento como el Factor de Crecimiento Placentario (PIGF) y las tirosinas kinasas-1 simil-fms solubles (sFlt-1) desempeñan un papel importante en el desarrollo de la PE.

El PIGF (factor proangiogénico) es responsable de la función placentaria normal, mientras que la sFlt-1 (factor antiangiogénico) actúa impidiendo la unión del PIGF a los receptores endoteliales.

Los niveles circulantes de estas proteínas están alterados en mujeres que desarrollan PE

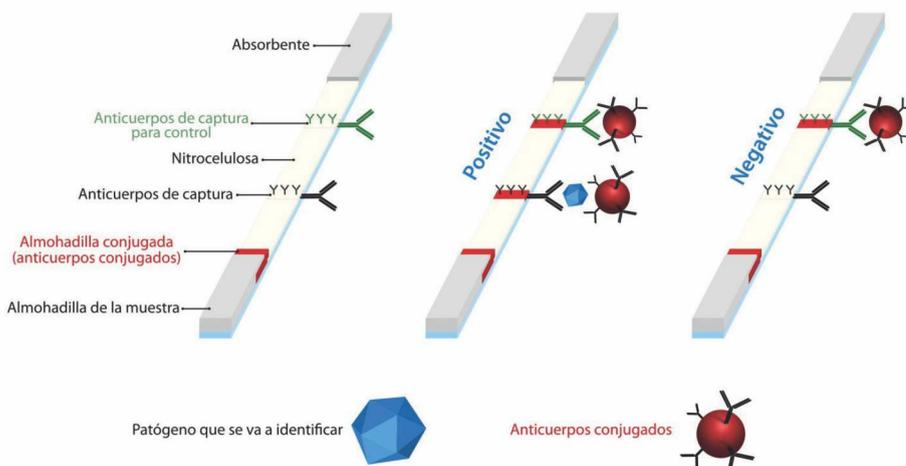
El desequilibrio angiogénico y el aumento de los factores proinflamatorios, contribuyen en una segunda fase a una disfunción endotelial con vasoconstricción, aumento de la permeabilidad y activación de plaquetas, que causa los signos

típicos de la PE.



La determinación de la relación sFlt-1/PIGF permite evidenciar dicho desbalance angiogénico antes de la aparición de los síntomas, lo cual permite su uso clínico para diferenciar mujeres con embarazos normales de aquellas con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones placentarias.

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

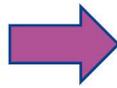


Clostridium Difficile
Helicobacter Pylori
Legionella Pneumophila
Streptococcus Grupo A

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

Cryptosporidium Parvum
Giardia Lamblia
Crypto/Giardia
Tripanosoma Brucei

RELACIÓN SFLT-1/PIGF



TEST PREDICTIVO-PRONÓSTICO PARA DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

Los inmunoensayos Elecsys de Roche Diagnostics sFlt-1 y PIGF son las primeras pruebas diagnósticas automatizadas disponibles y aprobadas para uso como auxiliar en el diagnóstico de PE. Las determinaciones se realizan en muestras de suero en los equipos automatizados Cobas por Electroquimioluminiscencia (ECLIA).

La relación sFlt-1/PIGF ha demostrado tener un mayor valor predictivo para PE que la medición de cada parámetro por separado

¿A QUIÉNES INDICAR ESTE ESTUDIO?

Se recomienda su uso junto con criterios clínicos, a embarazadas con sospecha de PE después de la semana 20 de gestación y a las que presentan factores de riesgo como:

- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Enfermedad renal
- PE en embarazo anterior
- Lupus eritematoso
- Hipertensión arterial crónica
- Diabetes mellitus
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular
- Obesidad

>>> RESULTADOS

PREECLAMPSIA PRECOZ (semana 20 a 33)

SFLT-1/PIGF < 38	NO DESARROLLARA PE EN LA PRÓXIMA SEMANA	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: 99,7%
SFLT-1/PIGF 38 a 85	ALTO RIESGO DE DESARROLLAR PE EN LAS PRÓXIMAS 4 SEMANAS	VALOR PREDICTIVO POSITIVO: 38,6%
SFLT-1/PIGF \geq 85	ALTA SOSPECHA DE TENER PE	ESPECIFICIDAD: 99,5% SENSIBILIDAD: 88%

PREECLAMPSIA TARDÍA (semana 34 hasta final del embarazo)

SFLT-1/PIGF < 38	NO DESARROLLARA PE EN LA PRÓXIMA SEMANA	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: 99,1%
SFLT-1/PIGF 38 a 110	ALTO RIESGO DE DESARROLLAR PE EN LAS PRÓXIMAS 4 SEMANAS	VALOR PREDICTIVO POSITIVO: 38,6%
SFLT-1/PIGF \geq 110	ALTA SOSPECHA DE TENER PE	ESPECIFICIDAD: 99,5% SENSIBILIDAD: 88%

La relación sFlt-1 / PIGF ofrece una herramienta útil y valiosa en el diagnóstico y manejo de la PE

El alto valor predictivo de dicha relación ayuda a los médicos a tomar decisiones, reduciendo así los costos para el sistema de salud. Permite descartar dudas en embarazadas con bajo riesgo, al predecir que no desarrollará PE por una semana e identificar a aquellas con alto riesgo de desarrollarla en las próximas 4 semanas y que requieran más control.

Tiene el potencial de convertirse en un parámetro pronóstico de la PE y de eventuales complicaciones de la madre y el feto, además de ser útil en la estratificación de riesgo de dicha enfermedad. La combinación de marcadores ecográficos, clínicos y bioquímicos aumenta la capacidad predictiva contribuyendo a un diagnóstico temprano y preciso.



>>> BIBLIOGRAFIA

Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Diba P, Verhagen-Kamerbeek W (2014). Multicenter prospective clinical trial to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol BMC Pregnancy and Childbirth. 2014;13:324 - Herraiz I, Llubra E, Verloren S, Galindo A on behalf of Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. 2018;43:81-89 - Sovio U, Gaccioli F, Cook E, et al. Prediction of Preeclampsia Using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women with Hypertension. 2017; 68(4):731-738

EDAN

i15

Analizador Químico de Gases en Sangre y Electrolitos



MENÚ DE DETERMINACIONES:

CADA CARTUCHO COMBINA MÚLTIPLES TESTS.

CARTUCHO BG8: pH, pCO₂, pO₂, Na, K, Cl, Ca, Hct.

CARTUCHO BG10: pH, pCO₂, pO₂, Na, K, Cl, Ca, Hct, Glu, Lac.

PEQUEÑO Y TOTALMENTE TRANSPORTABLE.

INTERFAZ AMIGABLE.

NUEVA ERA DE ANÁLISIS DE GASES Y QUÍMICA EN SANGRE.

EXCLUSIVO EN ARGENTINA.



Wondfo

Analizadores Inmunoquimográficos de Fluorescencia.

Fíncare™ FIA Meter (FS-112)

Fíncare™ FIA Meter Plus (FS-113)



**CONTROL DE TEMP. INTERNO.
PANTALLA TÁCTIL 8".**

MENÚ DE DETERMINACIONES:

FERTILIDAD: β-HCG.

INFLAMACIÓN: PCT, CRP (hsCRP+CRP),

2 in 1 (CRP+PCT), SAA.

PERFIL CARDÍACO: NT-proBNP, cTnI,

Myo, CK-MB, H-FABP,

3 in 1 (cTnI + Myo + CK-MB),

2 in 1 (cTnI+NT-ProBNP), BNP.

DIABETES Y LESIONES RENALES:

HbA1c, MAU, CysC, NGAL, β2-MG.

COAGULACIÓN: Dímero D.

HORMONAS: T3, T4, TSH,

Progesterona.

- **RÁPIDOS Y PRECISOS.**
- **RESULTADOS EN 3 A 15 MINUTOS.**
- **PEQUEÑOS Y TOTALMENTE TRANSPORTABLES.**
- **PRECIOS Y PALETA INIGUALABLES.**
- **IDEALES PARA EMERGENCIAS.**

TENEMOS EL POCT QUE SU LABORATORIO NECESITA.



IMPORTA Y DISTRIBUYE

Bernardo Lew
Importador de Soluciones para Laboratorios



ÚLTIMAS NOVEDADES EN:

www.bernardolew.com.ar



+54 9 291 575 8350

ventas@bernardolew.com.ar



Implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis en un laboratorio clínico.

>>> La sífilis es un problema de salud pública en todo el mundo el diagnóstico temprano y correcto es imprescindible En el siguiente trabajo se evalúan ventajas y desventajas en la implementación del cribado para sífilis con el algoritmo reverso.

>>> AUTORES

M. Soledad Martínez Methol (1), Fernando D. Ventimiglia(1,2,3), Ana M. Aristimuño(1), Amelia N. de la Colina(1), Jorge J. Bruno(1) y Liliana E. D'Agostino(1)

¹Laboratorio D'Agostino-Bruno, La Plata, Argentina.

²Cátedra Hematología, FCE, UNLP.

³Cátedra Hematología, ICS, UNAJ.

Los autores declaran que no existieron conflictos de interés en el presente estudio.

No hubo fuentes de financiación externas.

>>> CORRESPONDENCIA

María Soledad Martínez Methol
smartinezmethol@dagostino-bruno.com.ar

>>> RESUMEN

Introducción: La sífilis sigue siendo un problema de salud pública en todo el mundo; la precisión de las pruebas de diagnóstico es fundamental para el

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

éxito de su control. Actualmente, hay dos enfoques para el diagnóstico serológico de la sífilis: el algoritmo tradicional y el algoritmo reverso.

Objetivo: Analizar las ventajas y desventajas en la implementación del cribado para sífilis con el algoritmo reverso en un laboratorio clínico de pacientes ambulatorios.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal analizando 246 sueros reactivos en el cribado sobre un total de 14.700 solicitudes de serología para sífilis. Se utilizaron los ensayos ARCHITECT Syphilis TP, V.D.R.L. y FTA-Abs.

Resultados: De los 246 sueros reactivos por ARCHITECT Syphilis TP, 129 fueron reactivos y 117 no reactivos con V.D.R.L., éstos últimos resultaron 97 reactivos y 20 no reactivos por FTA-Abs, sugiriendo falsos positivos (0,13%). Se detectaron dos casos de infección primaria, no detectados con V.D.R.L y un caso de infección primaria en una gestante con un valor alto S/CO y V.D.R.L. de 1 dils.

Conclusiones: Entre las ventajas de utilizar el algoritmo reverso se encontró mayor sensibilidad en la detección de sífilis primaria; automatización, trazabilidad, interpretación objetiva y resultados concluyentes

Palabras clave: sífilis; algoritmo inverso para sífilis; inmunoensayo de quimioluminiscencia treponémica.

>>> INTRODUCCIÓN

La sífilis, causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, es una enfermedad venérea de presentación variada y compleja. Puede ser transmitida por medio de unas pocas vías: contacto sexual, introducción directa en el aparato vascular por medio de agujas compartidas y transfusiones infectadas o transferencia transplacentaria de espiroquetas. La enfermedad clínica se dividió en una serie de estudios clínicos sintomáticos secuenciales,

separados por períodos de infección latente: período de incubación, primario, secundario, tardío o terciario y sífilis congénita cuando la transmisión es vertical (1).

Para el diagnóstico clínico es mandatorio el uso de adecuados métodos de laboratorio y la interpretación de los resultados en base a la historia clínica del paciente y el examen físico. *Treponema pallidum* no puede ser cultivado *in vitro* por lo que se han desarrollado varias técnicas diagnósticas, directas e indirectas, no existiendo aún un único ensayo para el diagnóstico (2).

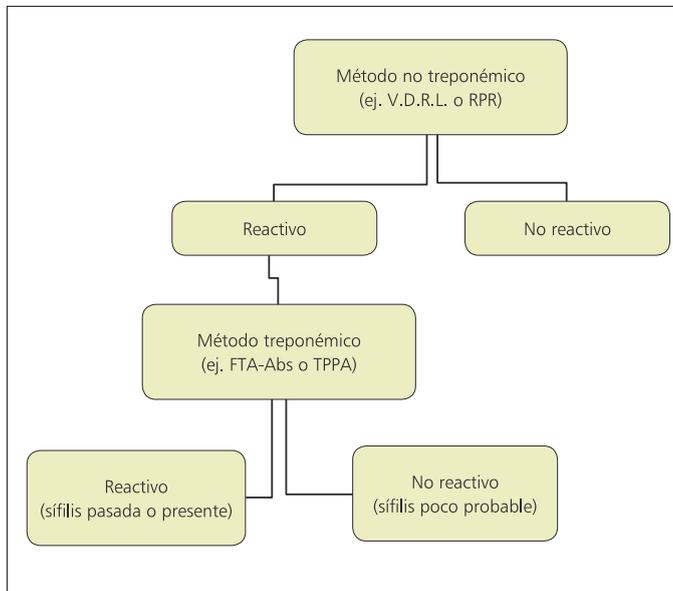
Los métodos directos, incluyen microscopía de campo oscuro en muestras de fluidos o frotis de lesiones, análisis con anticuerpos fluorescentes en muestras de lesiones o secciones de tejidos y reacción de polimerasa en cadena (RPC).

El diagnóstico indirecto se basa en técnicas inmunológicas para la detección de anticuerpos, no existiendo aún un método estándar de oro universalmente aceptado. Tradicionalmente se han utilizado los métodos no treponémicos en el cribado y los treponémicos como confirmatorios (Figura 1). Todos los métodos no treponémicos miden anticuerpos antifosfolipídicos totales formados por el hospedero en respuesta a los lípidos de las superficies celulares de los treponemas (reaginas sifilíticas) y utilizan como antígenos una mezcla de cardiolipinas, lecitina y colesterol; entre éstos encontramos los ensayos serológicos ampliamente usados, con base en la técnica de Wassermann (1906), como la reacción de reagina plasmática rápida (RPR), Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas (V.D.R.L.) y V.D.R.L. modificado o reagina sérica sin calentar (USR).

Entre las técnicas inmunológicas treponé-

micas, que detectan anticuerpos específicos de treponema, se han empleado: absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-Abs) y ensayos de microhemaglutinación aglutinación de partículas para *T. pallidum* (MHA-TP; TPPA(3,4).

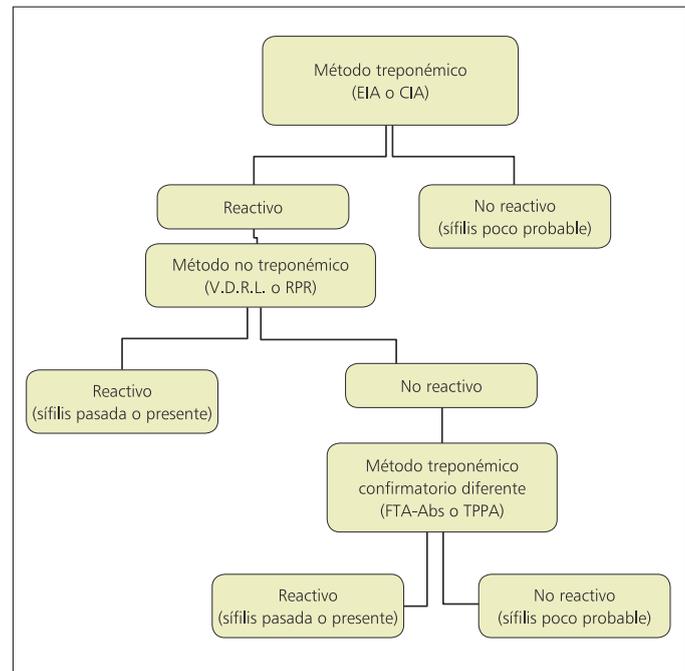
>> **Figura 1.** Algoritmo tradicional para el cribado de sífilis.



Durante la última década, se han desarrollado nuevos ensayos serológicos treponémicos usando antígenos específicos (nativos y recombinantes) y nuevos formatos, que incluyen métodos rápidos basados en inmunocromatografía, inmunoensayos enzimático y quimiluminiscentes (EIA; CIA), muchos de éstos totalmente automatizados, asegurando trazabilidad de las muestras y objetividad en el resultado, constituyendo la base para establecer el algoritmo de *cribado de secuencia reversa*, en el cual las muestras son analizadas con un ensayo treponémico seguido de un análisis de los sueros reactivos con un ensayo no treponémico(5) (Figura 2). Este algoritmo reverso constituye un cambio notable en la interpretación del diagnóstico serológico ya que la respuesta inmunológica de los métodos no treponémicos

disminuye con el tratamiento hasta ser indetectables mientras que los ensayos inmunológicos treponémicos permanecen siempre positivos.

>> **Figura 2.** Algoritmo reverso para el cribado de sífilis.

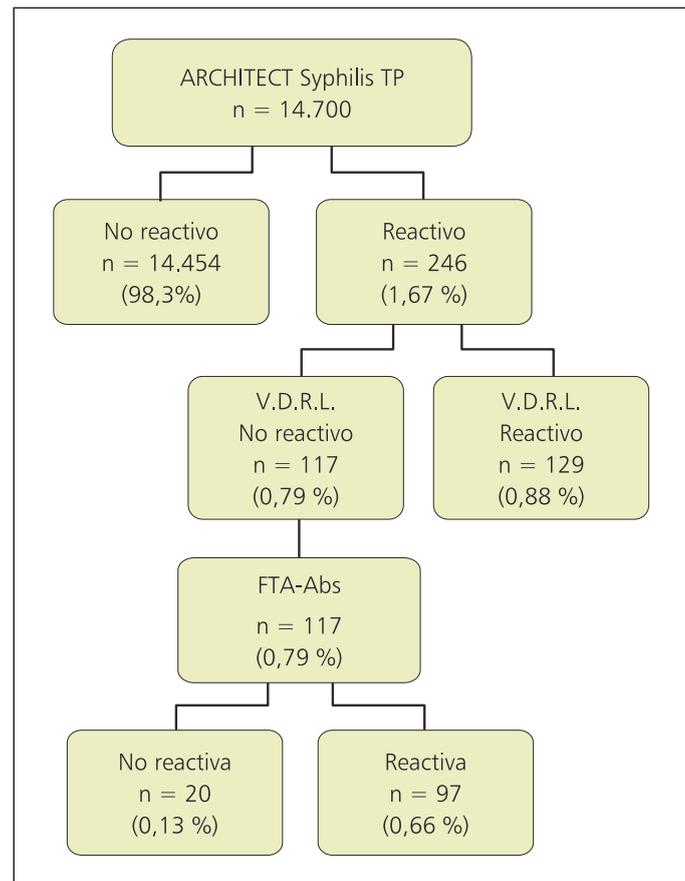


Es importante que los profesionales de la salud conozcan los fundamentos de estos métodos, su alcance, interpretación e implicancias para la salud pública (5,6). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) continúan recomendando el algoritmo tradicional con cribado no treponémico; sin embargo, el CDC estableció recomendaciones para los laboratorios que utilicen el algoritmo reverso (7-9). El cribado con ensayos treponémicos es recomendado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades Europeo (ECDC) (10). El objetivo de este estudio fue analizar las ventajas y desventajas en la implementación del algoritmo reverso en un laboratorio clínico de pacientes ambulatorios.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal, observacional, analizando 246 sueros reactivos por el método quimioluminiscente de cribado sobre un total de 14.700 solicitudes de serología para sífilis, que fueron recibidas en nuestro laboratorio durante el período septiembre de 2014 hasta enero de 2017. La identidad de los pacientes no fue revelada y los datos procesados anónimamente (Tabla 1). Los requerimientos pre-analíticos para la obtención de las muestras de sangre fueron: punción venosa entre las 7:00 y 10:00 am, ocho horas de ayuno, coagulación de 30 minutos a temperatura ambiente en tubos con gel acelerador de la coagulación y centrifugación durante 15 min a 3.600rpm. Los sueros así obtenidos, se procesaron con las muestras diarias de rutina y/o se guardaron a 4°C hasta su procesamiento durante un lapso de tiempo que no superó los siete días según las recomendaciones del fabricante para la estabilidad de los sueros. El cribado treponémico se realizó con el ensayo ARCHITECT Syphilis TP (Abbott, Alemania), con principio en un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la detección cualitativa de anticuerpos frente a *T. pallidum* empleando antígenos recombinantes (TpN15, TpN17 y TpN47). El ensayo compara la señal de la muestra y el punto de corte (S/CO) interpretando los valores S/CO ≥ 1 como reactivos. La verificación del desempeño del método fue realizada por nuestro laboratorio en un estudio previo¹¹. Todos los sueros reactivos (n = 246) en el cribado fueron posteriormente analizados con el ensayo reflejo no treponémico V.D.R.L. modificado (Wiener Lab, Argentina). Un total de 117 sueros resultaron no reactivos por el método no treponémico y fueron a continuación analizados con la técnica FTA-Abs (Biocientífica S.A., Argentina) según indica el algoritmo reverso (Figura 3).

>> Figura 3. Resultados del cribado para sífilis utilizando el ensayo quimioluminiscente ARCHITECT Syphilis TP.



El procedimiento de control de calidad interno para el ensayo ARCHITECT Syphilis TP se realizó según recomendaciones del fabricante, procesando una muestra única de control reactivo y no reactivo cada día de su uso y para cada lote de reactivos. En la realización de la técnica FTA-Abs se procesaron muestras reactivas y no reactivas con cada impronta usada. Cuando se utilizó el método V.D.R.L. modificado se empleó un pool de sueros reactivos de título dos diluciones y un pool de sueros no reactivos, procesados por distintos operadores.

El control de calidad externo se realizó mensualmente mediante el programa ProgBA-CEMIC y trimestralmente con el Programa de

Hb A1c. Separación clara, nítida y precisa

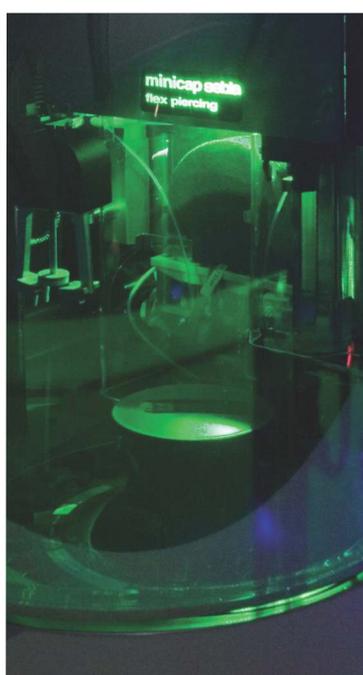
Alta resolución de separación por electroforesis capilar



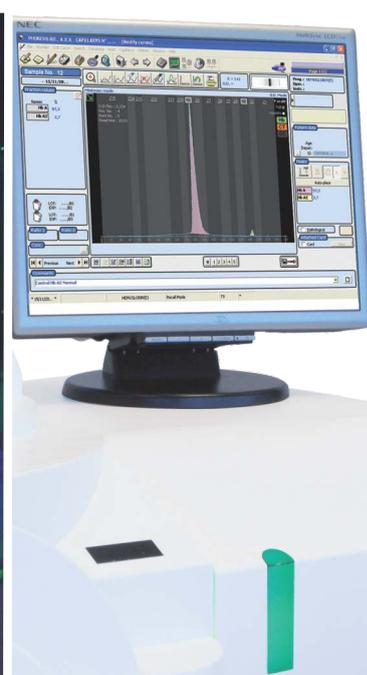
Capillars 3 TERA MC3



Hydrasys 2

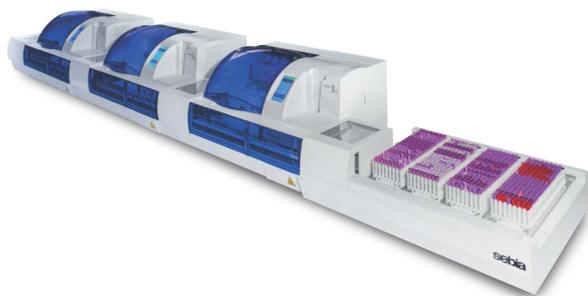
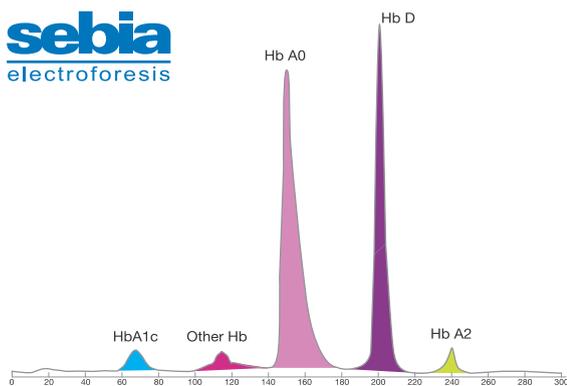


Minicap Flex Piercing



Capillars 2 Flex Piercing

sebia
electroforesis



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

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

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

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

BG ANALIZADORES S.A.
Casa Central:

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

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

Oficina Comercial Bahía Blanca
Cel.: +54 9 291 572 7011 | bgabb@bganalizadores.com.ar



BG Analizadores
SOLUCIONES PERSONALIZADAS
www.bganalizadores.com.ar

Evaluación Externa de Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina (PEEC), obteniendo resultados aceptables en el período evaluado.

Se realizó el cálculo de sensibilidad y especificidad analítica para el ensayo ARCHITECT Syphilis TP para tres valores de corte S/CO: 1; 2,4 y 3,1, utilizando como método de referencia FTA-Abs y se obtuvo el índice de falsos positivos para el valor de corte declarado por el fabricante (12).

>>> RESULTADOS

En la Tabla 2 se muestra la distribución de los resultados de la serología reactiva en el cribado. Entre los 246 sueros reactivos por ARCHITECT Syphilis TP se obtuvieron 129 sueros reactivos y 117 sueros no reactivos con V.D.R.L. (Figura 3). La consulta de la historia clínica de los pacientes indicó que, de los 129 sueros reactivos, 109 correspondieron a pacientes con diagnóstico clínico, dentro de los que se identificaron 39 casos de infección primaria, uno correspondió a una mujer gestante con un valor alto S/CO y V.D.R.L. de 1 dils y 20 correspondieron a pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Los 117 sueros de pacientes con serología discordante, es decir, reactivos en el cribado treponémico y no reactivos por V.D.R.L, fueron analizados mediante FTA-Abs, 20 sueros resultaron no reactivos (falsos positivos) y 97 sueros reactivos; de estos últimos, en 75 casos se comprobó que correspondieron a sífilis pasada, dos a infección primaria (Tabla 3) y los 20 casos restantes no pudieron ser corroborados por la historia clínica y/o no se solicitaron estudios posteriores para su evaluación. Entre los 20 resultados falsos positivos, se encontró que cuatro correspondieron a pacientes gestantes y tres a pacientes con infección por VIH. A su vez, estos 20 sueros que resultaron no reactivos por FTA-Abs tuvieron valores S/CO comprendidos entre 1,01 y 3,45. En base a este hallazgo se calculó

la sensibilidad y especificidad para distintos puntos de corte: S/CO = 1, declarado por el fabricante del ensayo; S/CO = 2,4 seleccionado de la población estudiada para una sensibilidad de 100% y una buena especificidad y S/CO = 3,1 valor encontrado en el estudio de Lee y cols(13). Los valores de sensibilidad y especificidad analítica obtenidos al utilizar los distintos valores de corte se muestran en la Tabla 4. Para la población estudiada se obtuvo un índice de falsos positivos de 0,13%.

>> **Tabla 1.** Características descriptivas de la población estudiada con serología reactiva en el cribado treponémico (n = 246)

Variable	n (%)
Sexo	
Femenino	89 (36,2)
Masculino	157 (63,8)
VIH positivo	59 (24,0)
Femenino	7
Masculino	52
Mujeres gestantes	10 (4,1)*
Edad (años)	
Rango	15-84
Mediana	36

*Se incluye una mujer gestante positiva para VIH.

>> **Tabla 2.** Distribución de los resultados de serología para sífilis con el método quimio-luminiscente ARCHITECT Syphilis TP y V.D.R.L

ARCHITECT Syphilis TP	V.D.R.L. NR	V.D.R.L. R (1,2,4 dils)	V.D.R.L. R ≥ 8 dils	Total (n)
R	117	57	72	246

NR: no reactivo, R: reactivo, V.D.R.L: Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas.

>>> DISCUSIÓN

La implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis constituyó un proceso

gradual en el que se observaron ventajas o mejoras, tanto en utilidad diagnóstica como operativa; sin embargo, también se observaron algunas desventajas o dificultades en relación a costos e interpretación de los resultados. Entre las ventajas del cribado de sífilis con un método quimioluminiscente de alta sensibilidad, se destaca la detección de sífilis primaria recientemente adquirida en dos pacientes que presentaron el test reflejo V.D.R.L. no reactivo, que no podrían haberse diagnosticado tan tempranamente mediante el algoritmo tradicional (14-16) (Tabla 3). La sensibilidad de los inmunoensayos quimioluminiscentes reportada por la bibliografía y el fabricante fue de 98-99% para sífilis primaria, coincidente con la encontrada en nuestra serie (3,17). Mientras que la sensibilidad del método V.D.R.L. en la detección de sífilis primaria reportada por la bibliografía fue de 78% (3). Cabe destacar el resultado concluyente hallado para una mujer gestante con infección primaria que mostró una intensidad de señal alta (S/CO) en el inmunoensayo treponémico y resultado de 1 dils. con el ensayo no treponémico. Este resultado es especialmente relevante conociendo que el embarazo está considerado como una causa de reacción biológica falsamente positiva para

V.D.R.L.(18). Sin embargo, para esta paciente se obtuvo un resultado concluyente en el cribado. En relación con el aumento de la sensibilidad en la detección y considerando que la población de pacientes ambulatorios que concurre al laboratorio es de baja seroprevalencia para sífilis (menor a 2%), se encontró un índice general de falsos positivos de 0,13%, utilizando el valor de corte declarado por el fabricante S/CO: 1,0. El índice de falsos positivos ha sido evaluado por distintos autores; resultados similares a éstos se observaron en un estudio de Binnicker y cols. quienes usaron un EIA para el cribado mediante el algoritmo re- verso en una población con baja prevalencia para sífilis(19) y encontraron un índice general de falsos positivos de 0,6%, coincidente con el reportado previamente por el CDC(9).

Se observó que, los resultados interpretados como falsos positivos (n = 20), tuvieron valores S/CO comprendidos entre 1,01 y 3,45. Lee y cols (13)., mediante un análisis con curvas ROC utilizando el mismo inmunoensayo ARCHITECT Syphilis TP, informaron una sensibilidad de 82,7% y especificidad de 87,5%, para el valor S/CO: 3,1. Utilizando el valor de corte reportado por dichos autores, se encontró una sensibilidad y especifici-

DIAGNOS MED S.R.L.



KIT ELISA PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA CALPROTECTINA FECAL

Información Técnica del kit

Fabricante:	Diasource Diagnostics
Metodología:	Elisa
Catalogo:	KAPEPKT849
Presentacion:	96 determinaciones
Tipo de Muestra:	Fecal

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

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

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

diagnosmed@diagnosmed.com
promocion2@diagnosmed.com



dad más elevadas (98,2 y 96,8%, respectivamente), y en consecuencia, la disminución de resultados falsos positivos (Tabla 4). En base a estos resultados se consideró adecuado agregar un comentario interpretativo en el informe de los pacientes cuyos sueros presentaron señales S/CO de 1,0 a 3,1 y con test reflejo no reactivo, sugiriendo al médico interpretar el resultado en el contexto clínico del paciente, evaluando la necesidad de confirmar mediante otra prueba treponémica o de repetir la serología en un lapso de 15 a 21 días para determinar seroconversión.

>> Tabla 3. Resultados con serología discordante en los métodos de cribado, que correspondieron al diagnóstico clínico de infección primaria

Paciente	ARCHITECT Syphilis TP (S/CO)	V.D.R.L. (dils)	FTA-Abs
1	13,56	NR	R
2	7,52	NR	R
2*	28,55	4 dils	R

FTA-Abs: absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes, NR: no reactivo, R: reactivo, V.D.R.L.: Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas, 2* resultados obtenidos para el paciente 2 un mes después.

>> Tabla 4. Sensibilidad y especificidad halladas para el ensayo ARCHITECT Syphilis TP al utilizar distintos puntos de corte y el método FTA-Abs como referencia

S/CO	1 (Declarado por el fabricante)	2,4	3,1 (Lee y cols ¹³)
Sensibilidad (%)	100	100	98,1
Especificidad (%)	35,5	77,4	96,8

Se menciona que cuatro mujeres gestantes (de 10 analizadas) tuvieron resultados falsos positivos (CIA reactivo, V.D.R.L. y FTA-Abs no reactivos) y para estos casos se consideró adecuado incluir un comentario interpretativo en el informe y comunicar directamente con el

médico solicitante. En la reevaluación se obtuvo el mismo resultado inicial, sin observar seroconversión para V.D.R.L. y FTA-Abs. Es interesante destacar que una de las cuatro pacientes fue una mujer gestante con infección por VIH. Si bien es conocido que durante el embarazo se pueden obtener reacciones biológicas falsamente positivas con los métodos no treponémicos, los datos son limitados en relación a los ensayos treponémicos (20). Mencionamos también tres pacientes con infección por VIH (de 59 analizados) cuyos resultados de serología fueron interpretados como falsos positivos (S/CO: 1,3; 2,4 y 3,7); uno de ellos se estudió 20 días después sin observar seroconversión para V.D.R.L. y FTA-Abs, mientras que en los otros dos no se realizó un seguimiento posterior o no se dispuso de datos serológicos previos. Por ello, no se pudo discernir si fueron verdaderos falsos positivos o pacientes con infección por VIH que recibieron tratamiento y en los que hubo seroreversión de la prueba FTA-Abs, situación que se ha descrito en la bibliografía para este grupo de pacientes (21).

Con respecto a las ventajas operativas, se hace hincapié en la automatización del cribado como recurso para reducir los tiempos de respuesta frente a la demanda creciente en el volumen de muestras analizadas por el laboratorio (700 pruebas mensuales en promedio), la mejora en la trazabilidad de las muestras, seguridad para el paciente, la simplificación del procedimiento manual laborioso, subjetividad en la lectura y eliminación del fenómeno de prozona atribuibles a la técnica de V.D.R.L.

Entre las desventajas, se destaca un aumento de 20 veces sólo en el costo de reactivo para el cribado mediante el algoritmo reverso respecto del tradicional, siendo el incremento más elevado si se incluye el costo adicional de las pruebas treponémicas confirmatorias necesarias



STANDARD™ F

ANALIZADORES DE INMUNOENSAYO POR FLUORESCENCIA

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



Categoría	Código	Test	Tipo de muestra	Volumen de muestra	Tiempo de espera	Tipo	Unidades
Enfermedades respiratorias	10INF10D	Influenza A / B FIA	Hisopado nasal	-	1,5 - 10 min	CL	25
	10RSV10D	RSV Ag FIA	Hisopado nasofaríngeo	-	5 - 15 min	CL	25
	10STR10D	Strep A Ag FIA	Hisopado de garganta	100 µl	5 min	CL	25
	10LEG10D	Legionella Ag FIA	Orina	-	5 - 15 min	CL	25
	10SPN10D	S. pneumoniae Ag FIA	Orina	100 µl	5 - 10 min	CL	25
	10ADE10D	Adeno Respi FIA	Hisopado nasal / Hisopado nasofaríngeo	200 µl	15 min	CL	25
Enfermedades transmitidas por Vectores	10DEN10D	Dengue NSI Ag FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	100 µl	15 min	CL	25
	10DEN20D	Dengue IgM/IgG FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	10 µl	15 min	CL	25
	10CH110D	Chikungunya IgM / IgG	Sangre entera / Suero / Plasma	10 µl	15 min	CL	25
Marcadores cardíacos	10CKM10I3	CK-MB FIA	Sangre entera / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
	10HSC10B	hs-CRP	Sangre entera / Suero / Plasma	5 µl	3 min	CN	20
	10DD110I3	D-dimer FIA	Sangre entera / Plasma	10 µl	3 min	CN	20
	10TNI10B	TnI FIA	Sangre entera / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
	10NTP10B	NT-proBNP FIA	Sangre entera (EDTA) / Suero	100 µl	15 min	CN	20
Inflamación	10PCT20B	PCT FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
Enfermedades crónicas	10A1C10B	HbA1c	Sangre entera	5 µl	3 min	CN	20
	10UAL10B	U-Albumin FIA	Orina	3 µl	5 min	CN	20
Marcadores tumorales	10IFO10B	iFOB FIA	Heces	3 gotas	5 min	CN	20
Hormonales	10FT410B	Free T4 FIA	Suero	50 µl	15 min	CN	20
	10T410B	T4 FIA	Suero	50 µl	15 min	CN	20
	10TSH10B	TSH FIA	Suero / Plasma	100 µl	15 min	CN	20
	10LH10B	LH FIA	Sangre entera / Suero / Plasma	25 µl	15 min	CN	20

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

Disponible pronto: TUBERCULOSIS: TB-Feron FIA (IFN-gamma)

para resolver resultados discordantes. Además, desde el punto de vista de costos en el sistema de salud, con este algoritmo, a diferencia del tradicional, se detectan pacientes que requieren tratamiento (sífilis primaria y latente) como pacientes que no requieren tratamiento (sífilis pasada y tratada o falsos positivos) y por esto, es fundamental una adecuada interpretación médica.

Una limitación de este estudio fue el uso del método FTA-Abs como segundo ensayo treponémico, debido a su menor sensibilidad para los estadios primario y latente tardío (78-96%) (2,22), en lugar de la prueba TPPA recomendada por el CDC y las guías actuales del Ministerio de Salud de Argentina (23). La FTA-Abs ha sido considerada el estándar de oro como método confirmatorio (9), debido a su adecuada especificidad y en cada caso se realizó por personal del laboratorio entrenado y con experiencia en técnicas de inmunofluorescencia indirecta. No pueden obtenerse conclusiones estadísticamente significativas sobre la eficacia del algoritmo reverso en la población de mujeres gestantes y de pacientes con infección por VIH, debido al escaso número incluido en esta serie.

Finalmente, conociendo que durante los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de sífilis en el mundo, y en especial en América Latina y el Caribe, tanto en población general como en la tasa de sífilis congénita(24,25) y analizado las ventajas del algoritmo reverso con un método quimioluminiscente, se propone su implementación en laboratorios medianos a grandes que cuenten con la infraestructura adecuada y personal capacitado para asegurar la eficacia de este algoritmo y la correcta interpretación de los resultados en su población de pacientes.

Agradecimientos. A la Dirección del Laboratorio D'Agostino-Bruno por proporcionar la tecnología y los reactivos para llevar a cabo el estudio, especialmente a Elizabeth Masci y Patricia Lagoa, quienes se desempeñan como técnicas en el laboratorio. ■

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Koneman E W, Allen S D, Janda W M. Diagnóstico Microbiológico, 5th ed. Editorial Médica Panamericana, 1999, 927-36.
- 2.- Larsen S A, Steiner B M, Rudolph A H. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin. Microbiol. Rev. 1995; 8:1-21. PMID: 7704889.
- 3.- Ratnam S. The laboratory of diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16 (1): 45-51. PMID: 18159528.
- 4.- Seña A C, Pillay A, Cox D L, Radolf J D. Treponema and Brachyspira, human host-associated spirochetes. Jorgensen J, Pfaller M, eds. Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. Washington DC: ASM Press, 2015, 1055-1081.
- 5.- Morshed M G, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin. Vaccine Immunol. 2015; 22: 137-47. doi: 10.1128/CVI.00681-14.
- 6.- Seña A C, White B L, Sparling P F. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin. Infect. Dis. 2010; 51: 700-8. doi: 10.1086/655832.
- 7.- Organización Panamericana de la Salud. Prevención de la transmisión vertical de: sífilis, hepatitis B y VIH. 2011. Disponible en <http://www.paho.org/arg/images/Gallery/SIDA/guiaprevencionv.pdf>.
- 8.- Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening-four laboratories, New York City, 2005-2006. CDC MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2008; 57(32): 872-5. PMID: 18701877.

- 9.- Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010. CDC MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2011; 60(5):133-7. PMID:21307823.
- 10.- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. European guidelines on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(12): 1581-93. doi: 10.1111/jdv.12734.
- 11.- Martínez Methol M S, De la Colina A, Masci E, et al. Concordancia entre un inmunoensayo quimioluminiscente treponémico y un test no treponémico en el screening para el diagnóstico de sífilis. VIII Congreso Argentino de la Calidad en el Laboratorio Clínico, Ciudad de Mar del Plata, 2014 (Póster I25).
- 12.- Clinical and Laboratory Standards Institute.

User protocol for evaluation of qualitative test performance; Approved Guideline. 2nd ed.2008; documento EP12-A2.

- 13.- Lee K, Park H, Roh EY, Shin S, Park K U, Park M H, et al. Characterization of sera with discordant results from reverse sequence screening for syphilis. BioMed Res Intern 2013; Article ID 269347. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/269347>.
- 14.- Tong M L, Lin L R, Liu L L, Zhang H L, Huang S J, Chen Y Y, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis screening serodiagnosis and implications for clinical management. Clin Infect Dis 2014; 58: 1116-24. doi:10.1093/cid/ciu087.
- 15.- Loeffelholz M J, Binnicker M J. It is time to use treponema specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. J. Clin. Microbiol 2012; 50 (1): 2. doi:10.1128/JCM.06347-11.
- 16.- Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R.

μGASES - Especificaciones Técnicas

- Parámetros Medidos:** pH: Rango 6,000 a 8,000
pCO₂: Rango 5 a 200 mmHg
pO₂: Rango 0 a 500 mmHg
- Otros Parámetros:** HGB, HCO₃, pHstd, Bstd, EBp, EBs, SatO₂, CtO₂, CtCO₂
- Características Técnicas:**
- Ingreso de muestra por Aspiración de tubo o jeringa, Inyección y Micrométodo.
 - Bajo consumo de reactivos.
 - Bajo costo por determinación.
 - Volumen de muestra de 80μl para los 3 parámetros.
 - Medición de sangre entera.
 - Display interactivo de 10 pulgadas.
 - Led de Estado del equipo para diferentes tareas.
 - Realiza hasta 30 muestras hora.
 - Impresión de ticket.
 - Interfaz gráfica de fácil comprensión y uso.
 - Utiliza reactivos individuales.
 - Memoria de paciente hasta 10000 posiciones.
 - Fuente externa de 12V.
 - Modo Batería con autonomía hasta 6 Hs.
 - Alarma de aviso de frascos para bajo nivel de reactivos y/o residuo lleno.
 - Puerto USB para:
 - Lectora de códigos de barras para el ingreso de datos de paciente como ingreso de reactivos (opcional).
 - Teclado para ingreso de datos de paciente (opcional).

210mm(L)×420mm(A)×340mm(P)

220VCA, 50/60Hz 45W MÁX.

16Kg



AADEE S.A.

μGASES
Analizador de pH y Gases en Sangre

RIQAS

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

AADEE S.A.

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

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

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



Laboratory diagnosis of syphilis with automated immunoassays. *J. Clin. Lab. Anal* 2009; 23: 1-6. doi: 10.1002/jcla.20268.

17.- Young H, Pryde J, Duncan L, Dave J. The architect syphilis assay for antibodies to *Treponema pallidum*: an automated screening assay with high sensitivity in primary syphilis. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 19-23. doi: 10.1136/sti.2008.031872.

18.- Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *International J STD & AIDS*, 1995; 6 (4): 241-8. doi:10.1177/095646249500600404.

19.- Binnicker M J, Jespersen D J, Rollins L O. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin. Microbiol* 2012; 50: 148-50.

PMID: 22090407.

20.- Mmeje O, Chow J M, Davidson L, Shieh J, Schapiro J M, Park I U. Discordant syphilis immunoassays in pregnancy: perinatal outcomes and implications for clinical management. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1049-53. doi: 10.1093/cid/civ445.

21.- Haas J S, Bolan G, Larsen S A, Clement M J, Bacchetti P, Moss A R. Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 862-6. doi: 10.1093/infdis/162.4.862.

22.- Park I U, Fakile Y F, Chow J M, Gustafson K J, Jost H, Schapiro J M, et al. Performance of treponemal tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): 913-8. doi: 10.1093/cid/ciy558.

23.- Ministerio de Salud y desarrollo Social de Argentina. Diagnóstico y tratamiento de sífilis. Recomendaciones para los equipos de salud. 2019. Disponible en http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001408cnt-2019-02-25_guia-sifilis.pdf.24 [consultado en abril de 2019].

24.- Organización Mundial de la Salud. Eliminación mundial de la sífilis congénita: Fundamentos y estrategia para la acción. 2008. Disponible en <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/es/> [consultado en junio de 2017].

25.- Ministerio de Salud y desarrollo Social de Argentina. Boletín sobre el VIH, SIDA e ITS en la Argentina, año XXI, Número 35, 2018 [consultado en abril de 2019]. 0000001385cnt- 2018-12-20_boletin-epidemiologico-vih-sida-its_n35.pdf

Nuestro UNIVERSO

TDR-X60
mindray



evidence
INVESTIGATOR
RANDEX



VirClia
vircell
MICROBIOLOGISTS



Alegria
ORGENEC



ba bioars

Idylla
BIOCARTIS



Theia-i
Magnis



SARA
DIA. PRO



Omlipo
GOLSITE



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





Bioars culmina el 2019 con un importante evento de interés científico

ba bioars

>>> Labotarios Bioars nos presenta el sistema Idylla™ para diagnóstico en oncología molecular optimizando tiempo y proporcionando resultados precisos.

El 21 de noviembre pasado, se llevó a cabo en la Cámara de Comercio Italiana en la República Argentina, una conferencia internacional destinada a un médicos patólogos y oncólogos:

Idylla™: Un paso hacia la medicina de precisión en cáncer. Optimizando tiempo y material en pruebas rápidas

Los disertantes, **Juan A Barba Torres** (Export Business Manager Latin America & Japan de Biocartis) y **John Liebrechts** (Product Specialist

Export de Biocartis), explicaron las ventajas del novedoso sistema Idylla™ de Biocartis, y del nuevo ensayo Idylla™ ctEGFR Mutation Assay.

El sistema Idylla™ para diagnóstico en oncología molecular se basa en la técnica de PCR en tiempo real, y proporciona resultados precisos con impacto directo en la elección de cada tratamiento. Es capaz de detectar mutaciones relevantes para el estudio de diversos tipos de tumores, brindando reportes claros, acordes con los lineamientos de ASCO, ESMO, NCCN y IASLC.

Idylla™ elimina la necesidad de cualquier procesamiento previo de las muestras. No se requiere adición de reactivos, preparación de master mix ni centrifugación, solo hay que añadir la muestra al cartucho de reacción e insertarlo en el equipo. **El proceso se encuentra completamente automatizado desde la muestra hasta el resultado final, pudiéndose obtener informes en un lapso de 90 a 150 minutos.** Idylla™ de Biocartis supera las barreras tradicionales del diagnóstico molecular, logrando que este tipo de pruebas sean ampliamente accesibles para todo tipo de laboratorio, y permitiendo comunicar los resultados con rapidez, incluso desde laboratorios descentralizados.

Idylla™ cuenta con una amplia variedad de aplicaciones en oncología:

Idylla™ KRAS Mutation Test CE-IVD
 Idylla™ BRAF Mutation Test CE-IVD
 Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test (CE-IVD)
 Idylla™ EGFR Mutation Test* (CE-IVD)
 Idylla™ ctKRAS Mutation Test* (CE-IVD)
 Idylla™ ctNRAS-BRAF Mutation Test* (CE-IVD)
 Idylla™ NRAS-BRAF-EGFR S492R Mutation Assay* (RUO)
 Idylla™ ctNRAS-BRAF-EGFR S492R Mutation Assay* (RUO)
 Idylla™ MSI Assay* (RUO)
 Idylla™ ctEGFR Mutation Assay* (RUO)
 *Disp. 2675

 **Medix
Biochemica**

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

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

actim®
FECALBLOOD



Actim® Fecal Blood

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

 **etc**
internacional

Idylla™ ctEGFR Mutation Assay (RUO) de Biocartis es la versión de biopsia líquida de la prueba Idylla™ EGFR (ensayo CE-IVD de biopsia sólida). Permite, mediante el uso del instrumento Idylla™, la detección de **49 mutaciones relevantes del gen EGFR** a partir de 2 ml de plasma en un solo cartucho, en poco más de dos horas y en forma totalmente automatizada.



La obtención de una muestra viable (en cantidad y calidad) para la detección de biomarcadores oncológicos, puede convertirse en un verdadero desafío en varios tipos de cáncer, incluido el de pulmón. Esto se debe a varias razones:

- Las muestras de tejido pueden ser demasiado pequeñas.

- El contenido del tumor puede ser demasiado bajo.
- La ubicación del tumor puede ser difícil de alcanzar.

El análisis a partir de muestras de plasma se convierte en una opción rápida y rentable, y un complemento valioso para las pruebas en tejido.

Según un estudio realizado recientemente, Idylla™ ctEGFR de biopsia líquida mostró una **amplia concordancia con el método de referencia NGS**, habiendo detectado 8 mutaciones adicionales no encontradas por dicho método (Reijans et al. “Feasibility Study of a ctEGFR Prototype Assay on The Fully Automated IDYLLA™ Platform ESMO 2019”).

Las nuevas tecnologías incorporadas por Bioars, son parte de la estrategia de permanente crecimiento e innovación que viene llevando a cabo la empresa.

Agradecemos todos los profesionales que participaron en el evento por su invaluable aporte, y por el interés demostrado ante los temas propuestos.



BIENVENIDOS AL FUTURO DE LAS PROTEINAS ESPECIALES



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

A composite image featuring a microscopic view of cells with prominent purple nuclei on the left, and a row of test tubes with purple caps containing a reddish liquid on the right. The background is a soft, out-of-focus white and light blue.

Leucemia linfoblástica con compromiso de SNC: evaluación del líquido cefalorraquídeo al diagnóstico por citometría de flujo

>>> En el siguiente trabajo se estudia el valor del análisis del LCR por citometría de flujo (CMF) para diagnosticar compromiso de sistema nervioso central (SNC) en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda (LLA), y su paridad con la citomorfología por cytopsin (CC) que es, hasta el momento, el método gold standard para la detección de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

>>> AUTORES

Parellada ME
Hospital Ramos Mejía

E-mail: elviparellada@hotmail.com

Trabajo Integrador Final destacado del curso superior de hematología – año 2019

Hematología Volumen 23 n° 2: 56-64 Mayo - Agosto 2019

>>> RESUMEN

La citomorfología por cytopsin (CC) es, hasta el momento, el método patrón oro para la detección de linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y para guiar las decisiones terapéuticas. La citometría de flujo (CMF) es un método utilizado para identificar el linaje de células en muestras de médula ósea, sangre y otros tejidos. Sin embargo, no existe consenso aun sobre el valor de su aplicación en muestras de LCR.

Objetivos: explorar el valor del análisis del LCR por CMF para diagnosticar compromiso de sistema nervioso central (SNC) en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) y adultos con diagnóstico de LLA en el Hospital Ramos Mejía y determinar su impacto en la supervivencia global (SG), comparar el rendimiento de la CMF y la CC, y determinar factores clínicos/analíticos independientes asociados al compromiso de SNC en LLA. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo de 25 pacientes con LLA diagnosticados entre los años 2015 a 2018, 33 muestras de LCR fueron evaluadas por CC y CMF al momento del diagnóstico y ante sospecha de recaída, quedando divididos en tres grupos según los resultados: CC y CMF (-), CC (-) CMF (+), CC (+) CMF (+). Los últimos dos grupos fueron interpretados como SNC (+) y tratados como tal. La SG de los tres grupos fue comparada.

Resultados: la sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) de la CMF fue mayor a la de la CC. Las SG de los grupos CC-/CMF-, CC-/CMF+, CC+/CMF+ fueron de 25, 16 y 13 meses, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0,730$). El inmunofenotipo T resultó ser estadísticamente significativo para el compromiso de SNC ($p=0,02$). **Conclusión:** la CMF +

>>> INTRODUCCIÓN

La LLA es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides anormales en la médula ósea y/o en sitios extramedulares (1,2). Su incidencia ajustada a la edad es de 1,6(2,4) a 1,7(1,3) de cada 100.000 individuos por año en Estados



Nuevos kits de ELISA para diagnóstico in vitro

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- **ANA- 8S.** Detección cualitativa y combinada de anticuerpos IgG contra ocho antígenos celulares y nucleares en suero humano. Cada pocillo está revestido con los 8 antígenos (*).
- **ANA- 8 Pro.** Detección cualitativa y separada de anticuerpos IgG contra ocho antígenos celulares y nucleares en suero humano. Los pocillos están revestidos separadamente con cada uno de los 8 antígenos (*).
- **snRNP-C** ■ **Sm** ■ **SSB-La** ■ **Scl-70**

(*) 8 Antígenos: 70 kDa U1-snRNP, SS-B, SS-A 52 kDa, Scl 70, proteína B del centrómero (CenpB), Jo-1 recombinantes y snRNP/Sm, Sm y SS-A 60 kDa nativos humanos y altamente purificados.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

- **Cardiolipina IgG/IgM**
- **Beta 2 Glicoproteína IgG/IgM**

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

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

 **AESKU.DIAGNOSTICS**
THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS

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

Unidos, y no contamos por el momento con la incidencia estimada en Argentina en pacientes adultos. El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) realizado entre los años 2000 a 2008 calculó una incidencia de 45,7 casos por cada 1.000.000 de niños menores de 15 años por año (5). Los estudios en poblaciones demuestran que la LLA tiene una distribución bimodal, presentando un primer pico de incidencia a los 5 años de edad y el segundo alrededor de los 50 años, ocurriendo el 80% de los casos en niños y el resto en adultos(2), en quienes se presentan los mayores desafíos terapéuticos, ya que los esquemas quimioterápicos están en gran parte basados en regímenes pediátricos diseñados décadas atrás, con menos conocimiento de la biología de esta neoplasia, que muestra diferencias trascendentes en cada grupo etario(3). Estos regímenes consisten en ciclos de poliquimioterapia de inducción, consolidación/ intensificación y mantenimiento asociados a quimio-profilaxis intratecal imprescindible del SNC. Con ellos actualmente, las tasas de curación van de 90% a 60% en niños y adolescentes, respectivamente (2). En cambio, en la población adulta, a pesar de lograr remisión completa (RC) de 80% a 90%, las tasas de remisión a largo plazo no superan el 30% al 40% debido a tasa alta de recaídas; evidenciando que la diferente biología de la neoplasia, junto a comorbilidades frecuentes, diferencias psicosociales y de contención con respecto a la población pediátrica, influyen negativamente sobre la terapia, pudiendo contribuir en el posterior desarrollo de resistencia a la quimioterapia y, por lo tanto, conducir a la recaída(1,2). Entre las leucemias agudas que se presentan en los adultos, las linfoides ocupan el segundo lugar, en cuanto a frecuencia, detrás de las mieloides. En este grupo etario predominan las que se desarrollan a partir de células precursoras de linaje B (75%). El compromiso del SNC al diagnóstico se detecta en un 5-10% de los pacientes,

confiriendo peor pronóstico y requerimiento de terapia dirigida a dicha localización. Además, las recidivas en SNC constituyen una de las razones principales de falla del tratamiento durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo estimadas entre 7-15% (4). Ciertas características de la neoplasia son consideradas factores de riesgo de compromiso del SNC al momento del diagnóstico, como el fenotipo B maduro, fenotipo T, BCR-ABL 1/Phi (+), hiperleucocitosis, LDH elevada indicando alto recambio celular, que permiten sospecharla(3,6), mientras que la recaída en SNC (especialmente en edad pediátrica) suele estar marcadamente asociada a fenotipo T, hiperleucocitosis, citogenético de alto riesgo como t(9;22) (q34.1;q11.2), BCR-ABL1, t(v;11q23.3), reordenamiento KMT2A, hipodiploidía, punción lumbar traumática y compromiso de SNC al diagnóstico(4). En términos de terapéutica, la profilaxis y el tratamiento del SNC en LLA consisten habitualmente en la administración intratecal de citarabina, metotrexate y dexametasona (Ara-C-MTX-Dx), este último, además, contribuye a disminuir la incidencia de meningitis aséptica provocada por las otras drogas. La administración sistémica de altas dosis de Ara-C y MTX, con reconocida capacidad de atravesar la barrera hemato encefálica (BHE), no parecen poder erradicar la totalidad de células leucémicas en los tejidos encefálicos, de ahí que la terapia intratecal sea fundamental(7).

Habitualmente, el diagnóstico de compromiso del SNC por LLA surge de la visualización mediante microscopía de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por citología convencional y CC, que es considerado el método patrón oro(7). El Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA)(3) recomienda realizar examen del LCR al diagnóstico por:

- citología convencional/recuento en cámara
- cito-morfología por cytopsin (CC);
- junto a datos clínicos y/o imagenológicos definiendo el compromiso de SNC (Estatus 3) ante:
 - lesión tumoral en cerebro o meninges, evidencia- da en tomografía computada (TC), o en resonancia magnética (IRM).
 - parálisis de par craneal aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones tumorales en la TC y/o IRM
 - compromiso de retina aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones tumorales en la TC y/o IRM.
 - presencia de > 5 células/micro litro que analizadas en el *cytopsin* corresponden mayoritariamente a blastos, obtenidas mediante punción lumbar no traumática (3).

Resultados distintos a los indicados como positivos caen dentro de la categoría estatus 1 o 2.

Sin embargo, la escasez de células en el LCR, las similitudes morfológicas entre células malignas y benignas y otros factores técnicos, etc. implican que la citología convencional y la evaluación por CC ya no sean consideradas las técnicas patrón oro en el significado estricto del concepto.

En el presente, la CMF es ampliamente

utilizada para identificar el linaje de células en muestras de médula ósea, sangre periférica y, menos frecuente- mente, en otros medios y tejidos. También representa una de las herramientas que permite evaluar la existencia de enfermedad residual durante el tratamiento (8). Sin embargo, hasta el momento no existe consenso sobre el valor de su aplicación como parámetro para definir conducta terapéutica cuando es utilizada para evaluar muestras de LCR.

En la certeza de que en materia de investigación la leucemia linfoblástica es un campo en progreso, expongo a continuación mi aporte al problema cita- do. Propongo realizar un estudio descriptivo sobre los datos obtenidos de pacientes con diagnóstico de LLA, que tenga como objetivo explorar el alcance del análisis por CMF del LCR de estos pacientes, y evaluar su impacto en la SG, entendiéndose este concepto como el periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de seguimiento del paciente hasta el último control realizado o el fallecimiento del mismo.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación corresponde a un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo cuyo principal objetivo es evaluar el valor del análisis del LCR por CMF para diagnosticar compromiso de SNC en adolescentes, adultos jóvenes y adultos

MEG@NALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día



mayores con diagnóstico de LLA y determinar su impacto en la SG. Para ello, los pacientes fueron divididos en tres grupos según los resultados de CMF y CC. Se analizó la SG de los tres grupos. Los objetivos secundarios fueron comparar el rendimiento de la CMF y el CC, y determinar factores clínicos/analíticos independientes asociados al compromiso de SNC en LLA.

1. Pacientes

Se incluyeron pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYA), población comprendida entre los 15 y 39 años y adultos mayores con diagnóstico de LLA realizado entre los años 2015 a 2018, los cuales fueron diagnosticados y/o tratados en el Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, institución de salud académica y de referencia para población sin cobertura social, ubicada en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Los pacientes fueron categorizados en LLA B o LLA T según la expresión inmunofenotípica, y en riesgo intermedio o alto según la estratificación por “grupos de riesgo adaptados de protocolos pediátricos tipo BFM”.

2. Protocolos de tratamiento

Los pacientes recibieron mayoritariamente tratamientos quimioterápicos con protocolo pediátrico ALLIC 2010, protocolo 8-LLA-06, y una minoría recibieron tratamientos tipo PETHEMA o HyperCVAD. Los pacientes Phi + recibieron además tratamiento con inhibidor de tirosina kinasa (ITK), imatinib o dasatinib. Aquellos pacientes de alto riesgo con donante relacionado histoiéntico fueron consolidados con trasplante alogénico de médula ósea. Para los pacientes que no tuvieron criterio de trasplante y/o aquellos que no contaron con un donante histoiéntico al menos 8/10, la quimioterapia y posterior mantenimiento fueron la alternativa de consolidación.

3. Evaluación y tratamiento del LCR

La evaluación del LCR para detectar compromiso de SNC se realizó por medio de punción lumbar (PL) al diagnóstico y en sospecha de recaída. Todas las muestras del estudio fueron recolectadas luego de obtener consentimiento informado por escrito de los pacientes mayores de 18 años y de tutores legales en el caso de pacientes menores de edad. Todos los pacientes recibieron quimioterapia triple intratecal (TIT) con Ara-C 33 mg, MTX 15 mg y Dx 4 mg como profilaxis de SNC; aquéllos que fueron diagnosticados con infiltración leucémica en SNC recibieron dos PL con TIT por semana hasta negativización por CMF, seguida de dos PL con TIT una por semana para consolidar; con un máximo de 8 PL con TIT durante la inducción. El LCR fue evaluado por analizador automatizado bioquímico, CC y CMF.

Las punciones lumbares fueron realizadas luego de constatar un recuento plaquetario de al menos 50.000/mm³, previo al inicio del tratamiento con corticoides y/o quimioterapia; a excepción de una paciente cuya PL fue realizada posterior al inicio de corticoides por tratarse de una LLA B hiperleucocitaria diagnosticada durante un fin de semana. Se obtuvo un volumen de LCR de 2 a 3 ml aproximadamente en un tubo sin reactivo, utilizado para el análisis por analizador automatizado bioquímico y *cytospin*; y una segunda muestra con similar volumen en un tubo con Transfix, utilizado para el análisis por CMF. Las muestras para *cytospin* fueron centrifugadas en un portaobjetos durante 5 minutos utilizando una citocentrífuga, fijadas y coloreadas con May-Grünwald Giemsa y finalmente examinadas bajo microscopía óptica por médicos residentes de hematología y médicos hematólogos del hospital, con desconocimiento del resultado de la CMF. La positividad del *cytospin* se determinó por la presencia e identificación morfológica de blastos

en una muestra con al menos 5 células, no traumática. Las muestras para CMF fueron enviadas en tubos con Transfix dentro de las dos primeras horas de realizada la extracción, analizadas en un citómetro de flujo marca B.D de ocho colores en el laboratorio de Inmunología del Hospital General de Agudos “Dr. Carlos G Durand”. Se realizó inmunomarcación directa utilizando panel de anticuerpos monoclonales conjugados con cianinas, PECy7, APC, APCH7, V450 y V500 para la detección inicial de CD45, CD34, MPO, CD79a, CD19, CD7, CD53, CD133, analizados por los programas FACS- Diva e Infinicyt. Según el inmunofenotipo detectado se amplificó el panel de anticuerpos utilizados para categorizar con mayor precisión el subtipo. Se consideró positiva la muestra con presencia de > 10 eventos (equiparables a células) con inmunofenotipo clonal B o T.

4. Análisis estadístico:

Se construyó una base de datos individual para cada paciente con datos clínicos y analíticos, y fueron analizados estadísticamente por el programa informático EpiInfo(7). Para el análisis de variables categóricas se usó el test de Chi² o Fisher, y para las variables continuas el test de Mann-Whitney U. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Quedaron constituidos tres grupos distintos según los resultados de CC y CMF:

- 1) CC(-) y CMF(-): SIN compromiso de SNC
- 2) CC(-) y CMF(+): CON compromiso de SNC
- 3) CC(+) y CMF(+): CON compromiso de SNC

La sobrevida de los diferentes grupos fue comparada usando el análisis de sobrevida de Kaplan-Meier. La SG fue definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de LLA hasta el desarrollo de alguna de las siguientes

circunstancias: muerte por cualquier causa, fecha final de seguimiento de los pacientes o fecha de último contacto. El tiempo de seguimiento para los pacientes vivos finalizó en el mes de junio de 2018 y se expresó en meses.

>>> RESULTADOS

Un total de 25 pacientes presentaron diagnóstico de LLA en el período comprendido entre 2015 a 2018, y un total de 33 muestras de LCR se analizaron, ya sea al diagnóstico y/o al momento de la recaída. La media de edad de diagnóstico fue de 36 años (DE \pm 18,5). El 64% correspondió a pacientes de sexo masculino, 76% fueron LLA de inmunofenotipo B y 24% fue T. Entre los pacientes con LLA B, el subtipo predominante fue el común (78,9%), y entre los pacientes con LLA T, fue el cortical (50%). De los 19 pacientes con LLA B, 4 no pudieron contar con análisis molecular de BCR ABL, 3 de los 15 analizados presentaron BCR-ABL 1 + p190 (15,7% del total de LLA B). El 20% (n=5) de los pacientes fueron estratificados y tratados según protocolo pediátrico ALLIC 2010, siendo el 60% de ellos de riesgo intermedio y el 40% restante de riesgo alto. El 72% (n=18) de los pacientes fue estratificado y tratado según protocolo 8-LLA-06, correspondiendo el 88,8% de ellos al riesgo alto y el 11,2% a riesgo intermedio. El 8% (n=2) restante no pudo categorizarse según riesgo por no contar con los datos del diagnóstico. Los pacientes hiperleucocitarios fueron el 36,3% (n=8), considerados así aquellos que presentaron recuentos de GB > 30.000/mm³ en LLA B y GB > a 100.000 en LLA T. En cuanto al compromiso de SNC al diagnóstico, el 40% fue positivo por positividad de CC y/o CMF. Si consideramos a los pacientes como positivos para SNC únicamente a aquellos que presentaron CC positivo (independientemente del resultado de CMF), entonces el porcentaje desciende al 15%. Luego de la inducción lograron 1ª RC el 60%. Del total de pacientes con 1ª RC, el 60% presentó

recaída en alguna instancia posterior a la inducción. Y del total de recaídos, el 55% recayó en SNC de forma aislada o combinada (Tabla 1).

>> Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n=25)

Característica	% (n)
Edad (media)	36 (DE +/- 18,5)
Sexo	
- Masculino	64% (n=16)
- Femenino	36% (n=9)
Inmunofenotipo:	
B	76% (n=19)
- Común	60% (n=15) T
- Cortical	24% (n=6)
- Cortical	12% (n=3)
Riesgo al diagnóstico:	
Intermedio	20% (n=5)
Alto	72% (n=18)
No determinado	8% (n=2)
SNC + al diagnóstico	40% (n=10)
1° RC	60% (n= 15)
Total	25

Fuente: historias clínicas escritas de Hospital Ramos Mejía

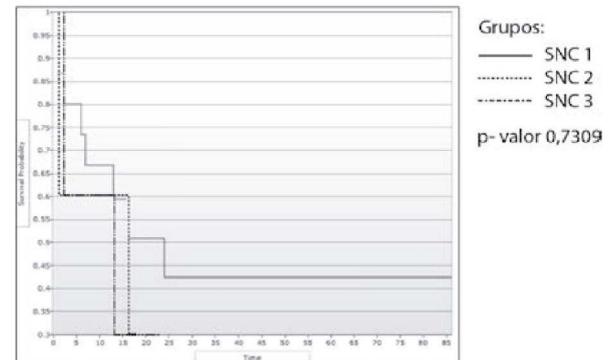
>> Tabla 2. Análisis de concordancia entre CMF y CC.

Métodos	CC +	CC -	Total
CMF +	5 (15%)	7 (21%)	12 (36%)
CMF -	0	21 (64%)	21 (64%)
Total	5 (15%)	28 (85%)	33 (100%)

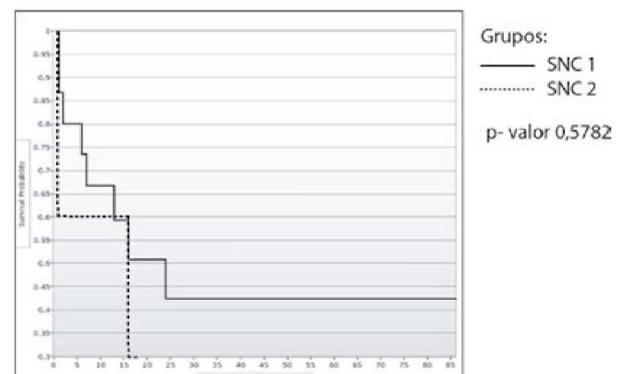
Pacientes con compromiso de SNC (aquéllos pertenecientes a los grupos 2 y 3) presentaron valores más elevados de LDH: 1801,7 U/L (DE +/- 1430) y 3429,6 U/L (DE +/- 2487), respectivamente. Dicha asociación no fue estadísticamente significativa ($p=0.10$). La condición de hiperleucocitario tampoco resultó ser estadísticamente significativa ($p=0.86$). La presencia de BCR-ABL1 no se asoció en ninguno de

los tres casos detectados a compromiso de SNC. Por el contrario, el inmunofenotipo T resultó ser estadísticamente significativo para el compromiso de SNC ($p=0.02$), siendo el 83,3% de las LLA T positivas para SNC. Cabe recordar que la muestra estudiada no presentó pacientes con diagnóstico de LLAB de células maduras.

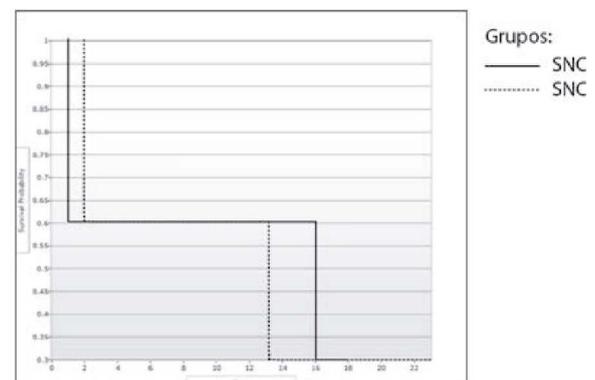
>> Fig. 1. Comparación de SG de grupos 1, 2 y 3.



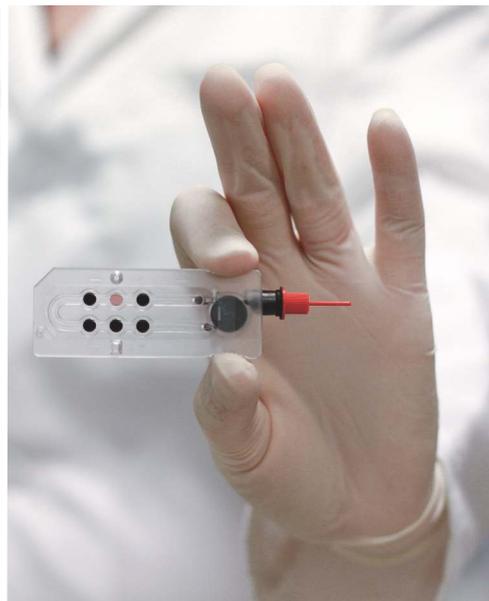
>> Fig. 2. Comparación de SG de grupos 1 y 2.



>> Fig. 3. Comparación de SG de grupos 2 y 3.



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



Procesamiento simplificado

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

Mantenimiento reducido y excelente bioseguridad

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

Utiliza la tecnología de fluorescencia y reflectancia óptica sin electrodos.

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

OPTI® CCA-TS, CCA-TS2

Procesan muestras de sangre entera, plasma y suero.

Amplio perfil de parámetros medidos:

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



BG ANALIZADORES S.A.

Casa Central:

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

Sucursal Neuquén:

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

Oficina Comercial Bahía Blanca

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



BG Analizadores
SOLUCIONES PERSONALIZADAS
www.bganalizadores.com.ar

El compromiso de SNC fue diagnosticado por CC y CMF. En un análisis de concordancia, el 64% de los pacientes fue (-) para ambos métodos, el 15% fue (+) para ambos métodos, el 21% resultó (-) para CC y (+) para CMF, mientras que ningún paciente presentó (-) para CMF y (+) para CC (Tabla 2). La sensibilidad de la CC y la CMF fue de 35% y 85% respectivamente, con una especificidad del 100% para ambos métodos. Los VPP y VPN de la CC fueron de 100% y 65% respectivamente, y para la CMF del 100% y 90% respectivamente. El likelihood ratio negativo (LR -) de la CC fue de 0,65 y el de la CMF de 0,15. Estos valores permiten determinar que la CMF tiene una capacidad moderada para indicar la probabilidad de que pacientes con compromiso de SNC tengan prueba negativa (FN) con respecto a la probabilidad de que los no afectados tengan prueba negativa (VN); mientras que el cytospin cuenta con una capacidad insignificante para indicar lo mismo. Finalmente, se compararon las tres curvas de supervivencia. El tiempo de seguimiento fue de 1 a 86 meses, siendo la media de 15,72 meses. La SG fue de 25 meses para el grupo 1, 16 meses para el grupo 2, y 13 meses para el grupo 3. Así, al observar la figura 1, podemos inferir que la curva de supervivencia del grupo 2 es mucho más cercana a la del grupo 3 que a la del grupo 1. Al comparar estadísticamente por LogRank, la curva del grupo 2 con la del grupo 1 ($p=0,578$) (Figura 2), y la curva del grupo 2 con la del grupo 3 ($p=0,988$) (Figura 3), ninguna de las comparaciones resulta estadísticamente significativa con respecto a la otra.

>>> CONCLUSIÓN

La detección de blastos de LLA en LCR es realizada, en muchos centros, por la visualización bajo microscopía óptica: Citología convencional o cytospin. Sin embargo, su baja sensibilidad genera reducción de la tasa de detección de infiltración en SNC, fundamental al diagnóstico. En los últimos

años, una cantidad creciente de estudios han demostrado las ventajas de la CMF por sobre el cytospin en el diagnóstico de compromiso de SNC en múltiples enfermedades hematológicas.

El diagnóstico de compromiso de SNC en LLA resulta fácil de interpretar en aquellos pacientes que presentan ambos métodos positivos. Sin embargo, el estatus SNC (+) detectado únicamente por CMF continúa siendo controversial. En este estudio categorizamos a 25 pacientes adolescentes, adultos jóvenes y adultos mayores con LLA en tres grupos según los resultados de CMF y CC: CC-/CMF-, CC-/CMF+, CC+/CMF+, respectivamente. Los pacientes que formaron parte de los grupos 2 y 3 fueron interpretados como SNC + y, por lo tanto, tratados así. Recibieron mayor cantidad de PL con TIT durante la inducción, y al negativizar el LCR continuaron recibiendo profilaxis durante las fases subsiguientes del tratamiento. Este estudio demostró la elevada sensibilidad que presenta la CMF por sobre el cytospin, pero es importante destacar que, a pesar de su elevada sensibilidad, la CMF aún no se encuentra estandarizada como método y el umbral de positividad es, hasta el momento, arbitraria.

Los pacientes incluidos en este estudio presentaron características similares a las publicadas en la literatura. El 76% presentó inmunofenotipo B (la totalidad de células precursoras), y el restante de inmunofenotipo T, mayoritariamente subtipo cortical. El 40% de los pacientes fueron interpretados como SNC (+) según los resultados de CMF, pero si consideramos a los pacientes como SNC (+) según el resultado del cytospin, este porcentaje es 15%, similar a los porcentajes mundialmente publicados.

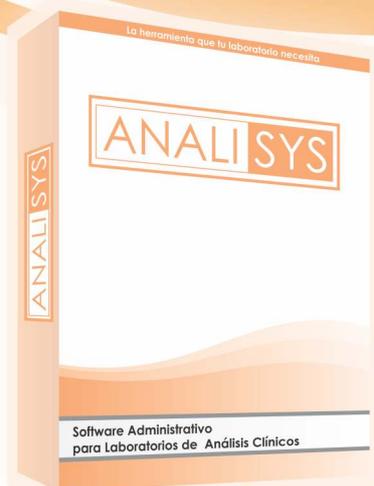
A diferencia de la estadística mundial, el rango etario de presentación más frecuente de

nuestros pacientes se encontró en el grupo de los AYA. Además, ninguno de nuestros pacientes BCR-ABL+ presentó compromiso de SNC. De los factores de riesgo conocidos asociados a SNC, en nuestro estudio ratificamos que el inmunofenotipo T fue un factor de riesgo estadísticamente significativo, no así la hiperleucocitosis ni la presencia de BCR-ABL 1. No contamos en nuestra muestra con pacientes con inmunofenotipo B maduro.

En un análisis comparativo de características clínicas entre pacientes de los tres grupos podemos observar que el valor elevado de LDH fue estadísticamente significativo a favor del grupo 2 con respecto a los pacientes del grupo 1. No hubo ninguna característica estadísticamente significativa entre pacientes del grupo 2 y 3 (fueron

considerados el valor de Hb, plaquetas, GB al diagnóstico, edad, inmunofenotipo, riesgo y LDH). Con la finalidad de evaluar el impacto de la CMF en la evolución de los pacientes, se comparó la SG de los tres grupos, pudiéndose evidenciar en la Figura 1 que los pacientes pertenecientes al grupo 2 presentan una SG cercana y casi similar a la del grupo 3, mientras que los pacientes del grupo 1 presentan una SG francamente mayor. Las diferencias de SG no resultaron estadísticamente significativas, pero pensamos que puede deberse principalmente al tiempo corto de seguimiento, al tamaño muestral y a la proporción de pacientes que murieron durante la inducción debido a neutropenia febril. Ahora bien, el razonamiento de que los pacientes con compromiso de SNC diagnosticado por cualquiera de los métodos citados, requieren de intensificación de terapia

Software de Gestión para Laboratorio Bioquímico



- | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| 
Interfaz intuitiva y amigable | 
Resultados y Validaciones | 
Informes Personalizados | 
Historia Clínica y Antecedentes | 
Envío de Informes por Email | 
Estadísticas y Reportes | 
Acceso médico a resultados |
| 
Computadoras en Red | 
Interfaz con Equipos Autoanalizadores | 
Impresión de Etiquetas | 
Seguridad y control de usuarios | 
Gestión de Facturación | 
Resultados Online | 
Listas de Trabajo |

Hacemos todo más fácil

intratecal y sistémica, resulta lógica. En nuestro estudio, todos los pacientes que presentaron positividad para uno de los dos métodos fueron tratados con esa perspectiva. Podemos, entonces, arribar a la conclusión de que si nuestros pacientes pertenecientes al grupo 2 (CMF +/cytospin-) no hubieran recibido terapéutica dirigida al SNC, entonces presentarían SG iguales o incluso más cortas que la de los pacientes del grupo 3. Y, por otro lado, el hecho de que los pacientes de los grupos 2 y 3 hayan presentado SG cercanas, confirma que es menester la instauración de nuevas terapéuticas que, en base a los descubrimientos más recientes de la fisiopatología de LLA en SNC, logren erradicar la enfermedad y disminuir las tasas de recaídas.

Por último, este trabajo pretende también confirmar la necesidad de contar con las herramientas diagnósticas accesibles en tiempo y forma en todos los centros de atención de estos pacientes.

>>> CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara no poseer conflictos de interés.

>>> AGRADECIMIENTOS

Dra. Irene Rey.

Equipo de médicos, enfermeros, bioquímicos y de farmacia de la División de Hematología del Hospital Ramos Mejía

>>> BIBLIOGRAFÍA

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and update. *Blood Cancer Journal*. 2017, doi:10.1038/bcj.2017.53.
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91:1645-1666.
3. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2017: 328-362.
4. Wolach O, Amitai I, DeAngelo D. Current challenges and opportunities in treating adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2017, doi: 10.1111/bjh.14916.
5. ROHA: Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Instituto Nacional del Cancer. 2012. ISBN 978-987-28811-0-8.
6. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2010; 150:389-405.
7. Del Principe M, Maurillo L, Buccisano F et al. Central Nervous System Involvement in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnostic Tools, Prophylaxis, and Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014. doi: 10.4084/MJHID.2014.075.
8. Woo J, Baumann A, Arguello V. Recent advancements of flow cytometry: new applications in hematology and oncology. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014. 14(1), 67-81.
9. Williams M, Yousafzai Y, Elder A et al. The ability to cross the blood-cerebrospinal fluid barrier is a generic property of acute lymphoblastic leukemia blasts. *Blood*. 2016. Volume 127, number 16. doi:10.1182/blood-2015-08 665034.
10. Castor A, Nilsson L, Åstrand-Grundström I et al. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Nature Medicine* 2005. Volumen 11-Number 6.
11. Chiarini F, Lonetti A, Evangelisti C, et al. Advances in understanding the acute lymphoblastic leukemia bone marrow microenvironment: From biology to therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta* 2016. 449-463.
12. Le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S, et al. In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Blasts at Different Stages of Immunophenotypic Maturation Have Stem Cell Properties. *Cancer Cell* 2008. Volume 4, Issue 1. 47-58.
13. Wangqiang Hu, Xiaoxia Wang, Rongrong Yang et al. Expression of CD56 is a risk factor for acute lymphocytic leukemia with central nervous system involvement in adults. *Hematology*. 2016 doi:10.1080/10245332.2016.1238183.
14. Fuhrmann S, Schabath R, Möricke A, et al. Expression of CD56 defines a distinct subgroup in childhood T-ALL with inferior outcome. Results of the ALL-BFM 2000 trial. *British Journal of Haematology* 2018. doi:10.1111/bjh.15503.
15. Aref S, Azmy E, EL-Bakry K, Ibrahim L, Mabed M. Prognostic impact of CD200 and CD56 expression in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Hematology* 2017. doi:10.1080/10245332.2017.1404276.
16. Yao H, Price T, Cantelli G, et al. Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system. *NATURE* 2018 doi:10.1038/s41586-018-0342-5.
17. Münch V, Trentin L, Herzog J, et al. Central nervous

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

- system involvement in acute lymphoblastic leukemia mediated by vascular endothelial growth factor. *Blood* 2017. Volume 130, number 5. doi: 10.1182/blood-2017-03-769315
18. März M, Meyer S, Erb U, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-Conquering the CNS across the Choroid Plexus. *Leukemia Research* 2018 doi: 10.1016/j.leukres.2018.07.001.
 19. Bommer M, Nagy A, Schöpflin C, Pauls S, Ringhoffer M, Schmid M. Cerebrospinal Fluid Pleocytosis. Pitfalls and Benefits of Combined Analysis Using Cytomorphology and Flow Cytometry. *Cancer Cytopathology* 2011. doi: 10.1002/cncy.20127
 20. Mitri Z, Siddiqui M, El Rassi F, et al. Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid flow cytometry for the diagnosis of leukemic meningitis in acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 2014. doi: 10.3109/10428194.2013.852667.
 21. McKinnon, K. M. Flow cytometry: An overview. *Current Protocols in Immunology* 2018, 120, 5.1.1- 5.1.11. doi: 10.1002/cpim.40.
 22. Duensing T, Watson S. Antibody Screening Using High-Throughput Flow Cytometry. *Cold Spring Harb Protoc* 2018. doi:doi:10.1101/pdb.top093773.
 23. Jaime Perez J.C, Borrego Lopez MF, Jimenez Castillo RA, et al. Comparison of conventional cytomorphology, flow cytometry immunophenotyping, and automated cell counting of CSF for detection of CNS involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hem* 2017; 00:1-6. doi: 10.1111/ijlh.12760
 24. Xiaoyuan G, Dong L, Huijun W, et al. Flow Cytometric Analysis of Cerebrospinal Fluid in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia during Follow-Up. *European Journal of Hematology*. 2017; 100:279-285. doi: 10.1111/ejh.13011.
 25. Dass J, Dayama A, Mishra PC, et al. Higher rate of central nervous system involvement by flow cytometry than morphology in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2017;39:546-551. doi:10.1111/ijlh.12694
 26. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002; 20(10):2464-71 doi:10.1200/JCO.2002.07.116.
 27. Kwong Y, Yeung D, Chan J. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol* 2009. 88:193-201. doi:10.1007/s00277-008-0645-y.
 28. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-71. doi:10.1182/blood.V99.3.863
 29. Gökbuğet N, Hartog C, Bassan R, et al. Liposomalcytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011; 96(2)
 30. Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T, et al. Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100(6).
 31. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547-61.
 32. Richards S, Pui C, Gayon P en representación de CALLCG. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials of Central Nervous System Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 60(2):185-195. doi:10.1002/pbc.24228.
 33. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(9):836-47.
 34. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(8):740-53.
 35. Zhang Li, Song Y, Liu D. CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: factors affecting toxicities and long-term efficacies. *J Hematol Oncol*. 2018. doi: 10.1186/s13045-018-0593-5
 36. Citterio G, Calimeri T, Ferreri A. Challenges and prospects in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Expert Review of neurotherapeutics* 2018. doi:10.1080/14737175.2018.1462700.
 37. Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011; 76(10):929-930.

FORMACIÓN DE POSGRADO

>>> EDUCACIÓN A DISTANCIA

Actualización en Hemostasia y Coagulación

Inscripción: permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

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

Web: www.fbc.unl.edu.ar

Líquidos de punción: Laboratorio Bioquímico-clínico

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

Tel: 54-342-4575216 int. 122

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

Web: www.fbc.unl.edu.ar

Monitoreo Terapéutico de drogas

Inscripción: Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

Lugar: Santa Fe, Argentina

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

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

Bioquímica Clínica de los Líquidos y Electrolitos

Inscripción Permanente

Organiza: UNL (Universidad Nacional del Litoral)

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

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

Especialización en Bioquímica Clínica en área de Microbiología

Modalidad: online

Organiza: Universidad Nacional de La Rioja

Email: posgrado.dacefyn@unlar.edu.ar

Temas de Perinatología

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

Laboratorio de Urgencias – Pautas de Gestión

Fecha: a definir

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

Bioquímica: Derechos del Paciente

Fecha: a definir

Modalidad: online

Organiza: Colegio Bioquímico de la Provincia de Córdoba

Email: cobico@cobico.com.ar

>>> PRESENCIALES NACIONALES

Actualización en Psicofarmacología

Fecha: A confirmar

Modalidad: Presencial

Organiza: FEFARA (Comisión de Actualización Farmacéutica)

Lugar: Hipólito Irigoyen 900, Capital Federal

Tel: 01143429473

Email: fefara@fefara.org.ar

Metodologías avanzadas de Microscopia Electrónica aplicadas a la biología celular: Microscopia de Correlación y Tomografía Electrónica

Fecha: 14 al 19 de Diciembre

Modalidad: Presencial

FORMACIÓN DE POSGRADO

Lugar: Centro de Microscopía Electrónica,
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la
Salud (INICSA-CONICET), Universidad Nacional
de Córdoba.

Tel: 01143429473

Email: jpetiti@cmefcm.uncor.edu

Oligodendrocyte Biology and Remyelination

Fecha: 4 y 5 de diciembre

Lugar: Buenos Aires

Modalidad: Presencial

Tel: 5411 49625506

Email: iquifib@qb.ffyb.uba.at

Jornada ADEPA 2019

Fecha: 6 de diciembre

Lugar: Cassa Lepage Art Hotel, CABA

Modalidad: Presencial

Email: adepa.org.ar

XXV Juegos deportivos farmacéuticos

Fecha: 2 al 4 de abril 2020

Lugar: Corrientes

Modalidad: Presencial

Organiza: COFARCO y COFA

XXVI Congreso Argentino de Hipertensión Arterial

Fecha: 16 y 17 de abril 2020

Lugar: Hotel Panamericano Buenos Aires

Modalidad: Presencial

Organiza: Sociedad Arg. De Hipertensión Arterial

Email: saha@saha.org.ar

2do Congreso Argentino de Trasplante Hematopoyético

Fecha: 14 y 15 de mayo 2020

Modalidad: Presencial

Email: gatmo@cycme.com.ar

Tel: 5411 51999036

Buenos Aires: Breast Cancer Symposium

Fecha: 18 y 21 de mayo 2020

Lugar: Buenos Aires

Modalidad: Presencial

Email: ba.bcs2020@gmail.com

18 Congreso Internacional de medicina interna del hospital de clínica

Fecha: 4 al 7 de agosto 2020

Lugar: Buenos Aires – Hotel Panamericano

Modalidad: Presencial

Email: admin@anajuan.com

Tel: 5411 49582504

19 th Intrnacional Congress of Endocrinology

Fecha: Octubre 2020

Modalidad: Presencial

Email: ice2020@mci-group.com

>>> INTERNACIONALES

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome

Fecha: 21 al 25 de mayo 2023

Lugar: Rome, Italia

24° Congreso Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio

Fecha: 24 al 28 de Mayo 2020

Lugar: Coex, Seul Corea

Organiza: IFCC Word Lab

Tel: +3902 66802323

ALAPAC 2020 – XXV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Patología

Fecha: octubre 2020

Lugar: Santiago de chile

Email: info@rwgroup.com.ar

BIOAGENDA // EMPRESAS

>>> AADEE S.A.

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

>>> Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

>>> Abbott Rapid Diagnostics

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

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

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

>>> Bernardo Lew e hijos SRL

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

Tel. (54 2965) 42-9790
Fax. (54 2965) 43-4277

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

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

>>> BIOARS S.A.

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

>>> Biocientífica S.A.

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

>>> Biodiagnostico S.A.

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

>>> Diagnos Med S.R.L.

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

>>> ETC Internacional S.A.

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

>>> Gematec S.R.L.

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

>>> Genetrics S.A. - NextLAB

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

>>> JS Medicina Electrónica SRL

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

>>> IACA LABORATORIOS

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

>>> Laboratorio de Medicina

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

>>> MANLAB

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

>>> Meganalizar

Cede Laboratorio:
Montecaseros 2478 (5500) Mendoza

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

>>> Montebio S.R.L.

Vera 575, Ciudad Autónoma 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

>>> Stambouliau Laboratorio

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

**>>> Análisis Software de Gestión
para Laboratorios Bioquímicos**

Tel: 3854333222
www.analisis.com.ar
contacto@analisis.com.ar

El 28 de noviembre se celebra 100 años de

Nuestra Profesión!

En el año 1919, el Dr. Juan Antonio Sánchez, presentó el 3 de noviembre de ese año su proyecto de Plan de Estudios para la creación de la carrera de Doctorado en Bioquímica y Farmacia. El 28 de noviembre de 1919 se aprueba y nace la Profesión de Bioquímico.

>>> Proveedores generales por especialidades bioquímicas

Autoinmunidad

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

Bacteriología

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

Biología Celular

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

Biología Molecular

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

Birología

B.G Analizadores S.A

Bromatología

Becton Dickinson Argentina S.R.L.

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

Clínica General

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

Cultivo Celular

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

Endocrinología

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

Genética

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

Gas en sangre y electrolitos

B.G Analizadores S.A

Hematología

AADEE S.A.
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Bernardo Lew e hijos S.R.L.
BIOARS S.A.

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

Histocompatibilidad

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

Inmunología

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

Marcadores Neoplásicos

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

Micología

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

Parasitología

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biocientífica S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 ETC Internacional S.A.
 Montebio S.R.L.
 TecnoLab s.a.

Pediatría y Neonatología

AADEE S.A.
 Abbott Rapid Diagnostics
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biocientífica S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 Diagnos Med S.R.L.
 ETC Internacional S.A.
 Laboratorios Bacon S.A.I.C.
 Montebio S.R.L.
 ONYVA SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Abbott Rapid Diagnostics
 Biocientífica S.A.
 Montebio S.R.L.
 TecnoLab s.a.

Virología

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Abbott Rapid Diagnostics
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biocientífica S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 ETC Internacional S.A.
 Montebio S.R.L.
 ONYVA SRL
 Roche Diagnostics Argentina
 Siemens Healthcare
 TecnoLab s.a.

>>> Equipamiento e Insumos para Laboratorios**Acreditación de Laboratorios**

Biodiagnostico S.A.

Agitadores

BIOARS S.A.
 ETC Internacional S.A.
 Instrumental Bioquímico S.A.

Aparatos de Medición

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Laboratorios Bacon
 Roche Diagnostics Argentina

Autoanalizadores

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Abbott Rapid Diagnostics
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biocientífica S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 B.G Analizadores S.A.
 JS Medicina Electrónica SRL
 Montebio S.R.L.
 Roche Diagnostics Argentina
 Siemens Healthcare

Balanzas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 ETC Internacional S.A.

Centrífugas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 ETC Internacional S.A.

Citómetros

Abbott Rapid Diagnostics
 Becton Dickinson Argentina S.R.L.

Cromatógrafos

TecnoLab s.a.

Coagulómetro

AADEE S.A.
 BIOARS S.A.
 Montebio S.R.L.

ONYVA SRL

ECLIA

Roche Diagnostics Argentina

Espectrofotómetros

BIOARS S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 Montebio S.R.L.
 TecnoLab s.a.

Gases en sangre y electrolitos

AADEE S.A.
 Becton Dickinson Argentina S.R.L.
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 B.G Analizadores S.A.
 Gematec S.R.L.
 JS Medicina Electrónica SRL
 Montebio S.R.L.
 Roche Diagnostics Argentina
 Siemens Healthcare

Insumos para Laboratorios

AADEE S.A.
 Becton Dickinson Argentina S.R.L.
 Bernardo Lew e hijos S.R.L.
 BIOARS S.A.
 Biodiagnostico S.A.
 Diagnos Med S.R.L.
 ETC Internacional S.A.
 Gematec S.R.L.
 Montebio S.R.L.

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
 (acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

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

Meganalizar

Laboratorio receptor de derivaciones en Biología Molecular

IACA LABORATORIOS
 Laboratorio de Medicina

(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunología

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Inmunoserología

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Meganalizar

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

Laboratorio receptor de derivaciones en Histocompatibilidad e Inmunogenética

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

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

Laboratorio receptor de derivaciones
en Medicina Genómica

MANLAB
(Acreditado en Biología Molecular en
Fundación Bioquímica Argentina)

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

Luminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Siemens Healthcare

Material Descartable

Becton Dickinson Argentina S.R.L

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Material de Vidrio

Montebio S.R.L.

Material para Electroforesis

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Tecnolab s.a.

MEIA

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Micropipetas

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Genómica - Microarrays

Biocientífica S.A.

ETC Internacional S.A.

Quimioluminiscencia

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

Biodiagnostico S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

Reactivos

AADEE S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biocientífica S.A.

Biodiagnostico S.A.

Diagnos Med S.R.L.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Roche Diagnostics Argentina

Siemens Healthcare

Tecnolab s.a.

RIA - IRMA

Diagnos Med S.R.L.

Montebio S.R.L.

Servicio Técnico

Abbott Rapid Diagnostics

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

Instrumental Bioquímico S.A.

Montebio S.R.L.

Tecnolab s.a.

Software

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

BIOARS S.A.

Diagnos Med S.R.L.

Genetrics S.A. - NextLAB

Termocicladores

Biodiagnostico S.A.

Roche Diagnostics Argentina

Test Rápidos

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Rapid Diagnostics

Bernardo Lew e hijos S.R.L.

B.G. Analizadores S.A

BIOARS S.A.

Biodiagnostico S.A.

ETC Internacional S.A.

Montebio S.R.L.

Siemens Healthcare

¡CHAU PAPEL!

Revista Bioanálisis se suma al cuidado del medio ambiente.

Sé parte de nuestra huella ecológica,
disfrutá la Revista desde cualquier plataforma digital.



Empezá a generar el cambio.

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalysis.com



MEDICINA DE PRECISIÓN
PROCESAMIENTO EN NUESTRO LABORATORIO



1.680
LABORATORIOS SOCIOS COMPLEMENTARIOS



24hs
CENTRO DE PROCESAMIENTO



19 ÁREAS
ESPECIALIZADAS



DIAGNÓSTICO
INMUNOGENÉTICO E HISTOCOMPATIBILIDAD
LABORATORIO HABILITADO POR INCUCAI



ASESORAMIENTO
CALL CENTER



25 RECORRIDAS
DIARIAS



ISO 9001:2015
ETAPA PREANALÍTICA / ANALÍTICA
POSTANALÍTICA



13.248.000
TEST ANUALES



24.000
PACIENTES DIARIOS



1.700
PRESTACIONES DISPONIBLES



PROFESIONALES
ALTAMENTE CAPACITADOS Y ESPECIALIZADOS



SEGUIMIENTO EN TIEMPO REAL

EL ESTADO DE SUS MUESTRAS EN CADA ETAPA



CONVENIOS INTERNACIONALES

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



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



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico