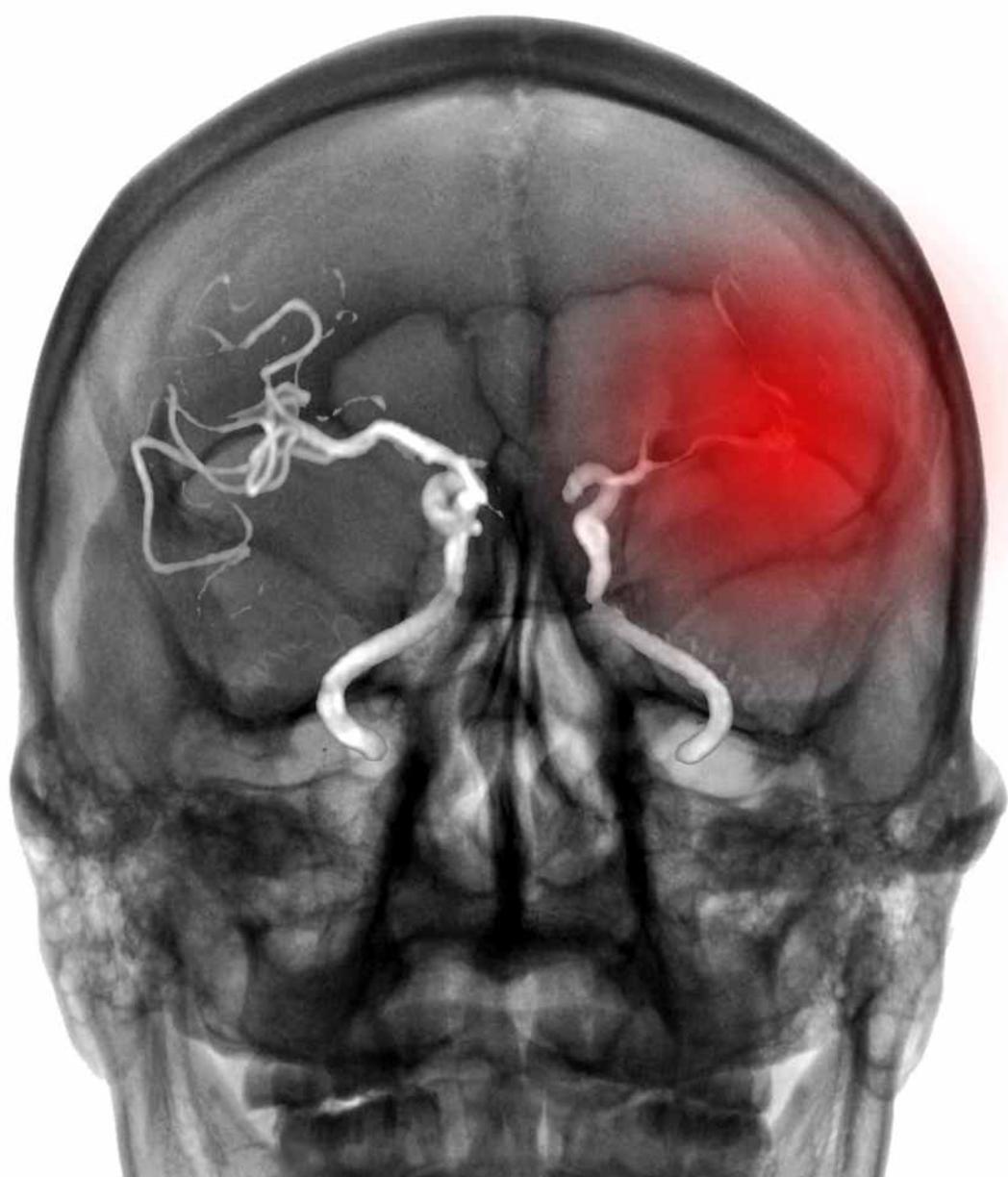


Relación Entre Uricemia y el Estado Funcional Neurológico en el Ictus Isquémico Agudo-Estudio Multicéntrico



Automatización del estudio de orina
completa: Comparación con
método manual

Trastornos de la coagulación en
pacientes cubanos con diagnóstico
clínico de Enfermedad de Wilson

Alteraciones inflamatorias clínicas
y moleculares en enfermedad
granulomatosa crónica



Roche *Digital Diagnostics*

Transformando información en resultados significativos

Lanzamos un nuevo portafolio de soluciones digitales personalizadas, diseñadas para transformar información en resultados significativos.

Esta amplia gama de soluciones innovadoras permitirá a los laboratorios y a los diferentes actores del sistema de salud impulsar el futuro de la prestación de atención médica.

 **cobas® infinity
lab solution**

 **cobas® infinity
POC solution**

 **VANTAGE
workflow solution**

 **Roche Inventory
Solution**

 **VIEWICS
LabOPS™**

 **VIEWICS
Dx Optimization™**

 **Roche Remote
CareGiver**



Cada solución digital que forma parte de Roche Digital Diagnostics podrá ayudar a los profesionales de la salud a transformar la información en resultados significativos. Esto les permite redefinir su rol, reforzar su valor y lograr su visión con confianza.

Uso profesional exclusivo

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

argentina.diagnostics@roche.com

roche.com.ar

LinkedIn  Roche Argentina




NextLAB[®] **10**
 ELEVA SU POTENCIAL

Celebrando 10 años de liderazgo

Soluciones de Software
para la gestión integral
del laboratorio.

LITE

PRO

ENT

Staff Revista Bioanálisis <<

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

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

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

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

>>> Editorial

Una cuidadosa selección de artículos contiene esta edición de Revista Bioanálisis. La pandemia nos sigue dando batalla es por eso que incluimos una importante revisión sobre la utilidad de las pruebas de laboratorio para detectar SARS-Cov-2. Un trabajo sobre las alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica es otro de los temas que les presentamos. Además, un estudio multicéntrico sobre la relación entre uricemia y el estado funcional neurológico en el ictus isquémico agudo. Coya sistemas, con 22 años de trayectoria nos trae soluciones de software para laboratorios de análisis clínicos. También un artículo de revisión que aborda la respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. Un artículo científico en el que se compara un método automatizado con un método manual en el estudio de orina completa. Roche nos acerca mas soluciones para la toma de decisiones en el laboratorio: Viewics LabOPS Core.

El trastorno de la coagulación en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson, es otro de los temas que incluimos. Y como cada mes, encontrarán toda la información sobre capacitación y todo lo necesario en equipamiento y determinaciones para el laboratorio.

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

Relación Entre Uricemia y el Estado Funcional Neurológico en el Ictus Isquémico Agudo-Estudio Multicéntrico

Pág. 8.



- >> Pág .50 COYA sistemas, 22 años de trayectoria
- >> Pág .54 Utilidad de las pruebas de laboratorio para detectar SARS-CoV-2
- >> Pág .62 La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo

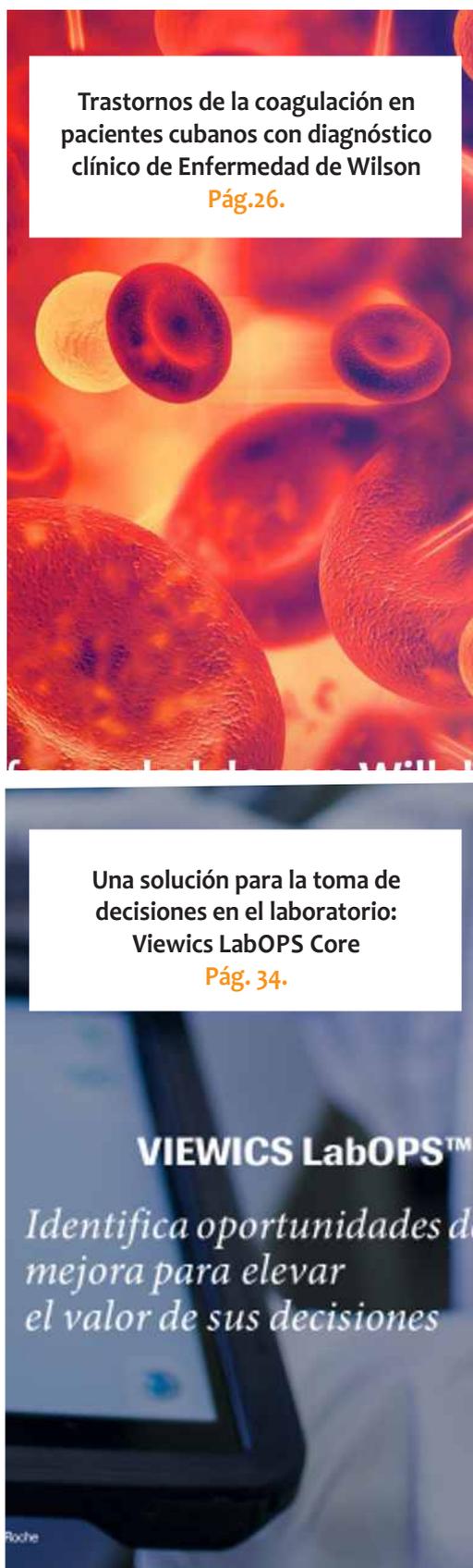
El método más Simple para Pág 73 <<
detectar el *Helicobacter pylori*

BioAgenda // Empresas. Pág 74 <<

Formación de Posgrado. Pág 76 <<



Automatización del estudio
de orina completa: Comparación
con método manual
Pág. 18.



Trastornos de la coagulación en
pacientes cubanos con diagnóstico
clínico de Enfermedad de Wilson
Pág.26.

Una solución para la toma de
decisiones en el laboratorio:
Viewics LabOPS Core
Pág. 34.

VIEWICS LabOPS™

*Identifica oportunidades de
mejora para elevar
el valor de sus decisiones*



Alteraciones inflamatorias clínicas y
moleculares en enfermedad
granulomatosa crónica
Pág. 36.

ATENCIÓN PERSONALIZADA

- **LOGÍSTICA PROPIA EN CABA Y CONURBANO BONAERENSE**
 - ↳ 21 MÓVILES ADAPTADOS CON HELADERAS ELÉCTRICAS
 - ↳ 25 RECORRIDAS DIARIAS MONITOREADAS POR GPS
- **DISTRIBUCIÓN DE TUBOS MANLAB A TODO EL PAÍS**
- **CALL CENTER DE 8 A 18HS**
- **CONSULTORÍA BIOQUÍMICA**

SERVICIO

- **ALCANCE A TODO EL PAÍS: 1.680 SOCIOS**
- **AMPLIO CATÁLOGO CON MÁS DE 1.800 PRESTACIONES**
- **PROCESAMIENTO LAS 24hs.**
- **LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD HABILITADO POR INCUCAI**
- **CONVENIOS INTERNACIONALES**



TECNOLOGÍA DE VANGUARDIA

- **PÁGINA WEB PARA LA CARGA Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS**
- **TRAZABILIDAD DE MUESTRAS EN TIEMPO REAL**
- **INOVACIÓN TECNOLÓGICA**
 - 9 ATELLICAS / 3 SAMPLE MANAGER - Siemens
 - COBAS 801 / COBAS 503 / ALINITY
 - COBAS 6800 / MAGNAPURE96 / COBAS Z480
 - NGS (MISEQ) ILLUMINA / SECUENCIADOR ABI3500
 - LUMINEX 3D / CAPYLLARIS 3

CALIDAD

- **CERTIFICACIÓN IRAM ISO 9001:2015 RI:9000-1609**
ETAPAS PRE ANALÍTICA / ANALÍTICA / POST ANALÍTICA
EN LABORATORIO GENERAL Y ESPECIALIDADES
- **DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS**
- **SISTEMA DOCUMENTAL DIGITAL - LOYAL**
- **PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA DE CALIDAD**



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

***SOMOS SOCIOS COMPLEMENTARIOS
PROTAGONISTAS ESENCIALES
PARA LA SALUD DEL PAÍS***





Relación Entre Uricemia y el Estado Funcional Neurológico en el Ictus Isquémico Agudo-Estudio Multicéntrico

>>> El accidente cerebrovascular es un episodio agudo denominado ictus, en la actualidad representa un problema a nivel mundial por la gran cantidad de muertes y discapacidad que representa. Existen diversos biomarcadores utilizados como factor pronóstico del estado funcional neurológico en esta enfermedad. Estudios recientes asocian diferentes niveles de ácido úrico tanto con mejor como con peor pronóstico funcional neurológico por ser considerado el antioxidante más importante del plasma humano.

>>> AUTORES

Relationship Between Uricemia And The Neurological Functional State In Acute Ischemic Stroke – Multicenter Study

Yuvitza Karely Salazar-Varela,¹ Niler Manuel Segura-Plasencia,² Victor Manuel Montalvan-Yparra-guirre³

>>> CORRESPONDENCIA:

Yuvitza Karely Salazar Varela Universidad Privada Antenor Orrego.

Dirección: La Encalada, calle Amancaes Mz f Lte 30 Dpto 101, La Libertad, Perú.

Teléfono: +51-972313078

E-mail: yuvitza_27@icloud.com//

ysalazarv1@upao.edu.pe

>>> RESUMEN

Introducción: Diversos biomarcadores son estudiados como factor pronóstico en el ictus isquémico, de ellos los resultados obtenidos con respecto al ácido úrico son controvertidos.

Objetivo: Determinar si existe relación entre uricemia y el estado funcional neurológico en el ictus isquémico agudo.

Material y métodos: Se realizó un estudio que incluyó a 151 pacientes diagnosticados con ictus isquémico agudo del servicio de neurología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta que cumplieron con los criterios de selección. Se analizó la relación entre la uricemia y el pronóstico funcional neurológico mediante la escala de Rankin

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

Módulo WEB, parte de la familia de NextLAB, que permite gestionar amigablemente a Pacientes, Doctores y Laboratorios derivantes



- Consulta de Resultados on line
- Ingresar órdenes en entorno Web
- Solicitar análisis a pie de cama



Detalle del módulo WEB.
Concentra la información del laboratorio en un solo sitio de internet.

p-WEB Brinda la posibilidad para que el paciente, desde cualquier lugar, acceda a sus resultados/ descargar/ imprimir, ingresando un usuario y clave de acceso.

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.

d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A
Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"
C1429EIB Núñez Buenos Aires
T. (+5411)52 63 02 75 Rot
F. (+5411)52 63 02 75 Ext 100
info@nextlab.com.ar

Modificada (mRS) utilizando el estadístico Eta.

Resultados: El 55.6% de los pacientes tuvo un mal pronóstico funcional (mRS>2) reportándose niveles de ácido úrico con una media de 4.13 mg/dl. Se obtuvo un coeficiente Eta de 0.940.

Conclusión: Existe una relación directa entre los niveles de ácido úrico y el estado funcional neurológico en pacientes con ictus isquémico agudo, asociándose valores más extremos con el peor pronóstico funcional.

Palabras clave: Ácido úrico, pronóstico funcional, accidente cerebrovascular.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N°3, 2020

>>> INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular que suele presentarse como un episodio agudo denominado ictus, es un problema a nivel mundial por la gran cantidad de muertes y discapacidad que representa. Diversos biomarcadores vienen siendo estudiados como factor pronóstico del estado funcional neurológico en esta enfermedad. De ellos, los estudios realizados con el ácido úrico muestran resultados contradictorios, asociando diferentes niveles de ácido úrico tanto con mejor como con peor pronóstico funcional neurológico.¹

1- Estudiante de Medicina Humana XII ciclo en la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

2- Docente de la Facultad de Medicina Humana en la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

3- Docente de la Facultad de Medicina Humana en la Universidad Privada Antenor Orrego y médico neurólogo del Hospital Victor Lazarte Echegaray, Trujillo-Perú.

El estrés oxidativo y el proceso inflamatorio propio del mecanismo fisiopatológico del ictus isquémico generaría que las especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres, amenacen la viabilidad del tejido en las proximidades del núcleo isquémico.^{4,5} El ácido úrico, considerado como el antioxidante más importante del plasma humano elimina radicales libres de oxígeno (en

más de dos tercios), que los metales de transición y actúa como sustancia oxidable capaz de aceptar electrones, en esta perspectiva podría actuar como eliminador de radicales libres reduciendo el estrés oxidativo y protegiendo células en la penumbra isquémica.⁶⁻⁸ Sin embargo, diversas investigaciones sugieren que ante la presencia de un metal de transición es capaz de incrementar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL oxidada) y de manera paradójica, durante su función como captador del peroxinitro también produce radicales de urato.⁹⁻¹¹

Un meta-análisis muestra que existe una buena relación entre los niveles altos de ácido úrico y un mejor resultado después del ictus isquémico agudo¹² mientras que otro estudio, sin embargo resalta que a mayores niveles de uricemia registrados existe un mayor riesgo de sufrir discapacidad durante la fase aguda del ictus isquémico.¹³ Por otro lado, se ha reportado también que valores muy bajos o muy altos de ácido úrico se asocian con un peor pronóstico relevando su doble papel oxidante y como factor protector dado su característica antioxidante.¹⁴ Mientras que otros autores no encuentran asociación alguna entre ambas variables.¹⁵

Se ha descrito que los niveles de ácido úrico en plasma sanguíneo se relacionan con diferentes factores de riesgo del ictus isquémico, sin embargo, se ha descrito también que participa en el control de los radicales libres y, por tanto, podría jugar un papel neuroprotector ante determinadas enfermedades vasculares, especialmente en el ictus haciendo de este una molécula de gran interés ya que esto nos permitirá evaluar estrategias de tratamiento basado en las concentraciones de ácido úrico.

Por todo ello, se ha creído importante analizar si existe relación entre los niveles plasmáticos de ácido úrico y el estado funcional neurológico al alta en los pacientes con ictus isquémico agudo, además de analizar la relación con otras variables que podrían tener efecto sobre el resultado final.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo observacional, analítico y transversal, fue aprobado por el comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se recogieron datos clínicos de un total de 151 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo atendidos en el servicio de neurología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta que ingresaron de forma consecutiva durante el periodo abril 2019–octubre 2019. Se excluyeron pacientes con eventos vasculares secuenciales previos, ictus hemorrágico, estado de hipercoagulabilidad primario o secundario, gota y nefropatía.

Para el cálculo del ácido úrico sérico los laboratorios de los hospitales donde se recolectó la muestra usaron Uricostat enzimático AA líquida. Las muestras fueron tomadas del plasma, dentro de las primeras 24 horas de hospitalización post ictus isquémico agudo y el pronóstico se midió mediante la escala de Rankin modificada (mRS) al

momento del alta hospitalaria, la cual se dicotomizó para indicar la independencia funcional, ya que desde el punto de vista y siguiendo modelos de estudios previos se dividió el pronóstico funcional como favorable si la puntuación en mRS era ≤ 2 o desfavorable si mRS es > 2 .¹⁶

Análisis de datos

Para las variables cualitativas se usó la prueba Chi Cuadrado de Pearson y para las variables cuantitativas la prueba T Student; en ambos casos se usó un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$). Para determinar la relación entre las variables se usó el estadístico Eta. Los datos se analizaron utilizando el Paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 25.

>>> RESULTADOS

Del total de pacientes, 55,6% registró un mal estado funcional neurológico al alta hospi-

Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clinico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS
www.iaca.com.ar

talara, mientras que el 44,4% restante registro un buen estado funcional neurológico. En el grupo de mal pronóstico, se observó que el 82.1% de pacientes tienen más de 60 años, a diferencia del grupo de buen pronóstico quien sólo el 64.2% de pacientes registró más de 60 años; esta diferencia resultó ser significativa.

La localización del ictus basado en criterios clínicos según la propuesta por el OCSF mostró que, en el grupo de pacientes con mal pronóstico, la extensión y localización más frecuentemente hallada fue de tipo POCI (infarto de la circulación posterior) y PACI (infarto parcial de la circulación anterior) con un 31% y 29.8% respectivamente mientras que en el grupo con buen pronóstico la localización y extensión más frecuente fue de tipo LACI (infarto lacunar) que representó el 52.2% de este grupo.

La edad, la localización del ictus y el valor máximo de presión arterial media durante la estancia hospitalaria, muestran ser significativos (Tabla 1).

Los niveles de ácido úrico durante la fase aguda del ictus registraron un valor mínimo de 1.06 mg/dl, un máximo de 9.14 mg/dl y una media de 4.13 mg/dl en el grupo de pacientes con mal pronóstico, valores más extremos en comparación con el grupo con buen pronóstico. Para estudiar la relación entre la uricemia el estado funcional neurológico obtenido mediante el puntaje de la escala de Rankin Modificada, se usó la prueba estadística Eta, dando una estimación de 0.940 cuyo valor al ser cercano a 1 demuestra una relación directa. (Tabla 2).

>> Tabla 1. Relación entre variables intervinientes y el estado funcional neurológico en pacientes con ictus isquémico.

Tipo de método	Anticuerpo empleado	Dispositivo de extracción	Volumen del extracto	Plataforma de trabajo	Rango de medida	Duración
BÜHLMANN ELISA (PaLex)	Ac. monoclonal de captura y detección	BÜHLMANN Callex Cap (PaLex)	50-150 µl	Triturus (Grifols)	10-1800 µg/g	2 horas
Quantum Blue (PaLex)	Inmuno-cromatografía	ScheBo Quick-Prep (PaLex)	60-80 µl	Quantum Blue Reader (PaLex)	100-1800 µg/g y 30-100 µg/g	12-15 minutos
IDK ELISA (Inmunodiagnostik)	Ac. monoclonal de captura y detección	IDK Extract 2,5x (Inmunodiagnostik)	50-150 µl	Triturus (Grifols)	30-1800 µg/g	2 horas
BÜHLMANN fCAL turbo (PaLex)	Inmunopartículas policlonales de detección	BÜHLMANN Callex Cap (PaLex)	10 µl	Cobas 6000 c501 (Roche)	20 a 8.000 µg/g	10 minutos

LIAISON CPF (Diasorin)	CLIA	Ac. monoclonal para Subunidad S100A9	CPF Stool Extraction Device (Diasorin, LIAISON)	5 µl	LIAISON and LIAISON XL	5 a 800 µg/g (8000 µg/g)	35 minutos
------------------------	------	--------------------------------------	---	------	------------------------	--------------------------	------------

ELISA: enzimoimmunoanálisis; Ac: anticuerpo; CLIA: inmunoensayo quimioluminiscente; CPF: calprotectina fecal.

>>> Tabla 2. Niveles de uricemia y su relación con el estado funcional neurológico en pacientes con ictus isquémico agudo durante el periodo abril 2019- octubre 2019.

Método de comparación con BÜHLMANN ELISA	Ordenada en el origen (IC 95 %)	Passing-Bablok (n = 149) Pendiente (IC 95 %)	Coefficiente de correlación de concordancia Lin (n = 149) Coeficiente Lin (IC 95 %)	Rango µg/g	Mediana µg/g
BÜHLMANN ELISA				11-7662	485
Quantum Blue (cromatografía)	-6,5316 (-14,2945 a 6,4897)	0,9790 (0,9040 a 1,0136)	0,9870 (0,9822 a 0,9905)	30-7566	480
IDK ELISA	13,9033 (-8,1436 a 36,234)	1,2547 (1,1293 a 1,7174)	0,7988 (0,6419 a 0,8915)	9,3-1800	133
BÜHLMANN fCAL turbo (turbidimetría)	-49,3734 (-58,722 a -41,301)	1,0563 (0,9825 a 1,1242)	0,5696 (0,4632 a 0,6599)	11-1438	91,6
LIAISON CPF (quimioluminiscencia)	-11,0232 (-16,645 a -0,2022)	0,4512 (0,3370 a 0,5462)	0,9740 (0,9637 a 0,9814)	5-1800	590

n: número de muestras; IC: intervalo de confianza; rango: rango de las muestras estudiadas por este método.

>>> DISCUSIÓN

Uno de los problemas de la salud pública hoy en día está representado por el accidente cerebrovascular debido a su alta mortalidad, por tanto, resulta importante conocer los mecanismos y moléculas implicadas en el daño cerebral. Debido a que al ácido úrico es el principal antioxidante de la sangre y que el estrés oxidativo junto a los radicales libres representan uno de los mecanismos más importantes de esta patología resulta interesante estudiar la relación que existe entre ambos.^{17,18}

Algunas características estudiadas en este trabajo merecen mención por su relevancia significativa en el desenlace final de esta patología, con respecto a la edad se halló una relación significativa entre los diferentes grupos de edad y su estado final neurológico coincidiendo de manera amplia con diversos estudios.¹⁹⁻²¹

El sexo no resultó tener diferencias significativas estudios realizados Wu et al, Saadat et al y Chonke y colaboradores tampoco encontraron significancia entre los grupos favorables y los de malos resultados funcionales en ambos sexos,^{18,19,22} sin embargo Chen, L-H et al y Wang, Y-F reportan



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



PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

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

2206-6000

WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

que existe una asociación específica por sexo, concluyendo que valores elevados de uricemia se asocian positivamente con un mejor pronóstico en hombres, pero no en mujeres.^{18,23}

La localización del ictus basado en criterios clínicos según la propuesta por el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) muestra ser altamente significativa en relación al pronóstico funcional, a pesar de ello la mayoría de trabajos utilizan la clasificación de la Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST) para estudiar y reportar la asociación que existe entre los subtipos etiológicos y los resultados funcionales desfavorables; destacando de entre ellos la enfermedad por cardioembolismo y aterosclerosis de grandes vasos.^{19,23-25}

Los resultados de este estudio muestran una relación estadísticamente significativa entre los valores máximos de presión arterial media registrada durante la estancia hospitalaria y el pronóstico al alta, lo que se asemeja a múltiples trabajos donde se reporta que la presión arterial sistólica mayor a 160 mmHg y la presión arterial diastólica mayor a 140 mmHg es significativa en su asociación con el mal pronóstico neurológico en pacientes con ictus isquémico agudo^{19,24,26} sin dejar de mencionar que diferentes estudios ya han reportado la asociación entre la variabilidad de valores altos de presión y los niveles de ácido úrico.^{27,28}

Finalmente se observó que existe una relación directa entre la uricemia y el estado funcional neurológico al alta hospitalaria, además valores más extremos de uricemia se registraron en el grupo de pacientes con mal pronóstico. Este hallazgo concuerda con diferentes estudios, Wu et al. concluyeron que niveles bajos de ácido úrico predicen fuertemente y de manera independiente resultados funcionales pobres a corto plazo y Gu et al reporta que niveles bajos de ácido úrico al ingreso hospitalario, fueron registrados en pacientes con depresión posterior al ictus isquémico, catalogada como pobre pronóstico funcional.^{19,20} Por otro lado, diferentes revisiones reportan que niveles altos con rangos de hiperuricemia incrementan modestamente la incidencia y la mortali-

dad del ictus isquémico en su fase aguda.^{29,30,31}

Si bien niveles bajos de ácido úrico brindan una mayor desprotección en la zona isquémica debido al exceso de actividad de radicales libre, valores elevados podrían actuar como una fuente promotora de oxidación de partículas LDL e incrementar la adhesión plaquetaria.^{32,9} Fernández et al y Seet et al reportan que la relación hallada entre el ácido úrico y el pronóstico funcional neurológico se muestra como una relación en “J” o en “U” representado por concentraciones muy bajas y muy elevadas del ácido úrico y el mal pronóstico funcional al alta;^{25,33} sin embargo el presente estudio no revela una asociación no lineal entre dichas variables ya que la puntuación de la escala usada para valorar el estado funcional neurológico no permite realizar un gráfico de dispersión que nos permita evaluar dicha asociación no lineal.

También se ha explorado la función neuro protectora del ácido úrico; Wang et al mediante sus resultados muestra que los altos niveles de ácido úrico en suero son un factor protector significativo en los hombres en pacientes con accidente cerebrovascular coincidiendo con los resultados de Wu H. y colaboradores.^{23,34} Amaro e investigadores, realizaron una terapia con ácido úrico para la vasculoprotección en el accidente cerebrovascular isquémico agudo, y sus resultados destacaron la seguridad y el valor clínico potencial de la terapia con el ácido úrico debido a que este reforzaría el papel de las células endoteliales después de la isquemia, generando una mayor supervivencia³⁵ además una revisión literaria muestra que diferentes datos de ensayos clínicos respaldan al ácido úrico como un agente neuroprotector por su efecto antioxidante, influenciado por el éxito de la recanalización y el volumen del infarto.³⁶

En cuanto a las limitaciones, una deficiencia que el presente estudio tiene es que se realizó una sola medición de ácido úrico al ingreso hospitalario, que permitió la evaluación del pronóstico funcional neurológico al alta hospitalaria, el cual fue nuestro periodo de seguimiento. Las mediciones seriadas podrían proporcionar mayor información con respecto al comportamiento de este

antioxidante, además de un mayor tiempo de seguimiento para establecer la relación a más días o semanas después del evento cerebrovascular.

En nuestro estudio la medición de la mRS se realizó al alta hospitalaria, ya que se ha reportado que las concentraciones de ácido úrico varían a lo largo de los primeros días tras un evento isquémico.^{35,37} Por tanto, nuestros resultados muestran una asociación significativa de los valores séricos de ácido úrico y el pronóstico funcional neurológico durante los primeros días tras el ictus isquémico.

>>> CONCLUSIONES

Los hallazgos obtenidos, nos permiten concluir que existe una relación directa entre uricemia y estado funcional neurológico en el ictus isquémico agudo, de hecho, se pudo observar que existe una asociación entre los valores extremos de los niveles de uricemia con el grupo de pacien-

tes con mal pronóstico, a diferencia del grupo con buen pronóstico quienes reportaron niveles dentro de los rangos normales. Se identificó que la edad, la localización del ictus y el valor máximo de presión arterial media se relacionan significativamente con el estado funcional neurológico de los pacientes a su alta hospitalaria.

>>> REFERENCIAS

- Davalos Long F, Málaga Germán. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. Rev. Perú. med. exp. salud pública. 2014; 31(2): 400-401.
- Whiteley W, Chong W, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: A systematic review. Stroke. 2009;40(1):380-389.
- Chiquete E, Ruiz J, Murillo L, Arauz A, Orozco D, Ochoa A, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. Cerebro-vasc. 2013;35:168-174.
- Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. J Transl Med. 2009;(7):97.
- Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radic Biol Med 2005;39:841-52.
- Ruiz G, Souki A, Martínez S, Cano C, Vargas M, García M, Uric acid: antioxidant and cardiovascular risk factor. Two sides of the same coin. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr Felix

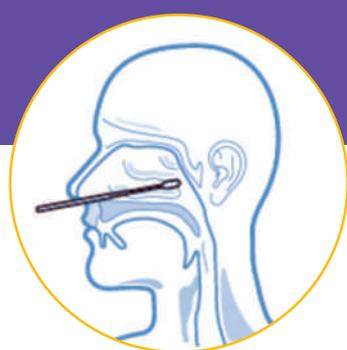


iCHROMA™ II

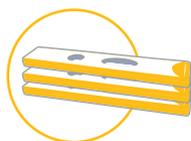


Resultados del antígeno viral de SARS-CoV-2 en solo 12 minutos

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



Muestra:
hisopado nasofaríngeo



Kits de
25 determinaciones.



Lectura automatizada
de la reacción.



Rendimiento:
30 test/hora.

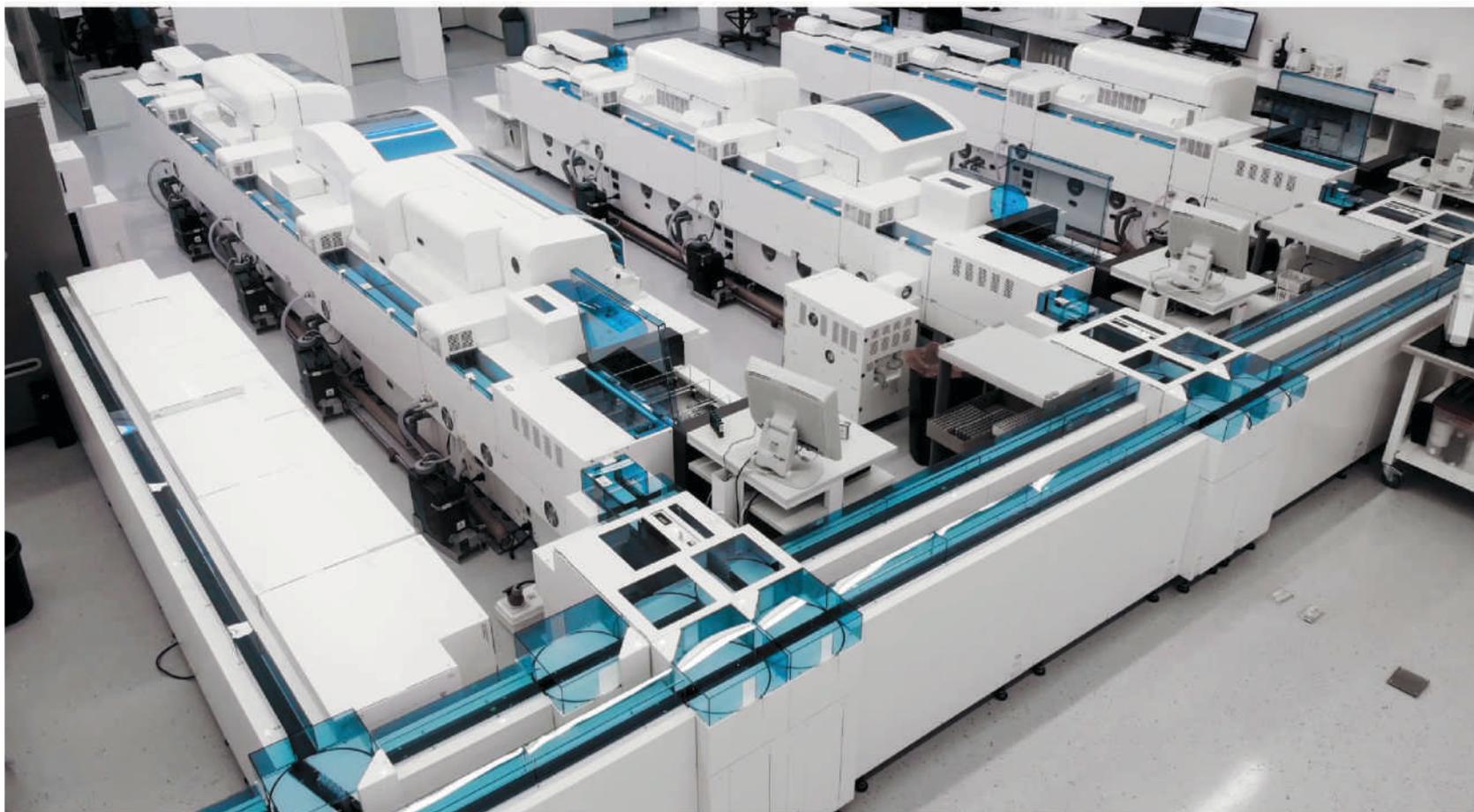
GEMATEC
equipamiento para medicina

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



- Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. 2012.
- Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Inter J Pharma Sci Res.* 2010;1: 185-192
- Christine G, Witcha I, Mee K, Karumanchi S, Angerhofer A, Johnson J, Henderson G. Reactions of peroxyxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2009 Feb; 28(2): 118-149
- Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultra-filtrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003; 44, 3: 512-521.
- Sautin Y, Johnson R. Uric Acid: The oxidant-anti-oxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 2, 6: 608-619.
- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; Jun; 120(6):1791-1799.
- Wang Z, Lin Y, Liu Y, Chen Y, Wang B, Li C, et al. Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurbiol.* 2015.
- López J, Rojas J, Verdecia R. Los niveles de ácido úrico y su relación con la discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular: una pre-ocupación de todos. *MediSur [Internet].* 2010 Feb; 8(1): 3-7.
- Cabrera F, Saavedra P, González A, Fabre O, Sosa-Henriquez M. Uricemia como factor pronóstico del ictus isquémico agudo. *Sociedad española de neurología.* España. 2018.
- Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, de Keyser J, et al. Lack of association between serum uric levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2012 Aug 15; 319(1-2): 51-55.
- Chamorro A, Amaro S, Castellanos S, Segura T, Arenillas J. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomized, double-blind phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology.* Vol 13. N5. 2014
- Moretti A, Ferrari F, Villa RF. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol Ther.* febrero de 2015; 146: 23-34.
- Chen L-H, Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep [Internet].* 30 de noviembre de 2016.
- Wu S, Pan Y, Zhang N, Jun WY, Wang C. Lower serum uric acid level strongly predict short-term poor functional outcome in acute stroke with normoglycaemia: a cohort study in China. *BMC Neurol [Internet].* 1 de febrero de 2017.
- Gu Y, Han B, Wang L, Chang Y, Zhu L, Ren W, et al. Low Serum Levels of Uric Acid are Associated With Development of Poststroke Depression. *Medicine (Baltimore).* 13 de noviembre de 2015
- Chen L-H, Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep.* 2016.
- Saadat P, Ahmadi Ahangar A, Babaei M, Kalantar M, Bayani MA, Barzegar H, et al. Relationship of Serum Uric Acid Level with Demographic Features, Risk Factors, Severity, Prognosis, Serum Levels of Vitamin D, Calcium, and Magnesium in Stroke. *Stroke Res Treat.* 2 de julio de 2018.
- Wang Y-F, Li J-X, Sun X-S, Lai R, Sheng W-L. High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res.* mayo de 2018; 46(5): 1826-38.
- Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine.* 13 de abril de 2018
- Fernández-Gajardo R, Matamala JM, Gutiérrez R, Lozano P, Cortés-Fuentes IA, Sotomayor CG, et al. Relationship between infarct size and serum uric acid levels during the acute phase of stroke. *Mongin AA, editor. PLOS ONE.* 11 de julio de 2019; 14(7): e021940.
- Mapoure YN, Ayeah CM, Doualla MS, Ba H, Nga-hane HBM, Mbahe S, et al. Serum Uric Acid Is Associated with Poor Outcome in Black Africans in the Acute Phase of Stroke. *Stroke Res Treat.* 2017; 2017: 1-9.
- Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, Fujibayashi K, Naito T, Uehara Y, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* enero de 2016; 18(1): 53-9.
- Çağlı K, Turak O, Canpolat U, Özcan F, Tok D, Mendi MA, et al. Association of Serum Uric Acid Level With Blood Pressure Variability in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* diciembre de 2015; 17(12): 929-35.
- Sarfo FS, Akassi J, Antwi NKB, Obese V, Adamu S, Akpalu A, et al. Highly Prevalent Hyperuricaemia is Associated with Adverse Clinical Outcomes Among Ghanaian Stroke Patients: An Observational Prospective Study. *Ghana Med J.* septiembre de 2015; 49(3): 165-72.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 15 de julio de 2009; 61(7): 885-92.
- Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* febrero de 2014; 232(2): 265-70.
- Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* 2008; 4: 278
- Seet RCS, Kasiman K, Gruber J, Tang S-Y, Wong M-C, Chang H-M, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2010; 209(1): 215-9.
- Wu H, Jia Q, Liu G, Liu L, Pu Y, Zhao X, et al. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* marzo de 2014; 23(3): 469-75.
- Amaro S, Jiménez-Altayó F, Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke. *Brain Circ.* 2019; 5(2): 55.
- Li R, Huang C, Chen J, Guo Y, Tan S. The role of uric acid as a potential neuroprotectant in acute ischemic stroke: a review of literature. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* julio de 2015; 36(7): 1097-103.
- Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surge-loose, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clinic Chem Lab Med.* 2010; 48: 383-90.

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 acreditación en: www.oaa.org.ar

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



GEMATEC
equipamiento para medicina

GCA
GESTIÓN DE
CALIDAD ANALÍTICA

IDAC
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE
LABORATORIOS DE DIAGNÓSTICO

Automatización del estudio de orina completa: Comparación con método manual

>>> El examen de orina se encuentra entre las más antiguas pruebas de la medicina ya que las propiedades físicas y químicas permiten obtener información importante sobre el estado de salud de las personas. Es una prueba valiosa de la integridad anatómica y funcional de los riñones. Es simple, segura y fácilmente disponible para el médico clínico. En el siguiente trabajo de investigación se compara la automatización del estudio de orina completa con el método manual.

>>> AUTORES

-
Carla Lama, Marcela Benedetti, Lorena Daniel,
Alejandra Kossman

>>> INTRODUCCIÓN:

El examen de orina se encuentra entre las más antiguas pruebas de la medicina ya que las propiedades físicas y químicas permiten obtener información importante sobre el estado de salud de las personas. Es una prueba valiosa de la integridad anatómica y funcional de los riñones. Es simple, segura y fácilmente disponible para el médico clínico.

Actualmente es considerada una técnica de pesquisa apropiada para el hallazgo de trastornos renales, de vías urinarias y de algunas altera-

ciones metabólicas. Se utiliza para la detección, el diagnóstico y el seguimiento de dichos trastornos.

El estudio de orina completa es ampliamente solicitado, es un examen rutinario en todo Laboratorio Clínico que implica tiempo y considerable labor para su realización. Desafortunadamente, la técnica manual no estandarizada hoy todavía utilizada rutinariamente por muchos laboratorios está ligada a una elevada tasa de error, ya sea por la manipulación y lectura de la tira reactiva y/o el recuento e identificación de células a través de la microscopía.

Además, el análisis microscópico es extremadamente lento, es el paso que consume mayor tiempo y la etapa más dependiente de cualquier error humano. La técnica manual no estandarizada muestra una precisión pobre debido a las varia-

ciones en las técnicas de obtención del sedimento como son: la cantidad (de sedimento examinado), el proceso de centrifugado, el método, equipo empleado para su visualización y, por supuesto, a la interpretación de los resultados por parte de los diferentes observadores.

Por eso, entidades como el Clinical and Laboratory Standards Institute (C.L.S.I.) recomiendan desde el año 2000 utilizar un sistema estandarizado o bien automatizado para el examen microscópico.

Es así que la automatización del estudio de orina ha logrado optimizar el tiempo, mejorar el rendimiento laboral, disminuir la subjetividad de los resultados y mejorar la precisión de la técnica en comparación a las técnicas manuales.

>>> OBJETIVO:

Con ánimos de mejorar los tiempos y la

calidad analítica de prestación, el objetivo es incorporar al laboratorio IDAC el autoanalizador URISED 3 PRO para migrar de una técnica manual a una técnica automatizada.

De esta manera, dejaremos atrás una técnica convencional de análisis de orina que, como toda técnica manual, se ve afectada por la subjetividad del operador.

Por este motivo, realizamos un estudio de precisión del autoanalizador URISED 3 PRO y comparamos los métodos entre la técnica automatizada del equipo URISED 3 PRO (77 Elektronika Kft) constituido por dos módulos: LabUMat 2 (química) e URISED 3 PRO (microscopía) versus el recuento manual en cámara de Neubauer.



Sistema de evaluación automatizado para todas las tiras EUROLINE para detección de autoanticuerpos

¡NUEVO!

EUROLINESCAN SOFTWARE

DATOS TÉCNICOS

- ✓ Sistema de evaluación automatizado de tiras EUROLINE para autoinmunes
- ✓ Archivo electrónico de todas las imágenes y datos.
- ✓ Comunicación de datos segura y conveniente a través de la conexión a un LIS.
- ✓ Opciones de configuración individuales para ventanas de selección y diseños de impresión.
- ✓ Seguridad de los datos gracias a la gestión personalizada de usuarios.

EUROLIneScan permite la evaluación estandarizada de las tiras reactivas EUROLINE

¿Querés saber más?

CLICK

ACÁ

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

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

EUROIMMUN

Biocientífica
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Las muestras se emplearon para el recuento de hematíes y leucocitos en orina completa sin la utilización de conservantes. Las mismas fueron recolectadas en diferentes horas del día y sin centrifugación. Fueron homogeneizadas y se separaron dos alícuotas de la muestra: 1 ml para microscopía manual en cámara de Neubauer y 4 ml para la medición automatizada en URISED 3 PRO.



Para el recuento en cámara de Neubauer fue utilizado el protocolo de estudio clínico URISED 3 PRO, URISED MINI. Provisto por GEMATEC y se tomó como criterio de exclusión que las mismas cumplan con al menos 2 horas de retención y que hayan sido procesadas antes de cumplidas las 2 horas de recolección.

Para el análisis de precisión, se utilizó la guía EP15A3 de la C.L.S.I. La cuál fue diseñada como un protocolo para verificar las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante para precisión en condiciones de repetibilidad y en condiciones de precisión intermedia.

En el cual se midieron durante cinco días 5 muestras consecutivas obteniendo así 25 resultados para leucocitos y hematíes con un nivel de control comercial [BR435] LIQUICHECK URINALYSIS CONTROL 12X12ml BIO-RAD lote 67291.

Para el análisis de los datos se utilizó el software GMONITOR para precisión simple de Gmigliarino.

Para la comparación de métodos de re-

cuento de glóbulos blancos se analizaron 91 muestras obtenidas de pacientes ambulatorios de nuestra institución y se procesaron en simultáneo por ambos métodos.

Para la comparación de métodos de recuento de glóbulos rojos se analizaron 86 muestras obtenidas de pacientes ambulatorios de nuestra institución y se procesaron en simultáneo por ambos métodos.

Para dichas comparaciones se siguieron los lineamientos la guía EP09-A3 de la C.L.S.I para medir y evaluar las diferencias entre ambos métodos.

Para el análisis de los datos se utilizó el software GMONITOR para comparación de métodos de Gmigliarino

>>> RESULTADOS:

Precisión WBC

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD	
S_R	3.2071
$\%CV_R$	12.5
σ_R (fabricante)	14.0
UML_{σ_R} (fabricante)	17.5
☑ Especificación del fabricante verificada	
VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA	
S_{WL}	3.2692
CV_{WL}	12.8
σ_{WL} (fabricante)	16.0
$UML_{\sigma_{WL}}$ (fabricante)	20.3
☑ Especificación del fabricante verificada	

Precisión RBC

VERIFICACIÓN DE REPETIBILIDAD	
S_R	22.0194
$\%CV_R$	10.4
σ_R (fabricante)	14.0
UML_{σ_R} (fabricante)	17.5
☑ Especificación del fabricante verificada	

ELITE InGenius

PCR Real Time

Totalmente Automatizado

COVID-19
CORONAVIRUS
-DISPONIBLE-

♥ Patógenos de trasplante

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

🏠 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

👃 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
- COVID-19

💧 Onco-Hematológicas

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

👤 Enfermedades de transmisión sexual

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

🌀 Gastro-Intestinal Infection

- Norovirus
 - Genotypes I & II
- Viral Panel
 - Rotavirus
 - Adenovirus
 - Astrovirus
- Bacterial panel
 - Campylobacter spp.
 - Salmonella spp.
 - Y. enterocolitica
- Parasitic panel
 - G. lamblia
 - C. parvum
 - E. histolytica

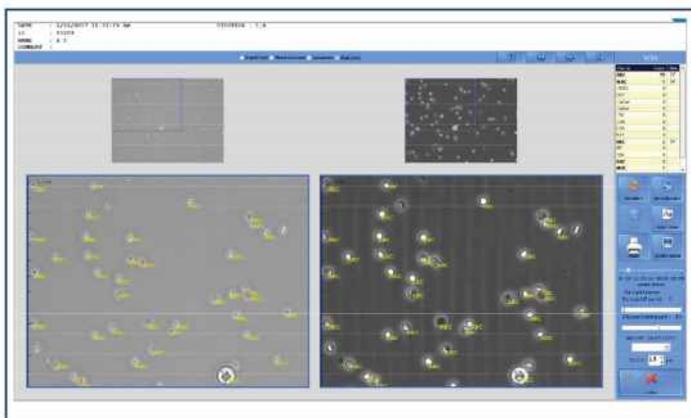

BIODIAGNOSTICO

+54 11 4300 9090 | info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

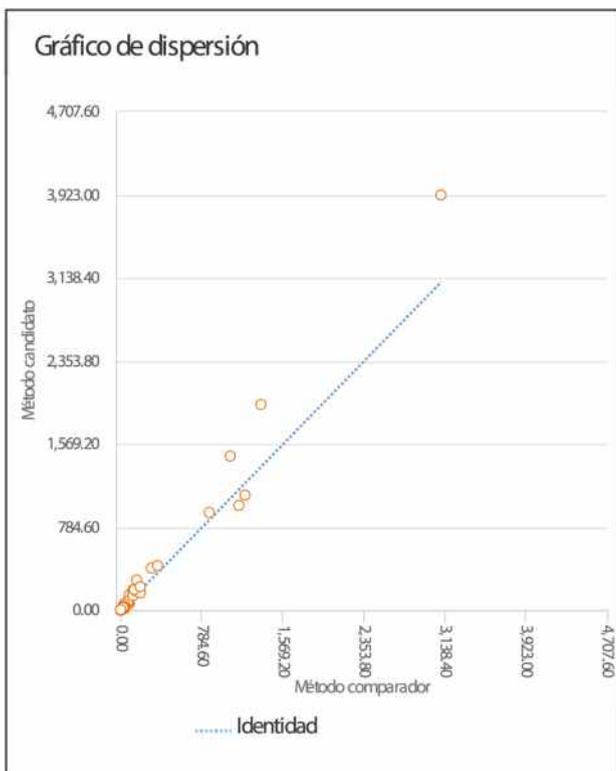
VERIFICACIÓN DE PRECISIÓN INTERMEDIA

S_{WL}	33.8473	Especificación del fabricante verificada
CV_{WL}	16.0	
σ_{WL} (fabricante)	22.0	
$UM_{\sigma_{WL}}$ (fabricante)	30.6	

Pantalla software equipo Urised 3 PRO



Comparación de métodos WBC:



Un gráfico de dispersión presenta los resultados de una comparación de métodos. Los resultados obtenidos para el procedimiento de medida candidato se representa en el eje Y, y los resultados obtenidos para el procedimiento de medida escogido como comparador se grafica en

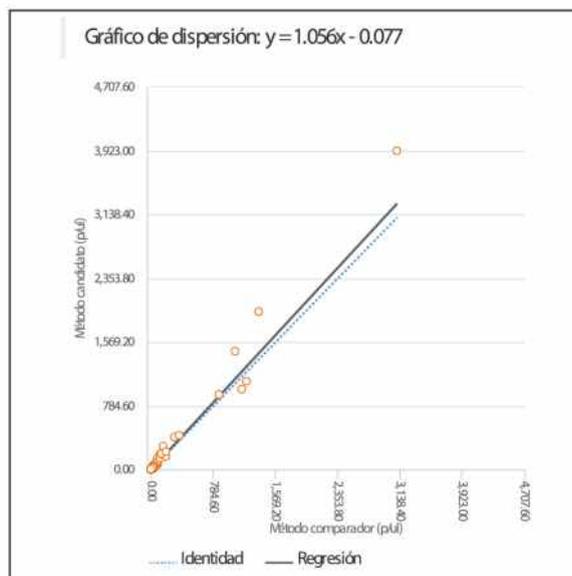
el eje X.

Concentración			
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
N	82		
Grados de Libertad (N-1)	81		
Media de las Diferencias (d)	27.588	0,794	54,381
DE de las Diferencias	121.9231		
$\bar{d} - 1.96s$	-211.382	-257.790	-164.974
$\bar{d} + 1.96s$	266.557	220.149	312.965

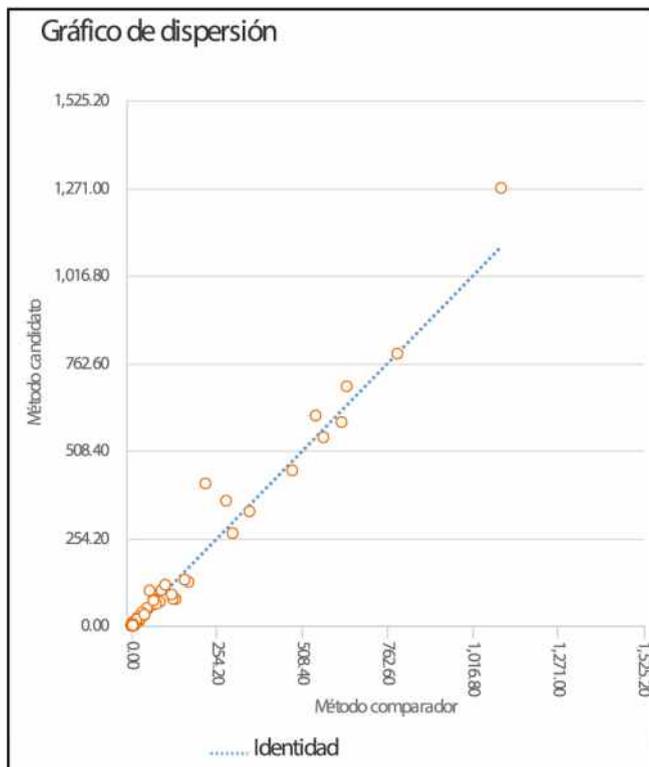
Concentración			
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
N	82		
Grados de Libertad (N-1)	81		
Media de las Diferencias (d)	13.697	2.523	24.872
DE de las Diferencias	50.8472		
$\bar{d} - 1.96s$	-85.963	-105.317	-66.609
$\bar{d} + 1.96s$	113.358	94.004	132.712

Regresión de Deming Ponderada			
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Pendiente (b)	82	0.705	1.406
Ordenada (a)	-0.077	-1.392	1.238

r 0.989



Comparación de métodos RBC:



Un gráfico de dispersión presenta los resultados de una comparación de métodos. Los resultados obtenidos para el procedimiento de medida candidato se representa en el eje Y, y los resultados obtenidos para el procedimiento de medida escogido como comparador se grafica en el eje X.

Concentración			
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
N	91		
Grados de Libertad (N-1)	90		
Media de las Diferencias (d)	3.203	-3.583	9.990
DE de las Diferencias	32.5822		
d - 1.96s	-60.658	-72.413	-48.903
d + 1.96s	67.064	55.310	78.819
Porcentaje			
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
N	91		
Grados de Libertad (N-1)	90		
Media de las Diferencias (d)	29.814	-25.508	85.136
DE de las Diferencias	265.5952		
d - 1.96s	-490.752	-586.573	-394.932
d + 1.96s	550.381	454.561	646.201
Regresión de Deming Ponderada			
		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Pendiente (b)	0.950	0.640	1.261
Ordenada (a)	-0.032	-1.315	1.251

r 0.989

DIAGNOS MED S.R.L.

EUROIMMUN
a PerkinElmer company

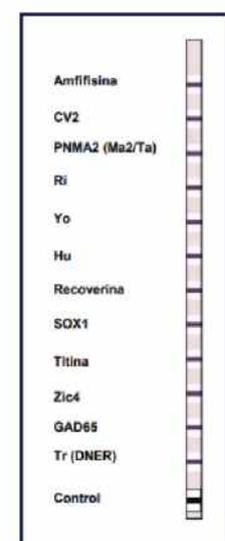
Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SNP)

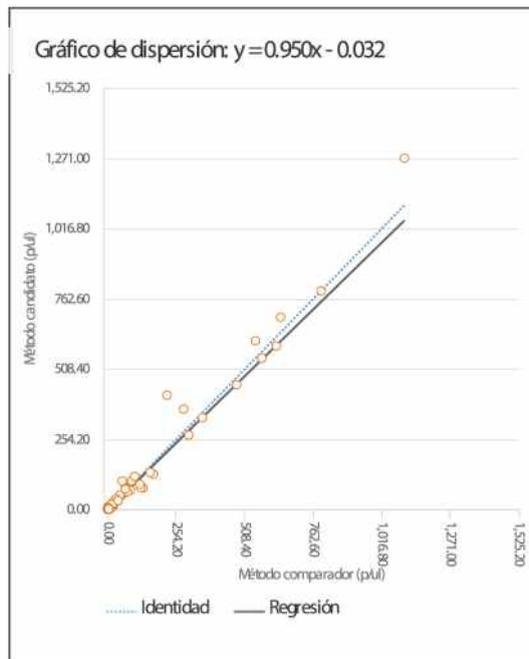
Presentación 16 tiras recubiertas con antígenos Clase IgG
Producto registrado ante ANMAT

Ralizamos pedidos mensuales.

Para mayor información comunicarse al:
info@diagnosmed.com - promocion2@diagnosmed.com
O bien al (011)4552-2929 Líneas rotativas

www.diagnosmed.com





>>> CONCLUSIONES

Sin dudas, y como lo indican las especificaciones declaradas por el fabricante, el método automatizado URISED 3 PRO arroja excelentes resultados en el análisis de precisión inter e intra corrida de WBC y RBC.

Con respecto a la comparación de métodos de WBC y RBC observamos algunas diferencias esperables en los datos obtenidos ya que ambas técnicas son distintas.

A pesar de estas diferencias, si analizamos el valor de r de Pearson para WBC es 0.989 y la pendiente es 1.056 lo que implica una buena correlación entre ambos métodos.

En los resultados de RBC también existieron estas diferencias y a pesar de ellas el r de Pearson es de 0.989 y la pendiente de 0.950 lo que demuestra también una buena concordancia entre ambos métodos.

A partir de los resultados obtenidos concluimos que el sedimento urinario automatizado tuvo en la población estudiada un uso muy satisfactorio con fiabilidad en los parámetros evaluados y mejoró la calidad del estudio.

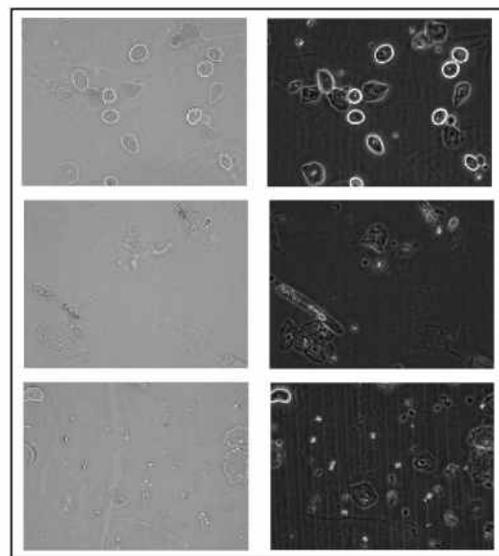
En el trabajo cotidiano, esta plataforma automatizada muestra un uso adecuado del estu-

dio de orina completa y minimiza la utilización del microscopio óptico.

En base a la experiencia adquirida podemos decir que hemos logrado mejorar el rendimiento laboral, el tiempo de respuesta y la calidad del estudio.

La plataforma Urised 3 PRO permite la visualización de imágenes de un mismo campo obtenidas en simultáneo por microscopía de campo claro y contraste de fase a través de un único sistema óptico.

La tecnología de contraste de fase hace su aporte resaltando los elementos transparentes pudiendo distinguirlos del fondo de la imagen y ayudando a la identificación de los mismos. Una herramienta clave en la diferenciación de subtipos de glóbulos rojos, GR fantasmas, levaduras, clasificación de células epiteliales y cilindros.



>>> REFERENCIAS:

M. Shishenkov, Sv. Lukova, E. Bochkovar, Sv. Bakalova, E. Leshtakova, R. Zamova, Y. Bocheva, V. Kostadinov, I. Popov. "Current General and Microscopic Urine analysis in the routine (Clinical Laboratory) practice in Bulgaria" *Trakia Journal of Sciences*. 2013; 4: 329-333

CLSI Guideline EP09-A3 Comparación de procedimientos de medición y estimación de sesgos utilizando muestras de pacientes.

CLSI Guideline EP15-A3 Verificación de precisión y estimación del sesgo.

ECLM: Pautas europeas de análisis de orina (*Scand J Clin Lab Invest*, Vol. 60 – Suplemento 231, 2000)

T. KOURI, A. GYORY, R. M. ROWAN: Procedimiento de referencia recomendado por ISLH para la enumeración de Partículas en la orina (*Laboratorio Hematología* 9: 58-63, 2003)

JUAN ÁNGEL JIMENEZ GARCIA, GUADALUPE RUIZ MARTIN: EL LABORATORIO CLINICO 2: Estudio de los elementos formes de la orina. Estandarización del sedimento urinario. Editado por LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos). 2010.

Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

MP
MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 20 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

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

Zika

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Zika IgM Captura**
Elisa x 96 tests

CHEMBIO
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

- **DPP Zika IgM/IgG**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

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



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar



Trastornos de la coagulación en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de Enfermedad de Wilson

>>> La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario que puede provocar lesiones irreversibles en hígado y cerebro, puede conducir a la muerte en edad pediátrica. Se caracteriza por la acumulación de cobre en hígado, cerebro, córnea y otros tejidos, las manifestaciones clínicas son muy variables, entre ellas alteraciones de la coagulación. En el siguiente trabajo se identifica si existe alteración de la coagulación y su causa molecular en pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson.

>>> AUTORES

Liudmila Feoktistova Victorava¹ Caridad Ruenes Domech² Elsa F García Bacallao² Hilda Roblejo Balbuena³ Estela Morales Peralta⁴ Yulia Clark Feoktistova¹

¹ Universidad de Guantánamo, Guantánamo, Guantánamo, Cuba

² Instituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, La Habana, Cuba

³ Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, La Habana, Cuba

⁴ Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, La Habana, La Habana, Cuba

>>> CORRESPONDENCIA:

Liudmila Feoktistova Victorava. Universidad de Guantánamo. Guantánamo. Cuba
Correo: liudmilafv@cug.com.cu

>>> RESUMEN

Fundamento: La enfermedad de Wilson constituye un problema de salud mundial. Las manifestaciones clínicas son muy variables, lo cual contribuye a las dificultades en el diagnóstico. La presencia de trastornos de los factores de la coagulación, asociados a ella, no es común, pero se han informado casos en la literatura.

Objetivo: identificar trastornos de la coagulación y su causa molecular en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson.

Métodos: estudio descriptivo de 50 pacientes cubanos con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson, realizado en el Centro Nacional de Genética Médica, La Habana. Se extrajo el ADN de la sangre de los pacientes por precipitación salina. Se

realizó la búsqueda de mutaciones en los exones: 2, 3, 6, 8, 10 y 14 del gen *atp7b* mediante las técnicas SSCP, digestión enzimática y secuenciación.

Resultados: solo en un paciente fue identificado el trastorno de coagulación (mutación p.L708P), lo que representó el 2 % del total. El análisis de dicha mutación mostró una puntuación de 0,74, lo que significó que puede provocar daño a la proteína ATP7B.

Conclusión: La frecuencia de aparición de trastornos de los factores de la coagulación en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson resultó baja respecto a la informada por otros estudios. Sin embargo, hay que considerarla como una probabilidad real, y realizar las pruebas necesarias para su confirmación.

Palabras clave: Degeneración hepatolenticular, trastornos de la coagulación sanguínea, genética

>>> INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) constituye un problema de salud mundial. Es un trastorno hereditario descrito por primera vez por Samuel Alexander Kinnear Wilson en 1912. Si no se atiende de forma adecuada, provoca lesiones irreversibles en el hígado y en el cerebro, que pueden conducir a la muerte en edad pediátrica. Se caracteriza por la acumulación de cobre en hígado, cerebro, córnea y otros tejidos.⁽¹⁾ Las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con esta enfermedad son muy variables, lo cual contribuye a las dificultades actuales^(1,2,3,4,5) en el diagnóstico clínico.

Se informan pocos casos con presencia de trastornos en la coagulación, sin embargo, su estudio es de interés, debido a las consecuencias que acarrea.^(6,7,8) Para el estudio de quienes padecen de EW es necesario un equipo multidisciplinario constituido por gastroenterólogos, hepatólogos, genetistas, bioquímicos, neurólogos,



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

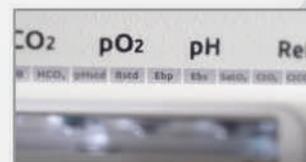
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.ar info@aadee.com.ar [company/aadee-s.a.](https://www.linkedin.com/company/aadee-s.a.)

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina [\(54-11\) 4523-4848 \(Rot.\)](tel:+541145234848) [\(54-11\) 4523-2291](tel:+541145232291)



psiquiatras, nefrólogos, oftalmólogos, en dependencia de la sintomatología, y si se trata de alteraciones hematológicas se incluye al hematólogo.

La causa molecular que provoca la EW son las mutaciones en el gen *atp7b*, de las cuales en la actualidad se han informado más de 700.

Este trabajo tiene como objetivo identificar los trastornos de la coagulación y su causa molecular en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson.

>>> MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal, con 50 pacientes cubanos con enfermedad de Wilson, cuyo diagnóstico clínico fue realizado en el Instituto de Gastroenterología; y el diagnóstico molecular en el Centro Nacional de Genética Médica, durante el período 2011-2013. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en la investigación, mediante un documento elaborado para tal fin.

Se extrajo el ADN de la sangre de los pacientes por el método de precipitación salina. La amplificación de los fragmentos de interés se hizo mediante la técnica PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa); y la búsqueda de mutaciones en los exones 2, 3, 6, 8, 10 y 14 del gen *atp7b*, mediante las técnicas SSCP (Polimorfismo Conformacional de Simple Cadena), digestión enzimática y secuenciación. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética y Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

Las variables analizadas fueron las que caracterizaron la muestra en general, como sexo, edad, edad al inicio de la enfermedad, edad al momento del diagnóstico; y otras como: presencia de trastornos de coagulación, presencia de cambios conformacionales y presencia de la mutación p.L708P en el exón 8 del gen *atp7b*.

Detección de los cambios conformacionales mediante la técnica de SSCP

Se mezcló 3,5 µl con una solución de parada

de bromofenol azul (0,05 % BFA, 10mM NaOH, 95 % formamida, 20mM EDTA) y 1 µL del producto amplificado, en un volumen final de 7 µL. Se aplicó en un gel de acrilamida comercial (GeneGel Excel 12,5/24 Kit). La visualización del ADN se realizó por el método de tinción con plata, siguiendo las instrucciones del juego comercial kit PlusOne DNA Silver Staining (Amersham Biosciences, 2007).

Visualización del ADN con el método de tinción con plata

Después de las corridas electroforéticas de las muestras con el uso de la técnica de SSCP, la visualización del ADN se realizó por el método de tinción con plata. Se siguieron las instrucciones del juego comercial PlusOne DNA Silver Staining (Amersham Biosciences, EUA).

Detección de la mutación p.L708P en el exón 8 del gen *atp7b*

Se amplificó el exón 8 del gen *atp7b* y se procedió a la búsqueda de la mutación p.L708P. Se digirió el producto de amplificación con la enzima de restricción Alu I, a 37 °C, durante tres horas. Se realizó la digestión en un volumen final de 30 µL con 15 µL del producto que se amplificó, y 20 U de la enzima Alu I.

Electroforesis y visualización de los fragmentos digeridos

Para la separación de los fragmentos que se digirieron se realizó la electroforesis en el gel de agarosa al 2 % para la mutación p.L708P. El voltaje que se usó fue de 250 V y el gel fue teñido con bromuro de etidio al 5X. Se utilizó el tampón TBE 10X (0,5 % Tris, 10 mM EDTA, 0,5 % ácido bórico) para la corrida electroforética. El ADN se visualizó por exposición a la luz ultravioleta en el transiluminador 4000 (Stratagene, EUA).

Análisis del impacto funcional de la mutación p.L708P en la proteína ATP7B

Se utilizó el programa Polyphen-2 para analizar el efecto de la mutación p.L708P en la proteína ATP7B.⁽¹⁴⁾

Analizadores de hemostasia Soluciones para cada laboratorio

Conflanza, conveniencia y eficiencia en costos.



Sistema BFT II



Sysmex® CA-600 series



Sysmex® CS-2500



Sistema BCS® XP

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

Ahora disponible también agregación plaquetaria en Sysmex® CS-2500 y en el Sistema BCS® XP.

Simplicidad. Control. Mejores resultados.

siemens-healthineers.com/ar/

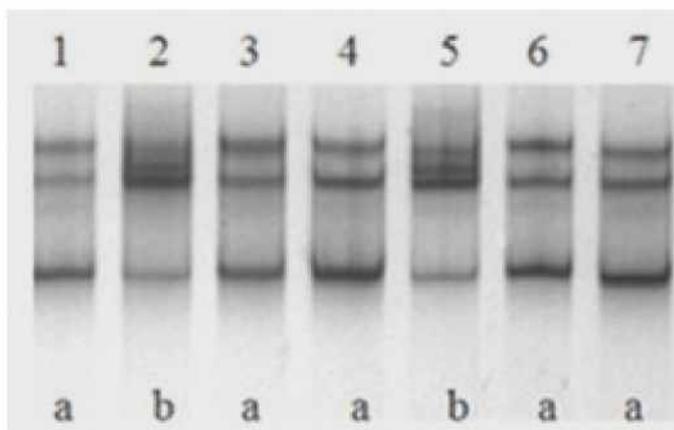
SIEMENS
Healthineers

>>> RESULTADOS

Del total de pacientes analizados, 18 fueron del de sexo femenino (36 %), y 32 de sexo masculino (64 %). La edad media de inicio de la EW en los pacientes analizados (29,8 años \pm 7,8). La edad de diagnóstico fue de 31,1 años \pm 3,5).

Se detectó una paciente de 14 años con trastornos de los factores de la coagulación, encefalopatía hepática, irregularidad menstrual, problemas del crecimiento y depresión; manifestaciones clínicas que tuvieron una rápida aparición. Al realizar el análisis del exón 8, se visualizaron dos cambios conformacionales diferentes a la variante normal, denominados *a* y *b*. (Figura 1).

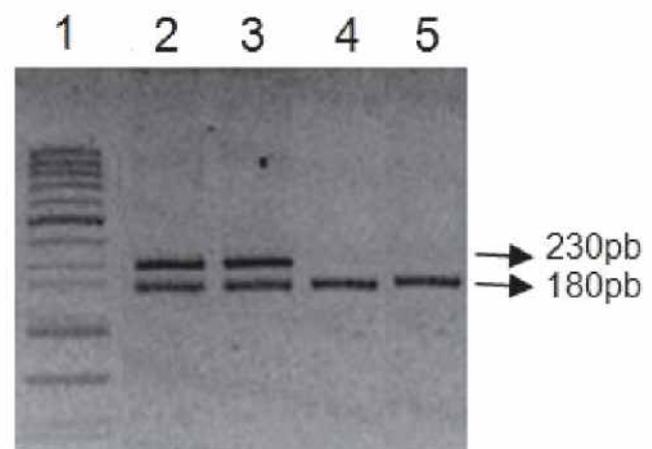
>> **Figura I:** SSCP del exón 8 del gen *atp7b* en pacientes cubanos con diagnóstico de la EW. Cambios conformacionales: a) carrileras: 3-4, 6-7; b) carrilera 5. Carrilera 2: control positivo heterocigótico para la mutación p.L708P. Carrilera 1: control negativo, cambio conformacional a, variante normal.



La corrida electroforética de esta paciente que presentó los cambios conformacionales *b*, fue similar al patrón electroforético del control positivo heterocigótico para la mutación p.L708P. Se mostró una paciente con cambio conformacional *b* (2%). (Figura 2).

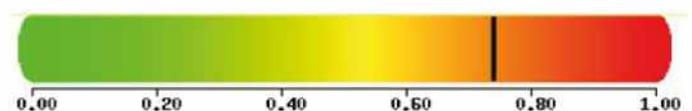
>> **Figura II:** Corrida electroforética de la digestión enzimática de la paciente que presentó la mutación p.L708P. Carrilera 1: 10416-014, Invitrogen. Carrilera 2: control positivo heterocigótica para la mutación p.L708P, Carrilera 3: mostró que es heterocigótica para la mutación p.L708P, Carrilera 4: cambio conformacional a. Carrilera 5:

Control negativo, no presenta la EW.



El análisis de la mutación p.L708P mediante el programa Polyphen-2 mostró una puntuación de 0,74, lo que significó que puede provocar daño a la proteína ATP7B. (Figura 3).

>> **Figura III:** Análisis de la mutación p.L708P con el predictor bioinformático Polyphen-2. Puntuación 0,74.



>>> DISCUSIÓN

Un paso previo a la búsqueda de las mutaciones en el gen *atp7b*, es la detección de cambios conformacionales por la técnica de SSCP, y en esta investigación el cambio conformacional *b* correspondió a la mutación p.L708P.

La técnica de la digestión enzimática permitió confirmar la presencia de la mutación p.L708P. En la electroforesis se mostró el control heterocigótico positivo para esta, el cual presentó el sitio de restricción para la enzima AluI en uno de sus alelos, fragmento 230pb. El paciente que tuvo el cambio conformacional *a*, presentó las bandas, 180pb y 50pb, el último fragmento no se encontró en la electroforesis, pues migró con el frente de corrida. La única paciente con trastornos de los factores de la coagulación exhibió los fragmentos 230pb, 180pb y 50pb, por lo que resultó heterocigótica para la variante p.L708P.

La mutación p.L708P es la variante más fre-

cuenta en Islas Canarias⁽¹⁵⁾ y se ha documentado una frecuencia de 2 % en pacientes cubanos.⁽¹⁶⁾ La paciente que resultó heterocigótica para esta mutación, refirió que su bisabuela materna procedía de las Islas Canarias; ello evidencia la importancia de considerar datos como este de la ascendencia de los pacientes, en los estudios genéticos.

La mutación p.L708P provoca la sustitución de timina por citosina en la posición 2123 del gen *atp7b*. Se localiza en el segundo segmento de transmembrana de la proteína ATP7B, la cual tiene la función de transportar el cobre en el hepatocito.

La frecuencia de la presencia de trastornos de los factores de la coagulación en esta serie de 50 pacientes con diagnóstico presuntivo de EW fue de 2 %, muy baja si se compara con lo que se informa en la literatura.^(6,17,18) Es válido destacar que en la paciente con dichos trastornos, se identificó la causa molecular de la enfermedad, la mutación p.L708P. Esto es fundamental para la identi-

cación de portadores y pacientes asintomáticos en la familia, y realizar acciones de prevención. En su tratamiento participaron un conjunto de especialistas, tales como, gastroenterólogos, genetistas, neurólogos, hepatólogos, bioquímicos, hematólogos, entre otros. La EW, aunque no es una enfermedad hematológica, puede asociarse a trastornos de los factores de la coagulación, lo que en algunos casos requiere de reorientar el tratamiento en beneficio del paciente.

La otra mutación causante de la enfermedad no fue identificada en los exones analizados, (2, 3, 6, 8, 10 y 14). Por tal motivo, debe ampliarse el estudio molecular en la paciente, para examinar los restantes exones del gen *atp7b*. Sin embargo, la identificación de la mutación p.L708P fue crucial para el tratamiento y seguimiento.

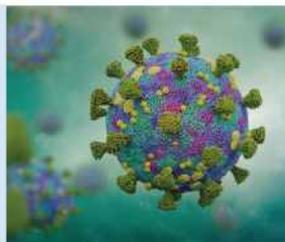
Se concluye que la frecuencia de aparición de los trastornos de los factores de la coagulación en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de



Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit



Específico: detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

Sensible: límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

Flexible: compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

Fiable: rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*



+54 11 4639 3488
ventas.etc@etcint.com.ar
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina

Contáctenos por mayor información

www.etcint.com.ar

EW, es baja respecto a la informada por otros estudios, realizados en otras poblaciones. Sin embargo, hay que considerarla como una probabilidad real, y realizar las pruebas necesarias para su confirmación, dadas las implicaciones que tiene para la salud de estos pacientes. La identificación de la causa molecular en la paciente permitió la confirmación de la EW.

Los autores agradecen a la técnica Lídice Reyes y a la DrC. Teresa Collazo, por su contribución a la investigación.

Conflicto de interés: No existe conflicto de interés.

Contribución de los autores: Revisión de la literatura: Liudmila Feoktistova Victorova, Caridad Ruenes Domech, Elsa F García Bacallao, Hilda Roblejo Balbuena, Estela Morales Peralta, Yulia Clark Feoktistova; diagnóstico clínico: Caridad Ruenes Domech, Elsa F García Bacallao, Hilda Roblejo Balbuena, Estela Morales Peralta; diagnóstico molecular: Yulia Clark Feoktistova; escritura del artículo: Liudmila Feoktistova Victorova, Yulia Clark Feoktistova.

Financiación: Centros implicados en la investigación: Centro Nacional de Genética Médica y Instituto Gastroenterología.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wu F, Wan J, Pu Ch, Qiao L, Jiang Ch. Wilson's disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6419-31.
- Beinhardt S, Leiss W, Stattermayer AF, Graziadei I, Zoller H, Stauber R et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(4): 683-9.
- Zimbrea PC and Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: A review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36(1): 53-62.
- Schilsky M. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clinical Liver Disease*. 2014; 3(5): 104-7.
- Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet*. 2017; 10: 9-19.
- Bageshree S, Jeetendra G, Revathi N, Maninder S. Haemolytic anemia—Initial presentation of Wilson Disease. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2015; 4(3): 498-500.
- Kumar E, Radhakrishnan A. Coombs Negative Hemolytic Anaemia in Wilson's Disease. *World J Med Sci*. 2014; 10(1): 41-2.
- Schaefer M, Weber L, Gotthardt D, Seessle J, Stremmel W, Pfeiffenberger J, Weiss KH. Coagulation Parameters in Wilson Disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015; 24(2): 183-8.
- Gomes A, Dedoussis G. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *An Hum Biol*. 2016; 43(1): 1-8.
- Cocos R, Sendroiu A, Schipor S, Camil L, Sendroiu I, Raicu F. Genotype-Phenotype Correlations in a Mountain Population Community with High Prevalence of Wilson's. *Plos One*. 2014; 9(6): e98520.
- Todorov T, Balakrishnan P, Savov A, Socha P, Schmidt H. Intragenic deletions in ATP7B as an unusual molecular genetics mechanism of Wilson's disease pathogenesis. *Plos One*. 2016; 11(2): 1-11.
- Tuan L, Tue T, Nga H, Quoc D, Tu C, Huy T, et al. Genetic analysis of 55 northern Vietnamese patients with Wilson disease: seven novel mutations in ATP7B. *J Genet*. 2017; 96(6): 933-9.
- Ljubić H, Kalauz M, Telarović S, Ferenci P, Ostojić R, Noli MC, et al. ATP7B gene mutations in Croatians patients with Wilson disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016; 20(3): 112-7.
- Adzhubei I, Jordan D, Sunyaev S. Predicting Functional Effect of Human Missense Mutations Using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet* [revista en Internet]. 2013 [cited 16 Abr 2019]; 7: [aprox. 130 p]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480630/pdf/nihms701445.pdf>.
- García L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galvin M, Geskes J, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the Island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology*. 2000; 32(6): 1329-36.
- Clark Y, Collazo T, Ruenes C, García E, Robaina Z, Fragoso T, et al. Detection of conformational shifts and mutations in exon 8 from the atp7b gene in Cuban Wilson's disease patients. *Biotechnol Appl* [revista en Internet]. 2011 [cited 3 Jun 2019]; 28(2): [aprox. 11p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522011000200004&lng=es&nrm=iiso&tlang=en.
- Truffa R, Mendes R, Pugliese R, Miura I, Danesi V, Porta G. Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. *Clinics*. 2012; 67(3): 231-5.
- Acharya N, Samal S, Sunilkumar S, Acharya S, Shukla S. Pregnancy with Wilson's disease complicated with thrombocytopenia: a case report. *Int J Adv Med*. 2014; 1(2): 155-7.



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- 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.



Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

GLIADIN-G

tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
fT4
fT3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

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

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

VIEWICS LabOPS™

Identifica oportunidades de mejora para elevar el valor de sus decisiones

➤ Garantizar eficiencia

➤ Trabajar con tranquilidad

➤ Lograr más con menos

Aumenta la productividad de su laboratorio mediante una solución personalizada

Una solución para la toma de decisiones en el laboratorio: Viewics LabOPS Core

>>> Viewics LabOPS Core es una plataforma de análisis de laboratorio integral basada en la nube que ayuda a los tomadores de decisiones de los laboratorios a identificar oportunidades de mejora en el personal, los procesos y la calidad de su servicio con el fin de reducir el desperdicio, aumentar la eficiencia e impulsar el valor del laboratorio.

>>> Esta aplicación analiza datos que convierte en información a través de métricas operativas para la toma de decisiones, basándose en patrones de volúmenes de ingreso de muestras y órdenes, tendencias en tiempos de respuesta (TAT por sus siglas en inglés), y alineación en la utilización de instrumentos. Esta potente solución contempla una gran variedad de métricas para el análisis de cada etapa del proceso de laboratorio (preanálisis, análisis y postanálisis).

El 70% de las decisiones médicas están influenciadas por los resultados de las pruebas de laboratorio

Para acceder a esta aplicación, el cliente debe tener asignada una licencia válida de gestión de LabOPS Core. Para su instalación, el equipo Roche debe configurarse en el servidor de extracción de datos del cliente para tener acceso a la base de datos o al sistema fuente.

El cliente puede elegir entre el paquete

Silver, Gold o Platinum basado en un conjunto de funcionalidades y/o servicios tales como capacitación, servicios de consultoría, comunidad, o personalizar la aplicación según sea su necesidad.

Forsman RW. El valor del profesional de laboratorio en la continuidad de la atención. Clin Leadersh Manag Rev. 2002;16(6):370-3

Estos paquetes incluyen una cantidad predefinida de usuarios, horas de participación de expertos y volúmenes de pruebas. Si el cliente necesita aumentar su alcance, podrá solicitar el siguiente paquete (por ejemplo, de Silver a Gold) o hacer pedidos adicionales de los respectivos materiales de suscripción (por ejemplo, 5 licencias de usuario o 2 fichas de volumen de pruebas). Así mismo, si se necesitan conexiones a varios servidores de extracción de datos, se solicita una suscripción adicional para las conexiones múltiples. Para información más detallada del producto ponerse en contacto con su ejecutivo quien les

disi-pará sus dudas.

Viewics LabOPS Core se basa en mediciones diarias del rendimiento del laboratorio y seguimiento de ciertas métricas operacionales para conseguir información clave que conlleve al manejo eficiente de un laboratorio. Esto genera mayor confianza en los resultados por su transparencia, mejora en los tiempos de entrega gracias a flujos de trabajo optimizados y mejor acceso a la información por parte del cliente, dándole las herramientas necesarias para un diagnóstico correcto y un posterior tratamiento más certero.

Mejorar los procesos de servicio al cliente, haciéndolos más eficientes y confiables es una manera de impactar positivamente en la toma de

decisiones oportunas por parte del personal de la salud.

Nuestra prioridad es la salud del paciente.

Datos de contacto

Productos Roche S.A.Q. e I.

Rawson 3150 - Ricardo Rojas - Tigre, Buenos Aires - Argentina

www.roche.com.ar

Seguinos en LinkedIn **Roche Argentina**



Viewics LabOps

Patrones, tendencias y alineación.



MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

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

- Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad

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

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





Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica

>>> La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad. Se caracteriza por deficiencia en la función del complejo de la NADPH. La siguiente revisión aborda las alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en EGC y un completísimo repaso por la función de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sistema inmune innato.

>>> AUTORES

Ximena León-Lara,¹ Roberto Rodríguez-D'Acid,¹ Ricardo Rioja-Valencia,¹ Alexandra Ayala-Alvirde,¹ Ida Lizbeth Aliaga-Taipe,² Sara Espinosa-Padilla,¹ Lizbeth Blancas-Galicia¹

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México ²Instituto Nacional de Salud del Niño, Laboratorio de Citometría de Flujo, San Borja, Lima, Perú

>>> CORRESPONDENCIA:

Lizbeth Blancas-Galicia. blancas.lizbeth@gmail.com

>>> RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad. Se caracteriza por deficiencia en la función del complejo de la NADPH oxidasa. La EGC ha sido una

oportunidad para estudiar la función de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sistema inmune innato. La ausencia de ROS producidas por la NADPH oxidasa en los neutrófilos y en los macrófagos lleva a mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas, debido a que las ROS participan en la eliminación de los microorganismos. Las manifestaciones inflamatorias y autoinmunes también están presentes en la EGC, sin embargo, no es del todo clara la relación de causalidad entre la falta de ROS y los síntomas inflamatorios. Se han realizado diversos ensayos *in vitro* en humanos y experimentales en ratones para tratar de entender esta relación. Los estudios muestran que las ROS reaccionan con diferentes moléculas del sistema inmune, inhibiendo o estimulando su función, lo que explica que en la EGC se afecten varias vías de la inflamación que no están relacionadas entre sí; por lo tanto, han sido diversos los mecanismos de afectación descritos,

*Celebramos 30 años de historia.
Es sólo el comienzo.*

Con la misma pasión y compromiso,
continuamos trabajando para crear
un futuro mejor.



CREATING A
BETTER FUTURE
Diestro

como por ejemplo una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, un incremento en los linfocitos TH17 y una alteración en procesos como eferocitosis, apoptosis, autofagia e inflammasoma. El entendimiento de los mecanismos que llevan a la inflamación en la deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa ha llevado a plantear nuevos tratamientos que actúan en procesos como la autofagia, el inflammasoma o el bloqueo de citoquinas proinflamatorias. En esta revisión describimos las diferentes manifestaciones inflamatorias en EGC y los mecanismos moleculares a través de los cuales la falta de ROS conduce a la hiperinflamación.

Palabras clave: NADPH oxidasa; Inflamación; Enfermedad granulomatosa crónica; Granulomas; Especies reactivas de oxígeno

>>> ANTECEDENTES

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad de la fagocitosis. En la EGC hay una deficiencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares y extracelulares producidas por defectos en el complejo de la NADPH (nicotinamida-adeninodinucleótido fosfato) oxidasa.¹ Desde los años 70 se conoce la participación de ROS en la destrucción de microorganismos dentro del fagolisosoma, la cual explica que los pacientes con EGC padezcan infecciones graves y recurrentes, tanto por bacterias como por hongos. Recientemente se inició el estudio de ROS como moléculas que participan en la modulación de diferentes vías de la inflamación, conjeturando que la inflamación incrementada anormalmente en diferentes órganos de pacientes con EGC se explica por la deficiencia de ROS. En esta revisión se describen las manifestaciones inflamatorias en la EGC y los mecanismos celulares y moleculares responsables de su génesis.²

La enzima NADPH oxidase

Las NADPH oxidasas, también abreviadas como NOX, son enzimas de membrana que producen superóxido (NOX1, NOX2, NOX3, NOX5) o peróxido de hidrógeno (NOX4, DUOX1, DUOX2). Los siete miembros de esta familia son regulados de forma diferente. NOX2 es la NADPH oxidasa de los fagocitos y fue la primera isoforma identificada

dentro de la familia, además de ser la más estudiada. Se expresa en niveles altos en neutrófilos, monocitos y macrófagos; sin embargo, en células dendríticas y células B se expresa en menor cantidad.^{3,4}

Funcionalmente, la NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta de seis subunidades: gp91^{phox} (también nombrada como NOX2), p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y Rac. En las células en reposo, el complejo enzimático está en un estado inactivo, gp91^{phox} y p22^{phox} se localizan en la membrana, mientras que p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} se localizan en el citoplasma.³ Mediante la señalización de diferentes receptores (tipo Toll, FcγR, receptor acoplado a proteína G, receptor de lectina tipo C e integrinas), durante la fagocitosis se inicia el ensamblaje de los componentes de la NADPH oxidasa.⁵ El acoplamiento involucra la fusión de la membrana de los gránulos azurófilos con el fagosoma, así como la migración de las proteínas citosólicas p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} hacia gp91^{phox} y p22^{phox}, localizadas en la membrana citoplasmática o en la membrana del fagolisosoma.⁶ La proteína gp91^{phox} tiene seis dominios transmembrana y un centro catalítico formado por dos dominios (de la deshidrogenasa y de la transmembrana), el cual contiene los sustratos y grupos prostéticos que realizan la transferencia de electrones. Los electrones son transferidos secuencialmente del lado citosólico de la NADPH oxidasa a flavín-adenín-dinucleótido (localizado en el dominio de la deshidrogenasa); después pasan a los grupos heme y al oxígeno, produciendo el anión superóxido, el cual es convertido a peróxido de hidrógeno y anión hidroxilo. La mieloperoxidasa convierte el peróxido de hidrógeno a ácido hipohaloso, un potente metabolito microbicida. Este proceso es referido como “estallido respiratorio”.^{1,7,8}

La función de las ROS depende de dónde se producen. El citocromo b558, formado por el heterodímero gp91^{phox} y p22^{phox} está localizado en la membrana citoplasmática, donde se encuentran las vesículas secretoras y de los gránulos específicos de neutrófilos y macrófagos. El lugar típico de la activación del citocromo b558 y formación de las ROS es el fagolisosoma intracelular; sin embargo, se puede activar a través de otros estímulos como forbol miristato acetato. La generación y liberación de superóxido extracelular o intracelular

depende de la localización del citocromo b558 activado. La activación del citocromo b558 es regulada por diferentes vías de señalización, según su localización en las diferentes membranas mencionadas, por lo que la localización de la producción de las ROS determinará su función específica.^{1,9} Se cree que los microorganismos tienen diferente sensibilidad a las ROS según el sitio de su generación. Las ROS extracelulares son más importantes para bacterias, por ejemplo *Escherichia coli* resistente a la fagocitosis.¹

Las ROS como segundos mensajeros

Las ROS producidas en respuesta a estímulos fisiológicos funcionan como segundo mensajero, es decir, transducen señales extracelulares río abajo en la célula. Las ROS regulan diferentes vías de la señalización celular al oxidar una cisteína a ácido sulfónico (sulfenilación) o una metionina a sulfóxido de diferentes moléculas del sistema inmune. La sulfenilación altera la interacción del hidrógeno con los aminoácidos circundantes y,

por consiguiente, la función de la proteína; por ejemplo, se puede inhibir a una tirosina fosfatasa o activar a una tirosina cinasa.⁷

El peróxido de hidrógeno puede distribuirse y atravesar la membrana celular, independientemente del sitio de generación. En presencia de donantes de electrones como Cu^+ o Fe_2^+ se reduce y forma anión hidróxido y radicales hidroxilo. Los radicales hidroxilo son extremadamente reactivos y tienen la capacidad de inactivar moléculas e inducir muerte celular por diferentes vías como apoptosis, necrosis o formación de trampas extracelulares.¹⁰

Genes responsables de la enfermedad granulomatosa crónica

Las diferentes subunidades del complejo de la NADPH oxidasa involucradas en la génesis de la EGC, son codificadas por diferentes genes: $\text{gp91}^{\text{phox}}$ por CYBB, p22^{phox} por CYBA, p47^{phox} por NCF1, p67^{phox} por NCF2 y p40^{phox} por NCF4. El gen



GLYMS®

Información en tiempo real

Software para laboratorios

- Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
- Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
- Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
- Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
- Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
- Gestión de cambios
- Turnero por totem y pantalla
- Página web de resultados

Tel.: (11) 2153-4460

email: administración@glyms.com

@glymsoftware

GLYM Software

www.glyms.com.ar

NUEVO SISTEMA TURNERO PARA LA ORGANIZACIÓN DE LOS PACIENTES DENTRO Y FUERA DEL LABORATORIO



¡Libere a los pacientes de las filas!

www.sistemadefilas.com



CONSÚLTENOS!

CYBC1 que codifica para Eros no es parte del complejo de la NADPH oxidasa, pero participa como una molécula chaperona de gp91^{phox} y también está involucrado en la genética de la EGC. Por variantes patogénicas en el gen CYBB, la EGC se transmite con una herencia ligada al cromosoma X (LX) y el resto de los genes con herencia autosómica recesiva.¹¹

Manifestaciones inflamatorias en la EGC

En la EGC las manifestaciones inflamatorias son frecuentes, 70 % de los pacientes padece al menos un episodio (en algunos casos puede ser el primer sín- toma).^{12,13} Una de las características histopatológicas de la inflamación es la formación de granulomas, de ahí su denominación como enfermedad “granuloma- tosa”. No solo los pacientes con EGC tienen enfermedades inflamatorias y autoinmunes, sino también los portadores de EGC LX.¹⁴ Gracias a los avances terapéuticos en las infecciones, los pacientes pueden llegar a la edad adulta, aunque en esta etapa de la vida presentan más manifestaciones inflamatorias que aumentan la morbilidad y deterioran la calidad de vida.¹³

Las manifestaciones granulomatosas e inflamatorias ocurren en múltiples órganos. El tracto gastrointestinal es el órgano frecuentemente más afectado. La prevalencia de la afección gastrointestinal es de más de 50 %.¹⁵ El síntoma más frecuente es la diarrea no infecciosa. La patología más frecuente es la enfermedad inflamatoria intestinal que se presenta como inflamación, absceso perianal u obstrucción del tracto gastrointestinal. Los casos de EGC con herencia autosómica recesiva tiene menor frecuencia e inicio más tardío de las manifestaciones inflamatorias y menos inflamación en la histología en comparación con los casos con EGC LX.¹⁶ El pulmón es el segundo órgano más afectado y la disnea es el síntoma más frecuente; entre de los hallazgos histológicos están los granulomas, micronódulos, engrosamiento pleural, linfadenopatía, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar.¹³ El tracto genitourinario también está involucrado en la EGC, con una frecuencia de 11 %.¹⁷ La enfermedad se manifiesta como cistitis y orquitis granulomatosa u obstrucción ureteral o uretral.^{13,18} Otras manifestaciones inflamatorias se localizan en ojos, piel y sistema nervioso central.¹³

Se han reportado casos de EGC relacionados con lupus eritematoso sistémico y cutáneo, artritis autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y enfermedad de Kawasaki.¹⁹ Las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias han sido descritas tanto en pacientes como en portadores de EGC LX;^{20,21} en estos últimos se ha demostrado que el riesgo de desarrollar este tipo de manifestaciones no está relacionado con el grado de actividad oxidativa residual, pero solo basta una pequeña cantidad de neutrófilos sin actividad oxidativa para detonar una falta de regulación del sistema inmunitario.^{21,22}

Una complicación inflamatoria sistémica es el síndrome de activación macrofágica (fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, citopenia, enzimas hepáticas elevadas y coagulopatía). Esta complicación se puede presentar en pacientes con EGC con infecciones graves en quienes los macrófagos son activados por citocinas inflamatorias no reguladas. Se sugiere que el fenotipo hiperinflamatorio de la EGC predispone genéticamente al síndrome de activación macrofágica.²³ La mayoría de estos casos están asociados con infecciones por *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* spp. y *Leishmania* spp.²⁴

En la EGC existe una relación compleja entre inflamación e infección. Particularmente las infecciones fúngicas se asocian con una respuesta inflamatoria excesiva de alta letalidad.¹⁶ En ratones con EGC, la inflamación sistémica está incrementada, aun en respuesta a estímulos no infecciosos.²⁵ Independientemente de los mecanismos específicos de hiperinflamación, los corticosteroides se han empleado en EGC como terapia coadyuvante en la infección, por reducción de activación, proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo macrófagos y linfocitos, los cuales son componentes claves para la formación del granuloma. En algunos casos, como el absceso hepático estafilocócico y la neumonía por *Nocardia*, el uso concomitante de esteroides y antimicrobianos facilita y acelera la resolución de la infección, además que previene la necesidad de una intervención quirúrgica.^{26,27}

En cuanto al tratamiento de las manifestaciones inflamatorias, se han usado corticosteroides e inmunosupresores. Se ha propuesto el uso otros medicamentos como cloroquina, rapa-

micina, pioglitazona y talidomina. 28,29,30,31

En cuanto a las características de las manifestaciones inflamatorias en México, nuestro grupo describió una cohorte 93 pacientes; se detectaron granulomas en uno o más órganos en 56 % de ellos. Los órganos afectados fueron pulmón (44%), intestino (11 %), piel (17 %), esófago/píloro (4 %) y vejiga (1%). La estomatitis/gingivitis ocurrió en 27 % de los casos. Dos pacientes adultos padecieron periodontitis crónica que los llevó a pérdida de múltiples piezas dentarias. La enfermedad pulmonar estuvo presente en 45 % de los casos. Cabe mencionar que en los pacientes de México fueron poco frecuentes las manifestaciones gastrointestinales más mencionadas en la literatura, aunque una posibilidad es que no se hayan diagnosticado.^{13,21} Las manifestaciones autoinmunes como anemia hemolítica, trombocitopenia, autoinmunidad ocular, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y tiroiditis y hepatitis autoinmune también se hicieron presentes.¹¹

El fenotipo inflamatorio en enfermedad granulomatosa crónica por deficiencia de p40^{phox} y Eros Matute *et al.* describieron el primer paciente con EGC por deficiencia de la subunidad p40^{phox} con colitis granulomatosa y sin infecciones graves. En esta deficiencia hay una producción normal de ROS extracelulares pero una falta de ROS intracelulares. La primera caracterización clínica de la deficiencia de p40^{phox} fue llevada a cabo por van Geer *et al.* en un estudio de 24 casos en el año 2018. Estos pacientes tuvieron predominio de manifestaciones inflamatorias versus las infecciosas; su frecuencia fue similar en comparación con los pacientes con EGC por deficiencia de p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y gp91^{phox}. Se plantea que ROS intracelulares participan en la regulación de las vías inflamatorias. Las lesiones inflamatorias en la deficiencia de p40^{phox} son más frecuentes en piel y tracto gastrointestinal, entre ellas están las lesiones dérmicas similares a lupus o lupus discoide, úlceras orales, periodontitis, gingivitis, abscesos/granulomas gastrointestinales, esofagitis, gastritis, enfermedad de Crohn o abscesos/fistulas

El seguimiento de tus pacientes en una única plataforma

Resultados de calidad en tu laboratorio

Nuevo reactivo para **cuantificar anticuerpos IgG anti-RBD**



No reemplaza a los otros reactivos anti-SARS-COV-2 IgG/IgM, forman en conjunto una **solución integral**



Listo para usar con calibradores y QC incluidos



Presentación de 100 test



Sólo 10 µl de muestra suero/plasma



Alta sensibilidad y especificidad



Desempeño comprobado por instituciones de referencia en el mundo



perianales. Por otro lado, las infecciones en la deficiencia de p40phox son menos invasivas y letales en comparación a los pacientes con EGC con deficiencia de p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y gp91^{phox}. En el 2019, Wright *et al.* reportaron un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano con manifestaciones graves, quien requirió hemicolectomía y no tuvo respuesta terapéutica a infliximab. A través de una secuenciación de nueva generación se evidenció la deficiencia de la subunidad p40^{phox}.^{32,33,34}

En ratones p40^{phox/-} con colitis inducida se demostró que los neutrófilos no eliminan eficientemente los microorganismos, además de tener una falta de resolución de la inflamación p40^{phox} dependiente.³⁵

El diagnóstico de deficiencia de p40phox se realiza con ensayos como 1,2,3 dihidrorrodamina o nitroazul de tetrazolio, pero con la particularidad del uso de estímulos como zimosán o estafilococo opsonizados, ya que usando forbol miristato acetato la producción de ROS es normal.^{1,32}

En 2018 se describió otra etiología genética de EGC, la deficiencia de Eros. Una característica importante de esta variedad de EGC es que, al igual que la deficiencia de p40^{phox}, el desarrollo de las manifestaciones clínicas es más tardía y los síntomas inflamatorios predominan sobre los infecciosos.^{36,37} En 2019, Dinauer acuñó los términos EGC clásica para las deficiencias de gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox} y “no clásica” para las deficiencias de p40^{phox} y Eros; esto con el fin de resaltar las diferencias fenotípicas en cuanto a la presentación de la inflamación.^{2,38}

Alteraciones en el perfil de citocinas secundarias a la deficiencia del complejo de la NADPH oxidase

El perfil inflamatorio de las citocinas en la EGC ha sido evidenciado en diversas investigaciones. Se ha demostrado que los monocitos *in vitro* de pacientes y de ratones con EGC tienen un estado inflamatorio incrementado caracterizado por niveles elevados de interleucina (IL) 1β, IL-6, TNFα, IL-17A, IL-23, G-CSF y niveles bajos IL-10. La hiperinflamación se ha observado en condiciones basales y ante diferentes estímulos infecciosos y

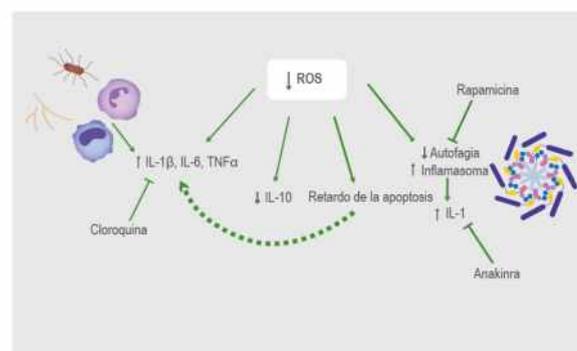
no infecciosos (figura 1).²¹

Se ha descrito que ROS, a través de regulación redox, participan en la plasticidad de las células linfoides innatas. En la EGC la mayor producción de IL-1b favorece la diferenciación de Tbet+ILC1s a RORγ+ILC3s, lo cual puede contribuir a la iniciación y perpetuación del perfil de inflamatorio.³⁹

El incremento de los linfocitos TH17 se ha encontrado ligado a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Se cree que los niveles elevados de linfocitos TH17 e IL-17, IL-21 e IL-23 en EGC podrían participar en la génesis de las enfermedades autoinmunes.⁴⁰

En ausencia de NOX2 en monocitos y neutrófilos, se afectan diferentes vías de señalización celular sensibles a una regulación redox.^{2,8} Kobayashi *et al.*

>> Figura 1. La ausencia de especies reactivas de oxígeno en la enfermedad granulomatosa crónica lleva a incremento de las citocinas inflamatorias y disminución de las citocinas antiinflamatorias, tanto en estado basal como posterior a estímulos infecciosos bacterianos y fúngicos. Algunas de las alteraciones que se han descrito son disminución de la autofagia, incremento de la actividad del inflammasoma y apoptosis disminuida. Algunos medicamentos bloquean algunas de estas vías alteradas. demostraron en pacientes con EGC LX que los neutrófilos en estado basal tienen un aumento de la expresión de los genes que codifican proteínas proinflamatorias, una disminución de genes que codifican para proteínas antiinflamatorias y una disminución de los genes que regulan la apoptosis. Esta investigación pionera sugirió que el perfil inflamatorio incrementado y la apoptosis defectuosa disminuyen la resolución del proceso inflamatorio y favorecen la formación de granulomas.⁴¹



bioars



ORGENTEC



vircell
MICROBIOLOGISTS



QUIDEL



Magnus



HELENA
LABORATORIES



mindray



QUIDEL



QUIDEL



HELENA
LABORATORIES



BIOCARTIS

ESTRATEGIAS MODERNAS EN EL DIAGNÓSTICO



RANDOX



GOLSITE



RBC Bioscience



ALLSHENG



SENTINEL
DIAGNOSTICS



DIA
PRO



LEPU
MEDICAL



FUJIFILM
Value from Innovation



YHLO

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



Peterson *et al.* demostraron que al inocular hifas estériles de *Aspergillus fumigatus* en la piel de ratones con EGC LX, se observó inflamación excesiva con predominio de neutrófilos e incremento significativo de IL-1 β , IL-6 y TNF α .⁴² Otros investigadores demostraron que al inocular hifas estériles de *Aspergillus fumigatus* y lipopolisacáridos por vía traqueal, los ratones con EGC presentaron una mayor lesión pulmonar por mayor número de células inflamatorias y citocinas proinflamatorias. Ambos estudios evidenciaron que la inflamación en la EGC se puede iniciar sin una infección.^{43,44}

Se ha demostrado *in vitro* una respuesta inflamatoria excesiva ante estímulos tanto bacterianos como fúngicos en células mononucleares de pacientes con EGC.^{43,44,45} Particularmente, los monocitos presentan una respuesta inflamatoria excesiva frente a hongos y los neutrófilos frente a bacterias.⁴⁶ Por otro lado, la respuesta inflamatoria (producción de IL-1 α y TNF α) en monocitos es mayor ante polisacáridos de *Aspergillus nidulans* versus los de *Aspergillus fumigatus*, lo cual correlaciona con el desenlace fatal de pacientes con EGC infectados con *Aspergillus nidulans*. La mayor mortalidad descrita en EGC con ciertos patógenos está asociada a la capacidad de estos de generar una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada.⁴⁷

Estudios *in vitro* en monocitos de pacientes con EGC han demostrado el efecto fungicida de la cloroquina hacia *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus nidulans*, además de que inhibe la liberación de TNF α e IL-1 β inducida por estos hongos. La cloroquina, al ser fungicida e inhibir la producción de citocinas inflamatorias, podría ser de utilidad como coadyuvante en la aspergilosis invasiva en pacientes con EGC³⁰ (figura 1).

Aun cuando en EGC el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se realice con donadores relacionados compatibles, se ha descrito un menor éxito asociado al quimerismo bajo de células del donador, la enfermedad injerto contra huésped o el rechazo al trasplante. Además, en la terapia génica (un trasplante autólogo genéticamente modificado) se ha observado que existe falta de injerto a largo plazo. Weisser *et al.* demostraron en estudios *in vitro* en células de ratones y humanos con EGC, un incremento de IL-

1 β y otras citocinas inflamatorias, lo cual produce una alteración cuantitativa y cualitativa en las células progenitoras hematopoyéticas y conduce a la falta de éxito en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y la terapia génica.⁴⁸

Deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa y alteraciones en el control de la transcripción nuclear

Las ROS participan en la regulación de diferentes factores de transcripción través de la oxidación de la cisteína en los sitios catalíticos de las enzimas asociadas o al oxidar directamente los factores de transcripción.^{5,49} La falta de las ROS en EGC alterará las modificaciones redox y, por lo tanto, la regulación de los factores de transcripción. En modelos de ratones con EGC, la actividad de NF- κ B está discretamente incrementada de forma basal y excesivamente elevada ante estímulos como lipopolisacárido. También se ha demostrado una menor actividad de Ref-1, lo cual incrementa la afinidad de NF- κ B por el ADN y por lo tanto su mayor actividad de transcripción.⁴⁴

Deffert *et al.* hicieron un rescate génico en ratones con EGC con una variante patogénica en el gen *Ncf1* en mononucleares CD68+. Reconstituyeron así la producción de las ROS en los monocitos, pero no en los neutrófilos, y se observó una abolición de diferentes parámetros inflamatorios que se presentan en estos ratones con EGC.⁵⁰ Estos hallazgos demuestran que la pérdida de la función de NOX2 en los macrófagos y monocitos es la responsable de la respuesta inflamatoria que se observa de forma anormal en los ratones con deficiencia de las ROS.⁵⁰

Deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa y alteraciones en inflamósoma y la autofagia

La autofagia es un término general para definir la degradación de diferentes componentes en el lisosoma. Está descrito que la formación de ROS es necesaria para el reclutamiento de LC3 (complejo proteico necesario para la correcta función del autofagosoma). La autofagia es necesaria para la regulación de la transcripción de IL-1 β y el procesamiento de pro-IL-1 β . Los defectos en la autofagia producen un aumento en la secreción de IL-1 β . Los pacientes con EGC tienen autofagia

defectuosa que lleva a un aumento de la actividad del inflamósoma, evidenciado por el aumento de IL-1 β y de caspasa-1. El bloqueo del receptor de IL-1R con anakinra en monocitos *in vitro* pacientes con EGC restaura la autofagia y en consecuencia la actividad del inflamósoma (figura 1).^{51,52}

Estudios *in vitro* en monocitos de pacientes con EGC demostraron que anakinra junto con la rapamicina (potente inductor de la autofagia) disminuyen la activación del inflamósoma y perfil inflamatorio de citocinas inflamatorias. Con base a lo anterior, la rapamicina se propone como terapia en los pacientes con EGC con manifestaciones inflamatorias dependientes de esteroides (figura 1).²⁹

Deficiencia del complejo de la NADPH oxidase y de la apoptosis

La regulación de la apoptosis de neutrófilos es esencial para la resolución de la inflamación y la prevención de la liberación de sus mediadores

tóxicos hacia los tejidos. La apoptosis de los neutrófilos ocurre espontáneamente en sitios de inflamación; adicionalmente, los macrófagos expresan ligandos del receptor de muerte (TNF α y Fas ligando) que pueden inducir la apoptosis de los neutrófilos. La eferocitosis es el proceso a través de la cual los macrófagos reconocen e ingieren neutrófilos apoptóticos. La eferocitosis desencadena la activación de macrófagos tipo M2 asociados a la producción de IL-4, resolución de la inflamación y reparación del daño tisular. La eferocitosis lleva a respuestas antiinflamatorias, incluyendo la producción de prostaglandina E₂, IL-10 y TGF- β por los macrófagos y la supresión del eje IL-23/IL-17 que direcciona el reclutamiento de neutrófilos.⁸

La NADPH oxidasa estimula la apoptosis de neutrófilos después de la fagocitosis con partículas opsonizadas.⁵³ Los neutrófilos carentes del complejo de la NADPH oxidasa de pacientes con EGC son resistentes a la apoptosis espontánea *in vitro*. El retardo de la apoptosis de neutrófilos en

¿Infección de COVID-19? TEST RÁPIDOS

Resultados confiables en sólo minutos

Test de Antígeno MP / Origen: Alemania

- Diagnóstico de pacientes con sospecha de infección actual
- Testeos de gran escala mediante hisopado naso u orofaríngeo
- Excelente Performance:
Sensibilidad 96,5%
Especificidad 99,1%



Test Combo IgG/IgM MP / Origen: Alemania

- Detección de anticuerpos presentes en sangre, suero o plasma.
- Seguimiento durante y post infección
- Excelente Performance:
Sensibilidad 94,7%
Especificidad 97,1%

LABORATORIOS BACON

Tel +54(11) 4709-0171 | Fax +54(11) 4709-2636 | www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar

Laboratorios Bacon

@laboratoriosbacon

Laboratorios Bacon



tejidos prolonga la liberación de mediadores inflamatorios y perpetúa la inflamación. También durante la fagocitosis de residuos apoptóticos, los macrófagos de pacientes con EGC tienen una producción deficiente de prostaglandina D₂ y TGF- β , lo cual contribuye a la inflamación.⁵⁴ Los macrófagos M2 que participan en la eferocitosis requieren del receptor PPAR γ para su programación hacia M2. En un estudio realizado en macrófagos de pacientes con EGC se demostró que hay disminución del receptor PPAR γ , en consecuencia, disminución de los macrófagos M2 y de la eferocitosis. Dado que las ROS son ligandos de PPAR γ , se postula que en ausencia de las ROS en EGC no hay activación de PPAR γ ; en consecuencia, se produce disminución de macrófagos M2 y de la eferocitosis. La disminución en el aclaramiento de los neutrófilos apoptóticos libera componentes intracelulares que generan inflamación y podrían favorecer la autoinmunidad observada en la EGC⁵⁵ (figura 1).

>>> CONCLUSIÓN

La EGC ha sido una oportunidad para estudiar la función de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sistema inmune innato. La ausencia de ROS producidas por la NADPH oxidasa en los neutrófilos y en los macrófagos genera manifestaciones inflamatorias y autoinmunes; sin embargo, no es del todo clara la relación de causalidad entre la falta de ROS y los síntomas inflamatorios. Los ensayos *in vitro* en humanos muestran que las ROS reaccionan con diferentes moléculas del sistema inmunitario inhibiendo o estimulando su función, lo que explica que en la EGC se afecten varias vías de la inflamación, como por ejemplo una mayor producción de citocinas proinflamatorias, un incremento en los linfocitos TH17 y una alteración en procesos como eferocitosis, apoptosis, autofagia e inflammasoma. El entendimiento de los mecanismos que conducen a la inflamación en la deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa ha llevado a plantear nuevos tratamientos que actúan en procesos como la autofagia o el inflammasoma.

>>> REFERENCIAS

Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular neutrophil oxidants: from laboratory curiosity to clinical reality. *J Immunol.* 2019;202(11):3127-3134. DOI: 10.4049/jimmunol.1900235

Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited

disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130-2139. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844563

Buvelot H, Jaquet V, Krause KH. Mammalian NADPH oxidases. *Methods Mol Biol.* 2019;1982:17-36. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_2

Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Blancas-Galicia L, Prando C, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol.* 2011;12(3):213-221. DOI: 10.1038/ni.1992

Lambeth JD, Neish AS. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:119-145. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104651

Koga H, Terasawa H, Nuno H, Takeshige K, Inagaki F, Sumimoto H. Tetratricopeptide repeat (TPR) motifs of p67(phox) participate in interaction with the small GTPase Rac and activation of the phagocyte NADPH oxidase. *J Biol Chem.* 1999;274(35):25051-25060. DOI: 10.1074/jbc.274.35.25051

Magnani F, Mattevi A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Curr Opin Struct Biol.* 2019;59:91-97. DOI: 10.1016/j.sbi.2019.03.001

Singel KL, Segal BH. NOX2-dependent regulation of inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(7):479-490. DOI: 10.1042/CS20150660

Buck A, Sanchez-Klose FP, Venkatakrisnan V, Khamzeh A, Dahlgren C, Bylund J, et al. DPI selectively inhibits intracellular NADPH oxidase activity in human neutrophils. *Immunohorizons.* 2019;3(10):488-497. DOI: 10.4049/immunohorizons.1900062

Reshetnikov V, Hahn J, Maueroeder C, Czegley C, Muñoz LE, Herrmann M, et al. Chemical tools for targeted amplification of reactive oxygen species in neutrophils. *Front Immunol.* 2018;9:1827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01827

Blancas-Galicia L, Santos-Chavez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):475-493. DOI: 10.1007/s10875-020-00750-5

Rosenbaum BE, Shenoy R, Vuppula S, Thomas K, Moy L, Kaul A. Colitis as the sole initial presentation of chronic granulomatous disease: histopathologic clues to diagnosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(11):1229-1231. DOI: 10.1097/INF.0000000000001284

Magnani A, Brosselin P, Beaute J, de Vergnes N, Mouy R, Debré M, et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):655-662. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.014

Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol.* 2008;28(Suppl 1):S67-S72. DOI: 10.1007/s10875-007-9160-5

Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect.* 2014;69(Suppl 1):S32-S35. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.013

Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(1):3-10. DOI: 10.1007/s12016-009-8136-z

Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnette J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-169. DOI: 10.1097/00005792-200005000-00003

Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-2557.

M
MONTEBIO

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)

Test más rápido y menos doloroso para el paciente



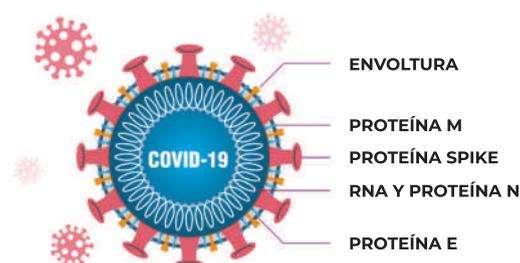
- ✓ **Tiempo de muestra:** 15 minutos
- ✓ **Muestra:** Hisopado nasal
- ✓ **Temperatura de almacenamiento:** 2-30° C / 36-86° F
- ✓ **Pack size:** 25 tests/kits
- ✓ **Test más rápido y menos doloroso para el paciente**

- ✓ Proceso de testeo fácil y conveniente para el profesional
- ✓ Efectivo en la detección de la variante SARS-CoV-2
- ✓ Adecuado para Point of Care Testing
- ✓ No requiere equipamiento extra

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal) es un rápido inmunoensayo cromatográfico para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2 presentes en la cavidad nasal en humanos. Este test detecta fragmentos de proteínas del virus SARS-CoV-2 a partir de una muestra nasal de los pacientes. STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal) puede proporcionar un test mas conveniente tanto para el profesional como para el paciente.

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal) detecta nuevas variantes (mutadas en gen Spike)

La proteína objetivo del Test Nasal STANDARD Q COVID-19 Ag es la proteína N.



PROCEDIMIENTO DEL TEST



INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS



CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal). Resultado del Central Research Laboratory en India

Tipo de muestra	RT-PCR			
	Positivo	Negativo	Total	
STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)	Positivo	101	0	101
	Negativo	3	399	402
	Total	104	399	503

Sensibilidad: 97.12% - Especificidad: 100%

INFORMACIÓN PARA PEDIDOS

STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)

Cat. No.	Producto	Temperatura de almacenamiento	Test / Kit
09COV31D	STANDARD Q COVID-19 Ag Test (Nasal)	2-30°C/36-86°F	25

M
MONTEBIO

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

DOI:10.1007/s12325-017-0636-2

De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1097-1103. DOI:10.1016/j.jaci.2008.07.050

Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editores. *GeneReviews®*. EE. UU.: University of Washington;1993.

Thomas DC. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity. *Free Radic Biol Med.* 2018;125:44-52. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.011

López-Hernández I, Guzmán-Martínez MN, Medina-Vera I, et al. Clinical manifestations in carriers of X-linked chronic granulomatous disease in Mexico. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):134-136. DOI:10.18176/jiaci.0343

Gennery AR, Albert MH, Slatte MA, Lankester A. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Front Pediatr.* 2019;7:445. DOI:10.3389/fped.2019.00445

Álvarez-Cardona A, Rodríguez-Lozano AL, Blancas-Galicia L, Rivas-Larrauri FE, Yamazaki-Nakashimada MA. Intravenous immunoglobulin treatment for macrophage activation syndrome complicating chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2012;32(2):207-211. DOI:10.1007/s10875-011-9616-5

Kuijpers T, Lutter R. Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. *Cell Mol Life Sci.*

2012;69(1):7-15. DOI:10.1007/s00018-011-0834-z

Freeman AF, Marciano BE, Anderson VL, Uzel G, Costas C, Holland SM. Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(9):806-808. DOI:10.1097/INF.0b013e318218181d

Venegas-Montoya E, Sorcia-Ramírez G, Scheffler-Mendoza S, Blancas-Galicia L, Bustamante J, Espinosa-Rosales F, et al. Use of corticosteroids as an alternative to surgical treatment for liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(12):2254-2255. DOI:10.1002/pbc.26140

Noel N, Mahlaoui N, Blanche S, Suárez F, Durieu I, Sokol H, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with inflammatory manifestations of chronic granulomatous disease: a retrospective case series. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):997-1000. DOI:10.1016/j.jaci.2013.04.059

Gabrion A, Hmitou I, Moshous D, Neven B, Surez F, Picard C, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition counterbalances the inflammatory status of immune cells in patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1641-1649. DOI:10.1016/j.jaci.2016.08.033

Henriet SS, Jans J, Simonetti E, Kwon-Chung KJ, Hermans PWM, Warris A, et al. Chloroquine modulates the fungal immune response in phagocytic cells from patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis.* 2013;207(12):1932-1939. DOI:10.1093/infdis/jit103

Hui X, Liu D, Wang W, Hou J, Ying W, Zhou Q, et al. Low-dose Pioglitazone does not increase ROS production in chronic granulomatous disease patients with severe infection. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):131-137. DOI:10.1007/s10875-019-00719-z

Van de Geer A, Nieto-Patlan A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, de Boer M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3957-375. DOI:10.1172/JCI97116

Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Li XJ, Marchal CC, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective

defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood.* 2009;114(15):3309-3315. DOI:10.1182/blood-2009-07-231498

Wright M, Chandrakasan S, Okou DT, Yin H, Jurickova I, Denson LA, et al. Early onset granulomatous colitis associated with a mutation in NCF4 resolved with hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr.* 2019;210:220-225. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.03.042

Conway KL, Goel G, Sokol H, Manocha M, Bhan AK, Xavier RJ, et al. p40phox expression regulates neutrophil recruitment and function during the resolution phase of intestinal inflammation. *J Immunol.* 2012;189(7):3631-3640. DOI:10.4049/jimmunol.1103746

Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, Coomber EL, Dufficy ER, Beenken AE, et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):782-785. DOI:10.1016/j.jaci.2018.09.019

Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Sigurdsson S, Jensson BO, Theodors F, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):4447. DOI:10.1038/s41467-018-06964-x

Dinauer MC. Neutrophil defects and diagnosis disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:11-29. DOI:10.1007/978-1-0716-0154-9_2

Chan TY, Yen CL, Huang YF, Lo PC, Nigrovic PA, Cheng CY, et al. Increased ILC3s associated with higher levels of IL-1beta aggravates inflammatory arthritis in mice lacking phagocytic NADPH oxidase. *Eur J Immunol.* 2019;49(11):2063-2073. DOI:10.1002/eji.201948141

Horváth R, Rožková D, Lašt'ovička J, Poloučková A, Sedláček A, Sedivá A, et al. Expansion of T helper type 17 lymphocytes in patients with chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;166(1):26-33. DOI:10.1111/j.1365-2249.2011.04449.x

Kobayashi SD, Voyich JM, Braughton KR, Whitney AR, Nauseef WM, et al. Gene expression profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous disease. *J Immunol.* 2004;172(1):636-643. DOI:10.4049/jimmunol.172.1.636

Petersen JE, Hiran TS, Goebel WS, Johnson C, Murphy RC, Azmi FH, et al. Enhanced cutaneous inflammatory reactions to *Aspergillus fumigatus* in a murine model of chronic granulomatous disease. *J Invest Dermatol.* 2002;118(3):424-429.

Morgenstern DE, Gifford MA, Li LL, Doerschuk CM, Dinauer MC. Absence of respiratory burst in X-linked chronic granulomatous disease mice leads to abnormalities in both host defense and inflammatory response to *Aspergillus fumigatus*. *J Exp Med.* 1997;185(2):207-218. DOI:10.1084/jem.185.2.207

Han W, Li H, Cai J, Gleaves LA, Polosukhin VV, Segal BH, et al. NADPH oxidase limits lipopolysaccharide-induced lung inflammation and injury in mice through reduction-oxidation regulation of NF- κ B activity. *J Immunol.* 2013;190(9):4786-4794. DOI:10.4049/jimmunol.1201809

Bylund J, MacDonald KL, Brown KL, Mydel P, Collins VL, Hancock REW, et al. Enhanced inflammatory responses of chronic granulomatous disease leukocytes involve ROS-independent activation of NF- κ B. *Eur J Immunol.* 2007;37(4):1087-1096. DOI:10.1002/eji.200636651

Gazendam RP, van de Geer A, van Hamme JL, Helgers L, Rohr J, Picard C, et al. Proinflammatory cytokine response toward fungi but not bacteria in chronic granulomatous disease. *J*

Allergy Clin Immunol. 2016;138(3):928-930. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.035

Henriet SS, van de Sande WW, Lee MJ, Simonetti E, Momany M, Verwij PE, et al. Decreased cell wall galactosaminogalactan in aspergillus nidulans mediates dysregulated inflammation in the chronic granulomatous disease host. J Interferon Cytokine Res. 2016;36(8):488-498. DOI: 10.1089/jir.2015.0095

Weisser M, Demel UM, Stein S, Touzot F, Santilli G, Sujer S, et al. Hyperinflammation in patients with chronic granulomatous disease leads to impairment of hematopoietic stem cell functions. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):219-228. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.028

Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. Cell Res. 2011;21(1):103-115. DOI: 10.1038/cr.2010.178

Deffert C, Carneseccchi S, Yuan H, Rougemont AL, et al. Hyperinflammation of chronic granulomatous disease is abolished by NOX2 reconstitution in macrophages and dendritic cells. J Pathol. 2012;228(3):341-350. DOI: 10.1002/path.4061

De Luca A, Smeekens SP, Casagrande A, Conway KL, Begun J, Begun J, et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(9):3526-3531. DOI: 10.1073/pnas.1322831111

Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase

defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. Blood. 2010;116(9):1570-1573. DOI: 10.1182/blood-2010-01-264218

Zeng MY, Miralda I, Armstrong CL, Uriarte SM, Bagaitkar J. The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses. Mol Oral Microbiol. 2019(2);34:27-38. DOI: 10.1111/omi.12252

Brown JR, Goldblatt D, Buddle J, Morton L, Thrasher AJ. Diminished production of anti-inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). J Leukoc Biol. 2003;73(5):591-599. DOI: 10.1189/jlb.1202599

Fernández-Boyanapalli R, Frasch SC, Riches DW, Vandivier RW, Henson PM, Bratton DL. PPAR γ activation normalizes resolution of acute sterile inflammation in murine chronic granulomatous disease. Blood. 2010;116(22):4512-4522. DOI: 10.1182/blood-2010-02-272005

AVAN
Tecnologías IVD



H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

De diseño simple pero confiable. Descarte directo por lo que reduce el riesgo de las obstrucciones y la contaminación cruzada. Procesa grandes volúmenes de trabajo en forma automatizada.

GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

Fácil de usar, fácil de mantener. La evolución en el análisis de gases en sangre con una nueva propuesta innovadora de Techno Medica Co. Ltd.



Analizadores de GASES EN SANGRE

Padre M. Ashkar N°688 - (CP1672) Gral. San Martín, Bs. As. Argentina
(54 11) 4754-2168 rot. - Whatsapp +54 9 11 6228-4796
info@avan.com.ar - www.avan.com.ar



COYA
sistemas

COYA sistemas, 22 años de trayectoria

>>> La empresa cumplió 22 años de una consolidada trayectoria en el mercado de soluciones de software para laboratorios de análisis clínicos.

>>> HACIENDO HISTORIA

La empresa tiene sus orígenes en la ciudad de Santa Fe, en el año 1.999, cuando se implementa la primera versión del sistema de gestión **COYA Laboratorios** en uno de los principales efectores públicos, el Hospital J. B. Iturraspe. Además de ser el primer laboratorio público informatizado de la región, fue un poco más allá desarrollando las “interfaces” de equipos de diagnóstico que contaban en ese momento, logrando transmitir de forma electrónica la información de peticiones y resultados de manera bidireccional, siendo en el interior del país, uno de los pioneros en lograr esta integración.

A partir de este logro, la constante evolución y desarrollo de los productos, soporte y asistencia postventa, y un creciente equipo inter-

disciplinario con una gran calidad humana, COYA comenzó a sumar clientes, tanto en el sector público como privado, y con el transcurrir de los años, expandiéndose a lo largo y ancho de nuestro país, en laboratorios de todos los tamaños.

A mediados de la década del 2.000, con la masificación de los servicios de internet en los hogares, los laboratorios comenzaron a solicitar páginas webs para que los pacientes puedan consultar sus resultados, plataforma que se desarrolló rápidamente y tuvieron una aceptación masiva en los clientes, ya que no solo los pacientes podían ingresar a ver sus resultados, sino también, médicos, derivantes y servicios externos.

Hoy las oficinas centrales se localizan en Santa Fe, pero contamos con alianzas estratégicas con empresas dedicadas a la comercialización de



COYALAB

Su LIS en la nube.

TU LABORATORIO,
DONDE VOS ESTÁS.



COYALAB.NET

- 01** En un sistema web, que permite realizar todos los procesos informáticos de un laboratorio.
- 02** Funciona desde tu navegador web, en tu PC, tablet o celular.
- 03** Si ya usás COYA, no perdés ningún dato, se migra la información.



**OBTÉN ACCESO SEGURO EN
DÓNDE SEA, CUANDO SEA Y
EN CUALQUIER DISPOSITIVO.**



Creado por **COYA**
sistemas

Iturraspe 2246 (S3002BJF)
Santa Fe, Argentina

Tel: (54) 0342-455-1286 / Líneas Rotativas
info@coyasistemas.com.ar

- Ágil ingreso de pacientes y prestaciones.
- Informes y planillas parametrizables.
- Interfaces con equipos analizadores.
- Validación de resultados.
- Integración con otros laboratorios.
- Envío por correo electrónico de informes.
- Documentación y soporte online.

equipamientos bioquímicos, que distribuyen y brindan soporte de nuestros productos, en Buenos Aires: **Avan Tecnología – IVD**, Córdoba: **Distribuidora Palacio** y Chaco: **Sada – Tecnología y Salud**.

>>> HACIENDO FUTURO

Durante todos estos años, nuestras soluciones informáticas han estado en constante evolución, generando nuevas versiones de COYA Laboratorios para satisfacer a todos nuestros clientes, con más funcionalidades, mayor potencial y más conectividad con nuevos equipamientos.

Desde el año 2.015, observando el mercado de los LIS, aparecieron algunas opciones que funcionaban en la web, pero no eran lo suficientemente dinámicos, ágiles y potentes. Por otro lado, se suma la masividad del uso de los celulares, tanto para actividades personales como laborales. Es decir, una aplicación web debía “adaptarse” a todo tipo de dispositivo (tamaños de pantallas y velocidades de internet), y dejar de ser un requerimiento, sino una obligatoriedad. Es así como COYA tuvo la iniciativa de comenzar un nuevo proyecto, el cual pretendía lograr algo distinto, disruptivo para el momento y los años venideros. Lograr que una “aplicación web” que sea intuitiva, sencilla de utilizar, pero con versatilidad y suficientes funcionalidades para que cumpla con todos los requerimientos, sin descuidar la performance, para que los usuarios tengan una experiencia de uso agradable.

Este proceso llevó un tiempo, ya que se necesitó repensar conceptos, y reescribir muchas partes del software. Obviamente, para esto, se necesitó encontrar todas las herramientas de desarrollo correctas para cada parte del proyecto, las cuales pudieran cumplir con todos los objetivos planteados, y fue así como, en 2.016, nos pusimos en carrera con el desarrollo de COYALab.Net sobre las bases sólidas y robustas que caracterizan al producto.

A medida que se avanzaba con la plataforma, el desafío era mucho mayor, y se requería de más funcionalidades. Se necesitaron dos años para el primer prototipo, el cual fue presentado a

principios del 2.018 y a partir del segundo semestre del mismo año, comenzaron las implementaciones en entornos de producción.

COYALab.Net, es mucho más que un LIS, cumple la misión de cerrar y al mismo tiempo abrir el ecosistema de la familia de productos de COYA sistemas.

Cuando se habla de “cerrar”, nos referimos a la compatibilidad con todo el resto de la familia COYA, que posibilita cualquier migración, integración y complemento entre los productos propios. Si nombramos “abrir”, queremos decir que es una potente plataforma de interoperabilidad (conexión entre distintos sistemas, por ej. Historias Clínicas Electrónicas, HIS, entre otros) con protocolos estándares como HL7, FHIR, y personalizados.

Hoy **COYALab.Net** es una realidad que puede llevarse en el bolsillo, para consultar una historia clínica, validar un resultado y enviarlo por email directamente desde la plataforma, como para recolectar muestras y escanear los códigos de barra de los tubos con la cámara del teléfono.

Hoy podemos decir que contamos con un ecosistema que permite adaptarse a cualquier topología y tamaño de laboratorio, con un alto grado de tecnología, utilizado de manera eficiente.

El futuro es hoy, es COYALab.Net.





COYA sistemas S.R.L.

www.coyalaboratorios.com.ar

www.coyalab.net

Teléfonos:

(+54) 0342-417 COYA (2692) (rotativa)

(+54) 0342-455 1286

Email:

info@coyasistemas.com.ar

Redes:

IG/coyalab

FB/coyalaboratorios

Rubro:

Sistemas/Software de gestión para Laboratorios

CENTRO DE DERIVACIÓN

- Asesoramiento y consulta permanente.
- Trazabilidad de las muestras.
- Política de seguridad de envíos.
- Adecuado abastecimiento de materiales de apoyo necesarios para la correcta derivación.
- Confiabilidad en los resultados.
- Directorio de Análisis.

CLIENTES: Aseguradoras de Riesgo de Trabajo - Centros de Diálisis
Clínicas Veterinarias - Hospitales Públicos - Hospitales Privados
Laboratorios Clínicos Humanos - Laboratorios Clínico Veterinarios
Policlínicos - Sanatorios - Logística

LABORATORIO CENTRAL

San Lorenzo 164 - Tel/Fax: 54 - 2983 - 420867 (central rotativo)
Urgencia: (02983) 15 406395 - (B7500IGD) Tres Arroyos - Bs As.
E-mail: cismalab@cismalab.com.ar - www.cismalab.com.ar





STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

Utilidad de las pruebas de laboratorio para detectar SARS-CoV-2

>>> Laboratorio Stamboulian nos presenta un interesante artículo sobre las pruebas diagnósticas microbiológicas para la detección del SARS-CoV-2, la importancia de la toma de muestra y la descripción de las técnicas y métodos disponibles en la actualidad para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad por SARS-CoV-2.

>>> AUTOR

Edgardo Sturba - Bioquímico asesor científico de Laboratorio Stamboulian Servicios de Salud. Fundación Centro de Estudios Infectológicos FUNCEI.

>>> CORRESPONDENCIA

Edgardo Sturba
Email: esturba@stamboulian.com.ar

>>> RESUMEN

Las pruebas diagnósticas microbiológicas para la detección del SARS-CoV-2 constituyen herramientas esenciales en la lucha contra la pandemia de COVID-19, tanto para el manejo clínico de los pacientes como para la toma de decisiones

epidemiológicas. Existen distintos tipos de toma de muestra y de test. El tipo y toma de muestra es fundamental para la eficiencia de las pruebas de detección directa. Si bien las pruebas de detección de ácidos nucleicos (PCR) constituyen el estándar de oro actual, deben considerarse ciertos factores para evitar falsos negativos. Las pruebas de detección de antígeno son menos sensibles pero por ser muy específicas tienen un alto valor predictivo positivo en aquellos pacientes con menos de 5 a 7 días de los síntomas. Las pruebas de detección de anticuerpos solo son útiles en situaciones especiales.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Diagnóstico, Muestra, PCR, Antígeno, Serología, Molecular

>>> INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus envueltos cuyo genoma consiste en una única molécula de ácido ribonucleico (ARN) simple cadena de sentido positivo. Pertenecen a la familia *Coronaviridae* que se subdivide en *Torovirinae* y *Coronavirinae*. Esta última se clasifica en cuatro géneros: *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* y *Deltacoronavirus* de acuerdo con sus propiedades antigénicas y relación filogenética. Las partículas de coronavirus son mayormente esféricas, con rango de tamaño de 50 a 200 nm y un diámetro promedio de 118-136 nm. Las proteínas de superficie denominadas espiga (Spike), por su forma de espícula es característica de la familia. Más internamente y rodeada por la envoltura viral, está la nucleocápside, la proteína que se encuentra en mayor cantidad, adopta una estructura helicoidal y presenta forma de ovillo. En la envoltura se insertan las proteínas virales S, E y M. (Figura 1).

Las distintas pruebas de laboratorio para

la detección de SARS-CoV-2 tienen un rol importante para el diagnóstico, la clínica y la epidemiología. Las pruebas directas detectan algún componente viral: proteínas de su estructura o el ARN simple cadena positiva (Figura 1), mientras que las indirectas detectan los diferentes tipos de anticuerpos que produce el paciente infectado o vacunado al enfrentarse al virus o a un componente de este.

>> **Figura 1.** El virus SARS-CoV-2 posee un genoma ARN de simple cadena de polaridad positiva, de 26-32 kb de longitud. A partir de esta molécula se traducen al menos 27 proteínas, incluidas 16 no estructurales y 4 estructurales necesarias para cumplir el ciclo de replicación completo. A las 4 proteínas estructurales generadas por los genes E, M, N y S, se agregan dos fragmentos abiertos de lectura (ORF1a y ORF1b). Estos son los principales sectores del genoma viral hacia donde se dirigen las técnicas moleculares.³
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980687/#&gi>

ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test

es un ensayo inmunocromatográfico rápido realizado con oro coloidal para la detección cualitativa de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de todos los isotipos (IgG, IgM, IgA) específico para el VIH-1, incluidos el subtipo O y el VIH-2 simultáneamente.

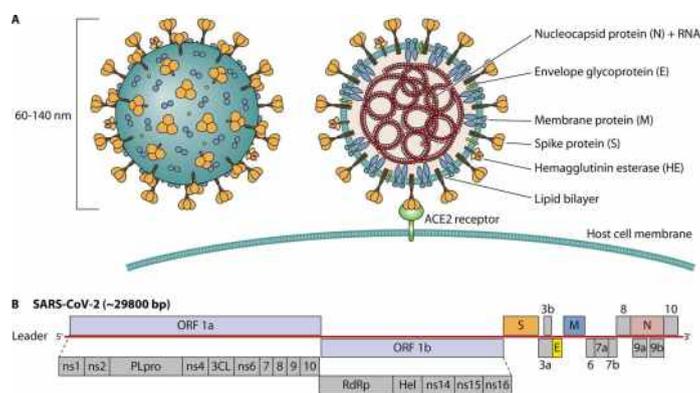
- Sensibilidad Diagnóstica 99,8 %
- Especificidad 100%
- Resultados en 15 minutos
- Suero, Plasma o Sangre entera
- Kit x 40 determinaciones
- Amplia fecha de vencimiento



CROMOION
 ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
 División Diagnóstico - Biología Molecular

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
 Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires
 mail: reporte@cromoion.com
www.cromoion.com
 Tel: +54 11 4644-3205/06

d=article-figures&pid=fig-2-uid-1



Muestras a estudiar

Habitualmente la muestra clínica más adecuada para el estudio directo de virus respiratorios es el hisopado nasofaríngeo como representante del tracto respiratorio superior (TRS). En su reemplazo se usó el hisopado de ambas narinas y se agregó el faríngeo en el mismo tubo, pero como luego se demostró que el aporte de la toma faríngea era insignificante, en la actualidad se usa el hisopado nasal profundo (cornete medio) de ambas narinas.

Cuando se extendió la realización de pruebas a pacientes asintomáticos, surgió la necesidad de tomar muestras de modo menos molesto. Así se incorporó la toma de muestra de saliva, que genera resultados excelentes siempre que se realice en las condiciones indicadas.

Para el estudio de poblaciones con muy baja prevalencia o baja probabilidad de pre-test positivo (como ámbitos educativos, administraciones públicas, empresas, geriátricos, entre otros), una alternativa interesante que probó muy buenos resultados fue la realización de pools (5 a 10 muestras por pool) de hisopados nasofaríngeos con metodologías de RT-PCR en tiempo real.

En pacientes con alta sospecha y enfermedad moderada o grave, cuando las muestras del TRS no se pueden tomar o sus resultados son negativos, se sugiere estudiar muestras del tracto respiratorio inferior (TRI) como por ejemplo, lavado bronco alveolar, lavado bronquial, esputo.

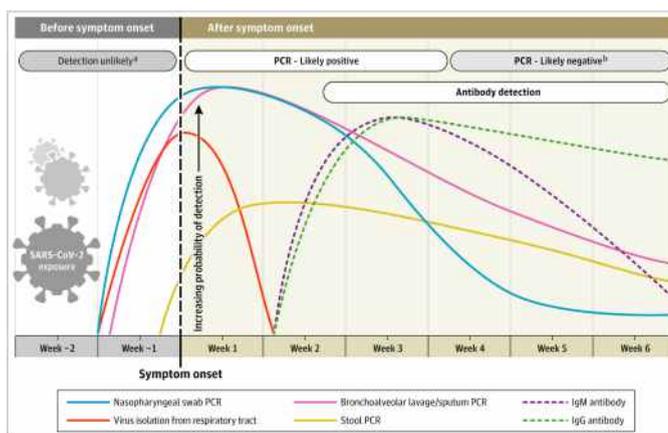
Las pruebas indirectas son más sencillas, ya que la muestra es suero, plasma o sangre

entera. En estos estudios es muy importante conocer en qué período de la enfermedad se realiza la toma.

Pruebas a realizar

Luego de decidir el tipo de muestra más adecuada para cada situación se realizan los tests. Para ello se toma como referencia orientativa la curva de evolución de los distintos componentes a detectar. (Figura 2).

>> **Figura 2.** Variación estimada a lo largo del tiempo en las pruebas de diagnóstico para la detección de la infección por SARS-CoV-2 en relación con el inicio de los síntomas. Fuente Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249–2251.



Si bien se considera como estándar de oro a la detección de ARN viral por RT-PCR en tiempo real, en determinadas situaciones puede presentar resultados falsos negativos. Para evitarlo se debe considerar: a) Tipo y calidad de la muestra. Siempre que existe alta sospecha clínica se recomienda repetir el estudio con una nueva muestra, en particular del TRI; b) Características de los estudios moleculares: considerar que cada uno posee distinto límite de detección, con diferentes sensibilidades; c) Sistemas de aislamiento: deben evaluarse con controles internos de calidad de muestra y eficiencia y validarse para las diferentes matrices utilizadas. Los métodos automatizados de aislamiento de AN demostraron ser más eficientes que los manuales; d) Amplificación: como cebadores y sondas específicas de diferentes segmentos para la amplificación del genoma viral pueden modificar la capacidad de detección, se

debe amplificar al menos dos regiones diferentes; e) Controles de calidad internos y externos: del tipo de fluoróforo utilizado y del equipo de amplificación y detección.

En las técnicas moleculares los sectores del genoma viral más utilizados son los siguientes genes: E, N, RdRp, ORF 1a, ORF1b y S. El gen E es uno de los más sensibles pero menos específico, considerando que presenta alta homología con otras especies de coronavirus. El gen S se utiliza cada vez menos por ser el más afectado por las nuevas variantes (presentan modificaciones en dicho gen que tiene implicancias en la proteína de la espiga). El segmento RdRp del ORF1b se utilizó en un comienzo por su alta especificidad pero presenta menor sensibilidad. Los más sensibles y una de las combinaciones más utilizadas es la que reúne al gen N y ORF y todas sus variantes.

Otras metodologías moleculares son las amplificaciones isotérmicas. La que más se utiliza y

conoce es la técnica de LAMP (loop-mediated isothermal amplification). Es más rápida que una RT-PCR en tiempo real tradicional, tiene menor tiempo de amplificación, no se realiza aislamiento de AN, la detección es colorimétrica a ojo desnudo, pero es menos sensible y específica.

También existen técnicas de RT-PCR en tiempo real donde se evita el aislamiento de AN con un pretratamiento. Esto reduce el tiempo de todo el proceso y genera muy buenos resultados siempre que las muestras no posean inhibidores (el pretratamiento para eliminar los inhibidores debe ser más agresivo y eso demanda mayor tiempo).

Los métodos rápidos moleculares (POC) permiten realizar una técnica de RT-PCR en tiempo real o isotérmica con excelentes resultados de sensibilidad y especificidad, pero su costo es muy alto en comparación con otras metodologías rápidas de detección de antígeno.

 **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



Cuando se necesita una metodología de detección directa pero no se tiene acceso a una técnica molecular o no se puede realizar por otros motivos, se debe recurrir a las técnicas de detección de antígeno rápidas, principalmente la proteína de la nucleocápside. Poseen muy buena especificidad pero su principal inconveniente es su baja sensibilidad: si bien los estudios científicos muestran una variabilidad extrema desde 0 a 90, se considera que la sensibilidad promedio se encuentra entre el 70-80%. Su valor predictivo positivo es alto en personas con altas probabilidades de ser positivas (sintomáticas con menos de 5 a 7 días desde el comienzo de los síntomas). Por eso, la primera indicación para estas pruebas es en pacientes sintomáticos. En estos casos, todos los resultados negativos deben ser confirmados con RT-PCR en tiempo real tradicional. Estas pruebas también se recomiendan en seguimiento de contacto estrecho, en particular cuando no se tiene acceso por diferentes motivos a una prueba molecular.

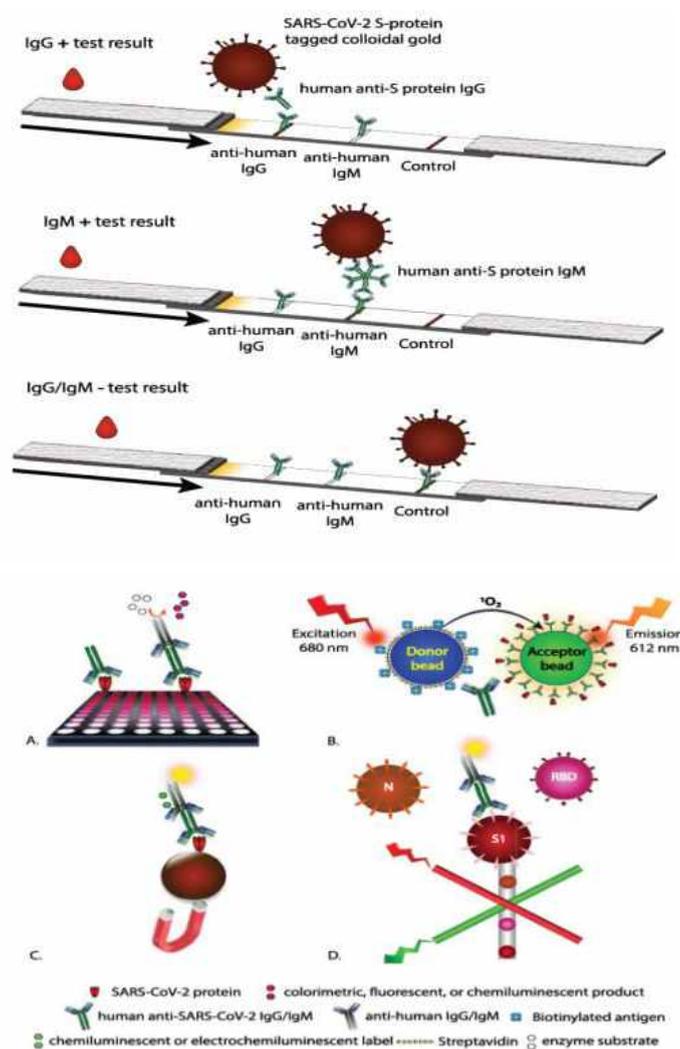
Los estudios de viabilidad viral a través del cultivo viral, comparados con las técnicas moleculares, demostraron que aquellos pacientes con umbrales de ciclo o *Crossing Thresholds* (CT) mayores a 28 o 30 poseen baja carga viral y, por lo tanto, una menor o nula transmisión viral. Estos coinciden con aquellos pacientes que tienen estudios de detección de antígeno negativo, sugiriendo que su falta de sensibilidad no implicaría riesgo de transmisión.

Las pruebas indirectas, detectan la presencia de anticuerpos IgG/ IgM que pueden producirse casi simultáneamente a partir de la primera semana de la infección, los IgM perduran menos tiempo y los IgG hasta 6 a 8 meses según datos conocidos hasta el momento. La sensibilidad de las diferentes pruebas IgG e IgM aumenta con el paso de los días luego de los síntomas: luego de los 21 a 28 días post infección la sensibilidad para los AC IgG es superior al 98% y la especificidad es cercana al 99%.

Existen varias técnicas para medir AC, desde los métodos rápidos a los más tradicionales enzimoinmunoensayos como ELISA, quimioluminiscencia (QL) y otros homogéneos o con

partículas magnéticas (Figura 3). Los trabajos muestran sensibilidades y especificidades similares.

>> **Figura 3y3bis.** Ver: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7654332/figure/fig4/> y <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7654332/figure/fig3/>⁽¹⁶⁾



Es muy importante conocer el componente antigénico que utilizan los diferentes ensayos: algunos miden AC contra las dos proteínas antigénicas más importantes (la nucleocápside y la espiga) y otros solo miden AC contra una de estas proteínas.

Este es un punto importante para considerar cuando se requiere medir anticuerpos post infección natural o luego de la vacunación. Para medir AC post vacunación la prueba de AC elegida debe estar dirigida contra el componente antigénico de la vacuna. Si es una vacuna mRNA o vectorial cuyo componente antigénico es la proteína

*Desde siempre enfocados en la lucha
contra el vector Aedes Aegypti*

DENGUE

TEST RÁPIDO



OnSite® Dengue Ag Rapid Test

Inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa del antígeno NS1 del dengue (DEN1, 2, 3, 4) en suero, plasma o sangre entera



ONE STEP Anti-Dengue (IgM & IgG) Tri-line Test

Ensayo inmunocromatográfico rápido realizado con oro coloidal, para la detección cualitativa de anticuerpos (IgM e IgG) contra el virus del dengue (DV) en sangre total humana, suero o plasma.

ELISA



DENV Detect™ IgM Capture ELISA, kit x 96 det
DENV Detect™ IgG Capture ELISA, kit x 96 det
DENV Detect™ NS1 ELISA, kit x 96 det



CROMOION

ABASTECIMIENTO INTEGRAL HOSPITALARIO
División Diagnóstico - Biología Molecular

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos Aires
mail: reporte@cromoion.com
www.cromoion.com
Tel: +54 11 4644-3205/06

espiga, se debe utilizar una prueba que mida AC IgG contra esa misma proteína, de lo contrario los resultados no serán válidos. Mientras que si la vacuna es a virus inactivado se debe utilizar una prueba que mida AC contra ambas proteínas o al menos la nucleocápside que se encuentra en mayor cantidad.

En la medición de AC también hay que considerar si las pruebas son cualitativas o cuantitativas. Si se busca conocer si una persona tuvo contacto con el virus es suficiente con una técnica cualitativa. Si se quiere evaluar la concentración de AC producido por una vacuna, son de elección las técnicas cuantitativas. Existen pocos métodos hasta la actualidad que informen en UI/ml y que, por consiguiente, sean resultados comparables y evaluables. Si a esto se suma que no se conoce cuál es la concentración de AC que indica verdadera protección, y que los pacientes cuyos AC son negativos tanto post infección natural como post vacunación pueden estar protegidos, la indicación de las pruebas serológicas en estas situaciones no se recomienda por carecer de todo valor clínico.

Las pruebas serológicas estarían indicadas en: estudios epidemiológicos para evaluar circulación viral en una población dada, estudio de muestras donantes de plasma convaleciente, niños con síndromes inflamatorios multisistémicos y en situaciones particulares post vacunación como, por ejemplo, los pacientes inmunocomprometidos.

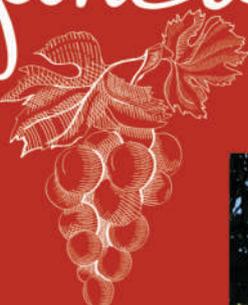
Si bien los trabajos indican una correlación directa entre AC anti Spike y AC neutralizantes, no está claro su rol en la prevención de la infección ni en la capacidad de portar el virus y contagiar a otras personas. No se conoce hasta el momento el rol que juega en la protección la inmunidad celular que además no se estudia en los laboratorios de clínica.

>>> BIBLIOGRAFÍA:

1. Sociedad Argentina de Virología. División de la Asociación Argentina de Microbiología. Informe de SARS-CoV-2. Buenos Aires, 26 de marzo de 2020.
2. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. 2020. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 58:e00512-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>.
3. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021 May 12;34(3):e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20. PMID: 33980687; PMCID: PMC8142517.
4. Dhama K. et al. 2020. Coronavirus disease 2019 –COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 33:e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
5. T Jefferson, EA Spencer, J Brassey, C Heneghan, Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review, *Clinical Infectious Diseases*, 2020; ciaa1764. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1764>
6. Yelin I. et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR Test in Multi sample Pools. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2073-2078. doi: 10.1093/cid/ciaa531. PMID: 32358960; PMCID: PMC7197588.
7. Ben-Ami R. et al. Large-scale implementation of pooled RNA extraction and RT-PCR for SARS-CoV-2 detection. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1248-1253. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.009. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32585353; PMCID: PMC7308776.
8. Binnicker MJ. Challenges and Controversies to Testing for COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020 Oct 21;58(11):e01695-20. doi: 10.1128/JCM.01695-20. PMID: 32817231; PMCID: PMC7587118.
9. Vogels CBF. et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nat Microbiol.* 2020 Oct;5(10):1299-1305. doi: 10.1038/s41564-020-0761-6. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651556.
10. Theel ES. et al. Application, Verification, and Implementation of SARS-CoV-2 Serologic Assays with Emergency Use Authorization. *J Clin Microbiol.* 2020 Dec 17;59(1):e02148-20. doi: 10.1128/JCM.02148-20. PMID: 33020185; PMCID: PMC7771455.
11. Dinnes J. et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.pub2. Accessed 23 June 2021.
12. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126180; PMCID: PMC7584564.
13. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y. et al; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 25;6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652. PMID: 32584464; PMCID: PMC7387103.
14. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 Versión 2. Buenos Aires, mayo de 2021.
15. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(3): 353-360. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876.
16. Ernst E, Wolfe P, Stahura C, Edwards KA. Technical considerations to development of serological tests for SARS-CoV-2. *Talanta.* 2021 Mar 1;224:121883. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121883. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33379092; PMCID: PMC7654332.

fincarossa

CASA DE VINOS




@fincarossa www.fincarossa.com.ar

Descubri Mendoza



La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo

>>> En el presente trabajo se explican los aspectos moleculares de la cascada de la inflamación, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución. Además, se describen los efectos que tiene la exposición al plomo.

>>> AUTORES

Nadia Cristina López Vanegas, José Víctor Calderón Salinas

Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Avenida IPN. 2508, Zacatenco, C.P. 07000, Ciudad de México, México.

>>> CORRESPONDENCIA

José Víctor Calderón Salinas

Correo E: jcalder@cinvestav.mx

>>> RESUMEN

La inflamación es un fenómeno que inicia cuando se altera la homeostasis celular y tisular. El

reconocimiento de patógenos y daño celular desencadena una respuesta que implica diversos mecanismos fisiológicos y patológicos, especialmente del sistema inmune. A pesar de que las bases moleculares de la inflamación están bien estudiada, en las enfermedades donde existen procesos pro-inflamatorios y crónicos, como en la intoxicación por plomo, es necesario estudiarlos para entender la patología y sus complicaciones. En el presente trabajo se explican los aspectos moleculares de la cascada de la inflamación, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución. Además, se describen los efectos que tiene la exposición al plomo en los elementos de la respuesta inflamatoria e inmune en poblaciones expuestas y trabajadores ocupacionalmente expuestos.

Palabras clave: Citocinas, respuesta inmune, inflamación crónica, exposición a plomo, daño oxidativo.

>>> INTRODUCCIÓN

La capacidad del organismo para resolver una lesión, evitar la entrada de un agente patógeno y eliminarlo, así como responder ante el daño celular y tisular, a la aparición de una metaplasia (cambio de un tipo celular en otro debido a un estímulo anormal) y de células neoplásicas depende de la respuesta inmune, de la reacción inflamatoria y de la reparación del daño. La respuesta inmune innata y la adquirida forman una red dinámica y compleja de moléculas, células y tejidos que interactúan a nivel local y sistémico cuando se activan vías de señalización intracelular que regulan la producción de citocinas pro-inflamatorias que desencadenan inflamación.

La inflamación es un fenómeno de respuesta desencadenada por estímulos y condiciones nocivas, es una importante primera línea de defensa del organismo que se caracteriza por una cascada estrechamente regulada por procesos inmunológicos y fisiológicos que son orquestados por moléculas de señalización y por células efectoras (1).

Dado que el plomo es un metal nocivo usado en muchas actividades industriales, la exposición humana a este elemento es frecuente y puede inducir varios efectos toxicológicos dependiendo del nivel y la duración de la exposición. Tales efectos son a nivel hematopoyético, renal, cardiovascular, nervioso y reproductivo posiblemente a través del incremento en el estrés oxidante. El plomo puede incidir en patologías como la hipertensión arterial, insuficiencia renal y daño neurológico visualizado como alteraciones en la coordinación motora (2). El daño oxidativo inducido por la exposición a plomo se puede explicar porque este metal, al reducir la actividad de varias enzimas (ácido delta aminolevulínico sintetasa, ácido delta aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa) de la vía de síntesis del grupo hemo (cofactor de la hemoglobina y de citocromos), genera moléculas oxidantes y prooxidantes que propician condiciones de oxidación y autooxi-

dación con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, el plomo puede modificar los mecanismos de defensa antioxidante disminuyendo la respuesta a la primera línea de protección antioxidante, existe evidencia de que inhibe la enzima antioxidante superóxido dismutasa y la catalasa (3). La exposición a plomo además está asociada con efectos tóxicos en el sistema inmune, incrementando la incidencia de alergias, enfermedades infecciosas y autoinmunidad (4).

Inmunidad innata e inmunidad adaptativa

La defensa innata se encuentra presente desde el nacimiento y comprende los mecanismos que confieren protección inmediata, general e inespecífica contra la invasión por una amplia variedad de patógenos. Las barreras mecánicas y químicas de la piel y las mucosas constituyen la primera línea defensiva en esta respuesta, mientras que la segunda línea defensiva está conformada por proteínas antimicrobianas (interferones, complemento y transferrinas), los fagocitos (principalmente neutrófilos y macrófagos), células citolíticas naturales (NK, de sus siglas en inglés natural killer), la inflamación y la fiebre (5).

La inmunidad adaptativa o específica se pone en marcha ante el reconocimiento exacto y dirigido de un patógeno en particular, se desarrolla en el tiempo e incluye la activación de linfocitos específicos que puedan combatir de manera eficaz a un determinado patógeno (5). En la inmunidad adquirida se genera una respuesta amplificada y específica del tipo humoral (se producen anticuerpos por los linfocitos B) y una mediada por células (se activan linfocitos T específicos) con la posibilidad de generar memoria inmunológica, para que en una posterior exposición al patógeno la respuesta sea más rápida y efectiva (6).

Inflamación aguda y crónica

La inflamación es una reacción biológica que ocurre cuando la homeostasis de algún tejido ha sido alterada. En el proceso del daño o destrucción de un tejido se involucra el reclutamiento de elementos de la sangre hacia dicho tejido dañado, como proteínas del plasma, suero y leucocitos.

Esta migración de elementos es facilitada por alteraciones en la vasculatura local que conduce a vasodilatación, con incremento de la permeabilidad vascular y del flujo sanguíneo (1).

Distinguir entre diferentes tipos de inflamación es crítico para entender el relativo costo/beneficio para el hospedero, debido a que una baja respuesta podría resultar en una respuesta deficiente, mientras que una respuesta excesiva conducirá a un daño colateral que, si no se limita, podría causar serias patologías, por ello Ashley y colaboradores (1) proponen la clasificación de la Tabla 1.

La inflamación aguda es la respuesta temprana a la infección o a la lesión, y es rápidamente resuelta para reparar y restablecer la funcionalidad del tejido (1). Tiene una duración relativamente corta dado que dura entre minutos y varios días. Es inespecífica, puede ser inducida por una infección o una lesión y se caracteriza por una respuesta de fase aguda, que consiste en la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y la secreción de proteínas por el hígado (proteínas C reactiva y proteínas del complemento) hacia la circulación para el reclutamiento de leucocitos al sitio de lesión, para eliminar al agente agresor y limitar la magnitud del daño tisular (6).

Diferente a la inflamación aguda, la inflamación crónica resulta cuando la infección o daño persiste y tiene una duración más prolongada puesto que puede durar de días a años. Puede desarrollarse debido a un proceso inflamatorio agudo recurrente o progresivo, o de respuestas de baja intensidad que no evocan una respuesta aguda (6). Este tipo de inflamación está asociada a una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas (Tabla 1)(1).

Agentes que provocan inflamación

Las infecciones causadas por virus, bacterias, hongos, abrasiones, irritación química, deformaciones

>> **Tabla 1:** Tipos de inflamación clasificados por intensidad y duración. Modificado de [1] o

trastornos celulares, temperaturas extremas, xenobióticos (fármacos, vacunas, tóxicos) pueden desencadenar una respuesta inflamatoria (5).

Duración		
Intensidad	Aguda	Crónica
Bajo grado	Para-infamación (Estrés moderado de tejidos). Metaplasia.	Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, diabetes mellitus). Desórdenes autoinmunes. Enfermedades neurodegenerativas. Crecimiento tumoral. Daño tisular (fibrosis).
Alto grado	Respuesta de fase aguda. Liberación de citoquinas. Migración de neutrófilos. Reclutamiento de células efectoras (neutrófilos, macrófagos). Daño tisular localizado.	Sepsis. Tormenta de citoquinas. Destrucción del tejido.

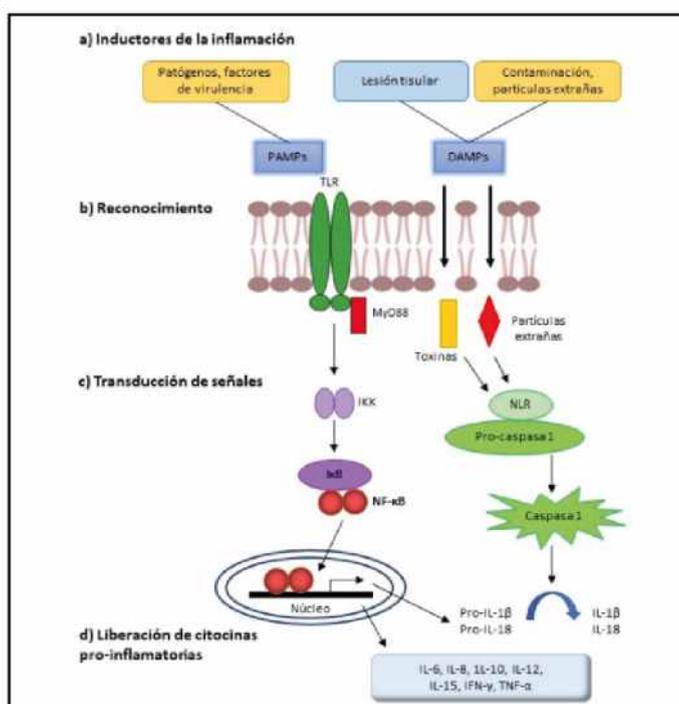
Dichos agentes pueden nombrarse de manera genérica como inductores (Fig. 1), puesto que inician la respuesta inflamatoria activando sensores especializados (receptores), los cuáles producen una respuesta con un conjunto de mediadores: aminas vasoactivas (histamina y serotonina), péptidos vasoactivos (cininas, fibrinopéptidos), fragmentos del complemento, mediadores lipídicos (eicosanoides, factor activador plaquetario), citoquinas, quimiocinas y enzimas proteolíticas (catepsinas, metaloproteasas de la matriz extracelular)(7).

Los microorganismos infecciosos si bien son los principales agentes que promueven la respuesta inflamatoria, una lesión física (en ausencia de infección) o una lesión química.

>> **Figura 1.** Inductores de la inflamación clasificados como exógenos y endógenos. Los inductores son las señales que inician la respuesta inflamatoria. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), patrones moleculares asociados a patógenos. DAMPs (damage-associated molecular patterns), patrones moleculares asociados al daño. Modificado de referencia 7.



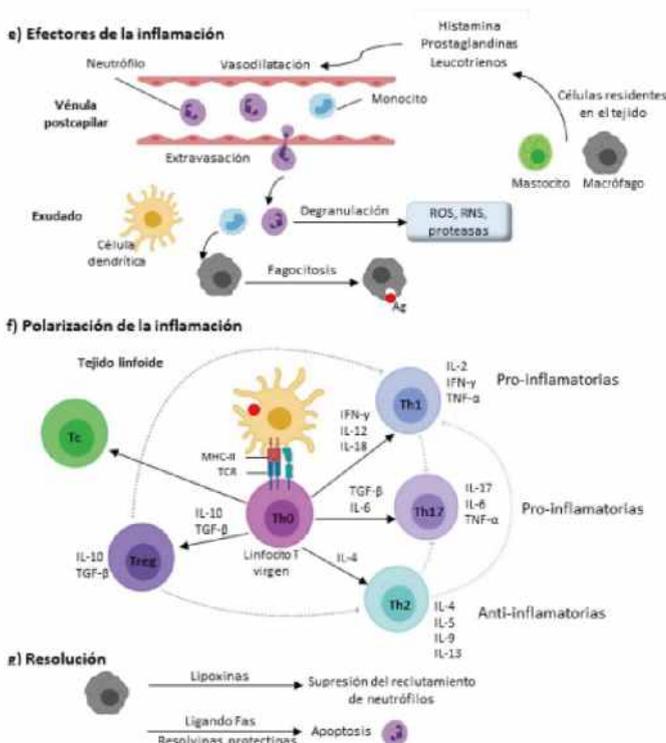
>> Figura 2. Elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación. **a)** Señales que inician y promueven la respuesta inflamatoria (inductores). **b)** Reconocimiento de la infección o el daño a través de los TLRs transmembranales y los NLRs intracelulares. **c)** Los TLRs activan la vía de señalización dependiente de MyD88 que involucra la fosforilación de la proteína inhibitoria I κ B por parte de IKK, NF- κ B es liberado y se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes. Las señales de los NLRs activan a la caspasa 1 para convertir citocinas a su forma activa. **d)** Una variedad de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias son producidas y liberadas para promover las funciones efectoras de la inflamación.



>> Figura 2. e) Los neutrófilos y monocitos migran al sitio de lesión por quimiotaxis, pasan entre las células endoteliales junto con proteínas del plasma y suero (exudado). Los mastocitos y macrófagos residentes en los tejidos promueven esta

migración por la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas, lo cual tiene un efecto rápido sobre la vasculatura, como la vasodilatación y la incrementada permeabilidad vascular. Los neutrófilos liberan ROS, RNS y proteasas para dañar a los patógenos. Los macrófagos y las células dendríticas participan en la fagocitosis de antígenos (Ag). **f)** Los fagocitos migran al tejido linfático para estimular a los linfocitos Th0 y diferenciarse en células efectoras (Th1, Th17 y Th2), regulatorias (Treg) y citotóxicas (Tc). Las flechas representan acción estimuladora y las punteadas acción inhibitoria. **g)** En la resolución de la inflamación ocurre cuando los neutrófilos promueven el cambio de leucotrienos producidos por los mastocitos y macrófagos a lipoxinas. El ligando Fas, las resolvinas y protectinas favorecen la apoptosis de neutrófilos. Figuras y estructura obtenida y modificada de referencia 1. La figura se construyó con ayuda del programa BioRender:

<https://biorender.com/>. tículas o contaminantes) también son potentes activadores de la inflamación; lo que sugiere que esta respuesta probablemente evolucionó como una adaptación general para hacer frente al tejido dañado o disfuncional (Fig. 2a).



La explicación por la cual, tanto una infección como un trauma pueden desarrollar una respuesta inflamatoria similar, es porque la infección sigue a la herida, lo cual implica que sería

ventajoso responder a un trauma como si ocurriera una infección. La idea más acertada es que tanto los patógenos y las heridas causan daño a las células y a los tejidos desencadenando respuestas similares (1).

La exposición a plomo como inductor de la inflamación

La presencia de mecanismos celulares, intracelulares y moleculares han sido propuestos para explicar el perfil toxicológico del plomo, como lo son el daño oxidativo y la eriptosis. A nivel molecular, la toxicidad por plomo involucra enlaces covalentes a proteínas, interacción con sitios estereoespecíficos de cationes divalentes como el calcio y el zinc, generación de metabolitos tóxicos y daño oxidativo (2, 8). El plomo entra a las células a través de canales de calcio y puede unirse a la calmodulina en el lugar del calcio alterando la función celular, de igual manera el plomo puede inhibir a la enzima ácido delta aminolevulínico deshidratasa (δ -ALAD) de tres maneras: 1) sustituyendo el zinc que tiene como cofactor, 2) interactuando con los grupos sulhidrilo de esta enzima formando mercáptidos, y 3) oxidándola (2). La inhibición de δ -ALAD resulta en un incremento de la concentración del sustrato ALA generando condiciones de oxidación y autooxidación que propician el aumento de ROS, las cuales interactúan con los lípidos de las membranas, este proceso se conoce como lipoperoxidación, donde uno de los productos principales es el malondialdehído, por lo que su medición se considera como marcador de daño oxidativo (9). No obstante, en trabajadores expuestos ocupacionalmente a plomo se han reportado cambios en las respuestas de subpoblaciones de células T, en las concentraciones de inmunoglobulinas y factores del complemento, y en la actividad quimiotáctica de leucocitos (10).

En la exposición a plomo las células o tejidos que producen señales de estrés, daño o disfunción por los mecanismos toxicológicos o bien por afectación a mecanismos de la respuesta inmune, podemos aludir a que tales células han sufrido daño y por consiguiente desencadenar una respuesta inflamatoria.

Etapas de la respuesta inflamatoria y mediadores que participan

La primera etapa de la cascada de la inflamación involucra el reconocimiento de la presencia de una infección o del daño (Fig. 2b), lo cual es logrado por la detección de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son moléculas o secuencias de moléculas de los patógenos y que son esenciales para su supervivencia. Por otro lado, las alarminas ó patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), son moléculas endógenas liberadas o expuestas por las células del hospedero que señalan daño o necrosis y son reconocidas también por el sistema inmune innato (1).

El reconocimiento de los patógenos o del daño se lleva a cabo por receptores transmembrana tipo Toll (TLRs, Toll-like receptors) y por los receptores que contienen secuencias repetidas de aminoácidos ricos en leucina y dominios de unión a nucleótidos intracelulares (Receptores NLRs, NOD-like receptors) (7). El reconocimiento y la unión de los ligandos a los TLRs activa la vía de señalización donde se activa el factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (Fig. 2c), este factor es encontrado en todos los tipos celulares y permanece inactivo cuando está unido a su proteína inhibitoria, I κ B. Sobre la transducción de señales, NF- κ B es translocado al núcleo una vez que es liberado de I κ B, y actúa regulando la transcripción cuando se une a sus genes blanco. Los NLRs intracelulares responden a un gran número de DAMPs que alertan al sistema inmune de la lesión celular y proporcionan una vía de señalización para identificar exposición a posibles toxinas o contaminantes del ambiente (Fig. 2c)(1).

Al activarse NF- κ B se lleva a cabo la transcripción y la traducción de genes, induciendo la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- (Fig. 2d). Las citocinas en conjunto con las quimiocinas y moléculas coestimuladoras (histamina, prostaglandinas, leucotrienos) son responsables de los cambios vasculares y además facilitan el reclutamiento de células efectoras de la sangre (monocitos y neutrófilos) hacia el sitio de lesión (1, 11).

Vasodilatación e incremento de permeabilidad vascular

Los cambios vasculares, o hemodinámicos, se manifiestan como constricción momentánea de los vasos sanguíneos de pequeño calibre presentes en el área de lesión. Esta vasoconstricción es seguida con rapidez por la vasodilatación de las arteriolas y las vénulas que irrigan la zona. Como resultado, el área se congestiona y se favorece el aumento de la permeabilidad capilar, donde las proteínas del plasma y el suero pasan a los tejidos (exudado) con la finalidad de diluir al agente agresor y favorecer la migración de leucocitos al sitio dañado (Fig. 2e)(6).

Quimiotaxis y migración de los fagocitos

Una vez que se incrementa la permeabilidad capilar continua la etapa celular; para que la movilización de leucocitos (extravasación de monocitos y neutrófilos) sea rápida se requiere la liberación de mediadores químicos y citocinas por parte de los mastocitos y macrófagos que se encuentran en los tejidos, a este proceso se denomina quimiotaxis. Los mediadores químicos activan a las células endoteliales de los capilares aumentando la expresión de moléculas de adherencia (integrinas, adhesinas) para favorecer la migración de los leucocitos entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (Fig. 2e)(1,6).

Los leucocitos emiten pseudópodos y atraviesan las paredes capilares mediante un movimiento ameboide y al salir de los capilares viajan a través del tejido guiados por el gradiente de concentración de las citocinas secretadas, los detritos bacterianos y celulares y las fracciones del complemento (C3a y C5a)(6).

Los neutrófilos son los primeros fagocitos que llegan al sitio de lesión y crean un ambiente citotóxico en el proceso llamado degranulación, en este proceso las ROS, especies reactivas de nitrógeno (RNS) y proteasas son liberadas de los gránulos por exocitosis, destruyen a los patógenos e inducen necrosis del tejido circundante para evitar una diseminación del patógeno, este mecanismo contribuye al daño en el tejido, generando mayor señalización y la migración de leucocitos

(Fig. 2e)(1).

Fagocitosis

Los neutrófilos, las células dendríticas (presentadoras de antígenos) y los macrófagos internalizan por endocitosis y degradan los agentes patógenos y los detritos celulares en el proceso denominado fagocitosis, donde se pueden identificar tres pasos:

1) opsonización, 2) internalización y 3) destrucción intracelular (6). El proceso de opsonización inicia con el contacto del agente patógeno, la célula dañada o el antígeno con la membrana de la célula fagocítica, si el antígeno está unido a un anticuerpo o al sistema del complemento la adherencia aumenta. Una vez reconocido el agente como extraño se produce la internalización, los pseudópodos de la célula fagocítica rodean y encierran la partícula en una vesícula fagocítica limitada por una membrana o fagosoma. En el citoplasma celular el fagosoma se une con un lisosoma que contiene moléculas antibacterianas y enzimas que pueden dirigir al microorganismo (12).

La destrucción intracelular de los patógenos se cumple a través las ROS, las RNS (óxido nítrico y peroxinitritos), ácido hipocloroso, así como de enzimas metabólicas como mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y sintasa del óxido nítrico (12).

El efecto neto de estas interacciones desde el contacto con el agente patógeno o el daño hasta el proceso de la fagocitosis culmina en los típicos signos cardinales de la inflamación: calor, hinchazón, enrojecimiento, dolor y pérdida de la función (1).

Polarización de la inflamación

Las funciones efectoras de la inflamación están reguladas por el sistema inmune adaptativo, las células dendríticas y los macrófagos migran a los tejidos linfoides y polarizan por primera vez a los linfocitos T helper vírgenes (Th0 ó CD4⁺), es decir, los fagocitos estimulan a los TCR de los Th0 al presentar y unir el antígeno a través de los receptores MHC clase II. Posteriormente las

células Th0 se diferencian en distintos fenotipos: en células Th1 (pro-inflamatorias), Th2 (anti-inflamatorias), Treg (regulatorias) y Th17 (pro-inflamatorias); sin embargo, dependiendo del tipo de patógeno y del daño, la población Th resultante pueden ser parcial hacia un determinado fenotipo. En efecto, las respuestas de Th1 y Th2 son antagonistas, representan un equilibrio entre los mecanismos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios que podrían influir sobre la resolución de la infección o del daño. Además, las células Treg moderan la proliferación de Th1 y Th2 por la secreción de IL-10 y TGF- β probablemente para disminuir el daño al tejido (1). Las células Th0 se diferencian por otra vía en el fenotipo Tc (citotóxicas o CD8⁺), las cuales contribuyen a atacar directamente a la célula infectada, maligna o dañada (Fig. 2f) (12).

Los linfocitos Th0 una vez estimulados son esenciales no solo para la activación de otros linfocitos T sino también para activación de otros macrófagos, células NK y linfocitos B. Para que los linfocitos B produzcan anticuerpos, tienen que ser activados por contacto directo con el antígeno y además por la interacción del antígeno a través de los linfocitos Th diferenciados, esta activación antígeno específica de las células B y T se lleva a cabo en los nodos linfoides y se conoce como selección clonal para la producción específica de anticuerpos que favorezca a la respuesta inmune (12).

Resolución de la inflamación

La última fase de la inflamación es su resolución, que es crítica para limitar el daño colateral al hospedero. Los macrófagos cuando son reclutados hacia el tejido dañado producen también prostaglandinas y leucotrienos, pero rápidamente cambian hacia la producción de lipoxinas, las cuales señalizan para bloquear el reclutamiento de neutrófilos e inhibir la quimiotaxis (1), además promueven el reclutamiento de monocitos de la circulación para remover las células dañadas e iniciar la remodelación del tejido (7). La secreción del ligando Fas, las resolvinas y las protectinas es crucial porque promueven la apoptosis de los neutrófilos y el comienzo de la reparación del tejido (1).

Patrones de inflamación: respuesta hipersensible, tolerancia y sinergia

Cuando el proceso inflamatorio no es regulado adecuadamente pueden generarse diferentes patrones de respuesta, una inflamación excesiva resultando en daño colateral excesivo, o bien, una función inmune que puede resistir o tolerar la infección resulta en una respuesta disminuida (1, 7).

Una respuesta de hipersensibilidad es cuando las células en una segunda exposición al estímulo patógeno, el sistema responde de manera intensa y exacerbada con respecto a la exposición inicial; la primera exposición de la célula al agente conduce a una red de señalización entre citocinas, células efectoras (células T y NK) y células blanco, el sistema queda sensibilizado y por tanto en una re-exposición al patógeno o incluso con otro patógeno diferente se genera una respuesta excesiva. En otras situaciones las células expuestas inicialmente al agente, induce una respuesta intensa donde las citocinas liberadas generan mecanismos de regulación negativa ya sea de manera paracrina o autocrina, debido a esta regulación en una posterior exposición ocurre una respuesta disminuida conduciendo a la supresión de la inflamación, este patrón se conoce como tolerancia (11).

La acción conjunta de citocinas, mediadores o inductores de inflamación puede generar una respuesta sinérgica, es decir, pueden actuar juntos para potenciar el efecto. Ejemplos de ello, son los casos del IFN- γ y el TNF- α que producen mayor expresión de moléculas MHC clase I (12), otro caso es cuando la concentración y el efecto del TNF- α aumentan exponencialmente con la presencia de IL-1 y el lipopolisacárido (LPS) (11).

Las formas o patrones de inflamación mencionados son procesos donde las citocinas inician, organizan y coordinan diferentes cambios funcionales dependiendo del estímulo y de su regulación, por tanto, generan fases fenotípicamente diferentes en el proceso inflamatorio.

La respuesta pro-inflamatoria y el estado pro-inflamatorio

La inflamación normalmente comienza en un área localizada, no obstante, dependiendo de la severidad de la infección o del daño, ésta puede propagarse a la periferia e incluso sistémicamente. La respuesta sistémica es desencadenada por citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), las cuales son liberadas a la circulación para provocar la fiebre y otros síntomas asociados, así como la secreción de proteínas de fase aguda. La inflamación en esta respuesta de fase aguda sistémica requiere más energía tanto para iniciarse como para mantenerse que la inflamación local (1).

El estado pro-inflamatorio puede definirse como una respuesta al daño que aumenta las citocinas pro-inflamatorias, que se vuelve un proceso constante que no ha sido resuelto y por tanto se presenta enfermedad.

Enfermedades con procesos pro-inflamatorios: artritis reumatoide y diabetes mellitus

En ausencia de infección, la inflamación incrementada es claramente mal adaptada y puede conducir a patologías inapropiadas, como enfermedades inflamatorias y de autoinmunidad. En estas enfermedades con procesos pro-inflamatorios se considera la magnitud de la respuesta inflamatoria puesto que una baja respuesta podría resultar en una respuesta inmune poco reactiva o deficiente, mientras que una respuesta excesiva conduciría a un daño colateral que causa serias patologías (1). El propósito de la respuesta inflamatoria es eliminar la fuente de daño y restaurar la funcionalidad del tejido, si sucede lo contrario, el hospedero se enfrenta a una resolución de la respuesta incompleta o inadecuada, si esta condición anormal es transitoria, entonces la respuesta de fase aguda permite regresar a la homeostasis, por el contrario, si la condición anormal es sostenida el estado inflamatorio cambia al sistema y desencadena patologías con presencia de una inflamación crónica (7).

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por factores de autoinmunidad, inflamación crónica sistémica y daño a las articulaciones (incluyendo la membrana sinovial, cartílago y hueso). En cuanto a la autoinmunidad, se mani-

fiesta como la producción de anticuerpos específicos para IgG (conocido como factor reumatoide) o para antipéptidos citrulinados. La inflamación crónica es apoyada por la inducción de la autoinmunidad y el desequilibrio entre citocinas pro- y anti-inflamatorias medidas en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con artritis (13). La inflamación sinovial desencadena la producción de citocinas pro-inflamatorias, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 por diferentes tipos celulares, macrófagos activados, fibroblastos sinoviales, linfocitos B y T, células NK, osteoblastos y osteoclastos, originando señalización paracrina y autocrina que conlleva a una mayor expresión de estas citocinas pro-inflamatorias, mayor reclutamiento y acumulación de células inmunes en el espacio sinovial, amplificando y perpetuando el proceso inflamatorio (14).

Así mismo, en pacientes con diabetes, enfermedad del tipo metabólica e inflamatoria, se han encontrado altas concentraciones de IL-6, TNF- α e IL-1 β . Los estudios sugieren que las citocinas pro-inflamatorias pueden inducir resistencia a la insulina, debido a que en el mecanismo de resistencia está involucrado la vía NF- κ B; en las células beta pueden estar presentes desordenes moleculares debido a la activación de NF- κ B o bien daños por la sintasa de óxido nítrico (iNOS), la cual es estimulada por citocinas pro-inflamatorias (15).

El modelo para explicar cómo el daño oxidativo se relaciona con los daños vasculares, renales y neurológicos en la diabetes mellitus es el siguiente; la hiperglicemia puede conducir a un incremento en las vías de auto-oxidación, el sorbitol, productos de glicación avanzada y la cadena respiratoria, todas ellas llevan a la producción del radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) que estimula la actividad de PKC y las vías de señalización de estrés. Estas señales de estrés inducen la mayor síntesis de NO^{\cdot} y aumento de citocinas, además las propias señales de estrés junto con la actividad de PKC contribuyen a incrementar la actividad de NADPH y NADH oxidasas. Estas últimas producen un incremento adicional de $O_2^{\cdot-}$ con la consecuente formación del $ONOO^{\cdot}$ (radical peroxinitrito) el cual ocasiona daño oxidativo a lípidos, proteínas y DNA, la suma de estos procesos resulta en la generación del daño vascular, nefropatías, neuropatías y retinopatías (16).

Si la disfunción del tejido no está causada por infecciones o lesiones se puede definir el término para-inflamación, la cual puede permanecer por un tiempo largo; la para-inflamación se ha derivado del prefijo *para-* que hace referencia a “al margen de”, y fisiopatológicamente se trataría de una respuesta adaptativa del tejido ante una condición de estrés o disfunción caracterizada como intermedia entre el estado basal y el estado inflamatorio propiamente dicho; las enfermedades humanas asociadas con esta condición pueden ser obesidad, diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide, aterosclerosis, asma y enfermedades neurodegenerativas, que pueden estar asociadas con factores como el estilo de vida tales como la dieta, la actividad física, el estrés emocional, la exposición a contaminantes ambientales y la edad (7).

¿Es la intoxicación por plomo una enfermedad pro-inflamatoria?

Los resultados de varios estudios indican que el plomo tiene un efecto negativo sobre el sistema inmune y que puede promover una respuesta pro-inflamatoria. Es posible que el plomo tenga efectos sobre mecanismos moleculares y bioquímicos involucrados en la respuesta pro-inflamatoria, por ejemplo, sobre citocinas, en la actividad y expresión de enzimas que participan en el proceso inflamatorio, células del sistema inmune o en la secreción de anticuerpos (17).

En la intoxicación por plomo el desequilibrio entre la producción de ROS y la respuesta antioxidante conduce al daño de estructuras celulares, especialmente a los fosfolípidos de membrana, este daño oxidativo puede desencadenar un proceso inflamatorio en el que pueden desarrollarse regulaciones y adaptaciones en vías de señalización intracelulares, que pueden dar pie a una inflamación crónica (18).

Efectos de la intoxicación por plomo sobre elementos del proceso pro-inflamatorio

En la toxicidad por plomo el sistema inmune es afectado, puesto que los cambios en las concentraciones de moléculas pro-inflamatorias, el daño a las células inmunitarias, la modificación de

respuestas celulares, son algunos de los efectos que tiene este metal en modelos celulares y animales (19, 20, 21). Diferentes estudios muestran la relación de moléculas y células de la respuesta inmune y pro-inflamatoria en poblaciones expuestas y en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo.

Citocinas

Las citocinas son moduladores del proceso inflamatorio, participan en una respuesta aguda como en una respuesta crónica en una compleja red de interacciones. La exposición a plomo puede generar cambios notablemente mayores en las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias (tormenta de citocinas), en trabajadores de cerámica, de fundidoras y de reciclado de baterías que tienen altas concentraciones de plomo en sangre, se han encontrado mayores concentraciones de TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-10 respecto a un grupo no expuesto (22, 23). De igual manera, mayores concentraciones de IL-8 y menores concentraciones de leptina (adipocina) se encontraron en un grupo de niños con elevadas concentraciones de plomo en sangre, quienes vivían cerca de una refinería de plomo (24). En contraste, investigadores han reportado concentraciones significativamente menores de IL-1 β y de IFN- γ en trabajadores de una fábrica de reciclaje de baterías (25).

La diferencia de resultados en los estudios de citocinas en la exposición a plomo es una evidencia de disfunciones en las que se involucra la interacción y comunicación entre células, la estimulación del movimiento de células hacia el sitio de daño (17), y los procesos regulatorios y autoregulatorios (adaptaciones) que propician y que sin duda están presentes en la intoxicación por plomo.

Enzimas involucradas en la respuesta proinflamatoria

La ciclooxigenasa (COX) y la lipoxigenasa (LOX) son enzimas que participan en el metabolismo del ácido araquidónico (AA), el cual proviene de los fosfolípidos de membrana por la acción de la fosfolipasa A₂ (PLA₂). Los mediadores lipídicos

producidos a partir del AA y que participan en la respuesta inflamatoria son: 1) prostanooides- prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano por parte de la COX-1 y -2, y 2) leucotrienos, hidroxicosanotetraenoides y lipoxinas por parte de la 5/12/15 LOX (26). Estudios *in vitro* indican que la exposición a plomo en células de músculo liso vascular induce mayor expresión de los genes *cPLA₂* y *COX-2* con la consecuente secreción de prostaglandina E_2 (*PGE₂*) (27). No obstante, en trabajadores con altas concentraciones de plomo se ha encontrado mayor actividad de *PLA₂* en eritrocitos relacionada al daño oxidativo causado por el plomo (28). Mujeres con exposición a plomo moderada del tipo ambiental, se determinaron metabolitos del AA en plasma: F_2-8 isoprostano por acción de la COX, ácido 9-hidroxi-10,12-octadecadienoico (9-HODE) y ácido 13-hidroxi-9,11-octadecadienoico (13-HODE), por acción de la 15-LOX, no encontrando cambios respecto al grupo no expuesto (17).

Proteínas de fase aguda

La proteína C reactiva (PCR) principalmente producida en el hígado y por células grasas en respuesta a citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6), reconoce microorganismos y células dañadas para su eliminación. Concentraciones elevadas de esta proteína se ha encontrado en trabajadores expuestos a componentes con plomo, encontrando una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y la concentración de PCR (29). Además, en el personal de una planta de reciclaje de baterías han encontrado niveles bajos de las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento, en comparación a un grupo no expuesto (30).

Células del sistema inmune

El plomo puede influenciar la producción y la actividad de células como granulocitos y monocitos, las actividades funcionales de estas células son reguladas por citocinas y NO , teniendo una función central en la respuesta inmune innata y adaptativa, la hipótesis sugiere que el plomo puede influenciar la respuesta inmune celular y humoral (4). La actividad quimiotáctica y la migración aleatoria de neutrófilos fue analizada en traba-

jadores de una recicladora de baterías, encontrando estos parámetros disminuidos respecto a un grupo no expuesto, lo que sugiere que la exposición al metal altera la reactividad de estas células que son componentes de la primera línea de defensa inmunitaria (30).

Estudios en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en la exposición a plomo sugieren alteraciones en linfocitos T. Investigadores encontraron en trabajadores expuestos respecto a no expuestos, una menor proliferación de linfocitos T y mayor liberación de IFN- γ ante una estimulación con fitohemaglutinina (31). En concordancia a estos resultados se ha reportado un menor conteo de linfocitos T CD4+ o linfocitos Th cooperadores en trabajadores con altas concentraciones de plomo en sangre (30). Además, en trabajadores de una fábrica de reciclaje de baterías se ha encontrado que los leucocitos en general presentan mayor apoptosis, un reflejo de daño celular debido posiblemente a los efectos directos e indirectos de la intoxicación, tal como el daño oxidativo o por el proceso inflamatorio crónico y que precisamente puede contribuir a una disfunción del sistema inmune (32).

Anticuerpos

La exposición a plomo es capaz de reducir las concentraciones de inmunoglobulinas en suero, lo cual dependerá de la dosis y duración de exposición. Sin embargo, la idea más aceptada de la distribución de las clases y subclases de anticuerpos (producidos por los linfocitos B activados o plasmocitos) en una exposición al plomo, está asociada a la alteración en la diferenciación de los linfocitos Th y la respuesta antígeno específica en la interacción con los linfocitos B para la activación de éstas (10). El efecto que tiene el plomo sobre esta respuesta inmune humoral se estudio en un grupo de niños expuestos a plomo y se observó que las niñas tuvieron concentraciones de IgG e IgM significativamente más bajas. En contraste, el impacto de la exposición a plomo ambiental en niños, quienes presentaron altas concentraciones de plomo correlacionó con altos niveles de anticuerpos IgA, IgG e IgM (17). Sin embargo, en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo también han encontrado niveles bajos de IgG e

IgM en comparación a un grupo no expuesto (30).

>>> CONCLUSIÓN

Los elementos celulares y moleculares tanto inmunológicos y fisiológicos presentes en el proceso de la respuesta inflamatoria son mecanismos fundamentales del organismo para la defensa ante agentes patógenos, daño o disfunción celular y tisular. El estudio de la respuesta aguda o crónica y su intensidad nos lleva a entender los fenómenos y patologías respecto al proceso pro-inflamatorio, desde el reconocimiento hasta la resolución y el porqué de la no resolución. Las enfermedades que son desencadenadas por desequilibrios en la respuesta inflamatoria o bien por patrones que alteran la función arroja una perspectiva de la complejidad del sistema y de las regulaciones por parte de las moléculas y células involucradas. La intoxicación por plomo aquí estudiada es una enfermedad crónica de la cual se conocen las manifestaciones clínicas y el daño molecular, sin embargo, al integrar los efectos que ocasiona el plomo sobre los elementos de la respuesta pro-inflamatoria y del sistema inmune, permitirá comprender los procesos de regulación o adaptaciones que se desarrollan ante el insulto de daño directo o indirecto ocasionado por la exposición al plomo. El tipo y grado de exposición al metal, el mayor o menor daño oxidativo, el estado antioxidante del individuo, la resistencia al daño y las medidas de seguridad por el personal ocupacionalmente expuesto son consideraciones que influyen al analizar los procesos de la respuesta inflamatoria en el fenómeno de la intoxicación por plomo en humanos.

>>> REFERENCIAS

Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ, (2012). Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43(1): 385–406.

Flora G, Gupta D, Tiwari A, (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), 47–58.

Calderón Salinas JV, Maldonado Vega M, (2008). *Contaminación e Intoxicación por Plomo*. Trillas. México.

Fenga C, Gangemi S, Di Salvatore V, Falzone L, Libra M, (2017). Immunological effects of occupational exposure to lead (Review). *Molecular Medicine Reports*, 15(5):3355–3360.

Tortora G, Derrickson B, (2006). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Medica Panamericana, 11ª edición. México.

Porth C, (2006). *Fisiopatología, Salud- enfermedad: un enfoque conceptual*. Médica Panamericana, 7ª edición. México.

Medzhitov R, (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435.

Aguilar-Dorado I, Hernández G, Quintanar-Escorza M, Maldonado-Vega M, Rosas-Flores M, Calderón-Salinas J, (2014). Eryptosis in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 281: 195–202.

Singh N, Kumar A, Kumar GV, Sharma B, (2018). Biochemical and molecular bases of lead induced toxicity in mammalian systems and possible mitigations. *Chemical Research in Toxicology* 15;31(10):1009-1021.

Dietert RR, Piepenbrink MS, (2006). Lead and immune function. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(4), 359–385.

Wallach D, (2016). The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 50, 105–114.

Bhagavan NV, Ha CE (2011) *Immunology Chapter 33*. En: *Essentials of Medical Biochemistry With Clinical Cases*. Academic Press Elsevier, 449-472.

McInnes IB, Schett G, (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, 7(6), 429–442.

Moelants EAV, Mortier A, Van Damme J, Proost P, (2013). Regulation of TNF-with a focus on rheumatoid arthritis. *Immunology and Cell Biology*, 91(6), 393–401.

Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF, (2014). A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Scientific World Journal*, 2014.

Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Quintanar-Escorza MA, (2013). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB*, 32(2), 53–66.

Metryka E, Chibowska K, Gutowska I, Falkowska A, Kupnicka P, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I, (2018). Lead (Pb) exposure enhances expression of factors associated with inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6).

Machoń-Grecka A, Dobrakowski M, Boroń M, Lisowska G, Kasperczyk A, Kasperczyk S, (2017). The influence of occupational chronic lead exposure on the levels of selected pro-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Human Experimental Toxicology*. 36(5), 467–473.

Villanueva MBG, Koizumi S, Jonai H, (2000). Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells after exposure to heavy metals. *Journal of Health Science*, 46(5), 358–362.

Flohe SB, Brüggeman J, Herder C, Goebel C, Kolb H, (2002). Enhanced proinflammatory response to endotoxin after priming of macrophages with lead ions. *Journal of Leukocyte Biology*. 71(3), 417–424.

Cheng YJ, Yang BC, Liu MY, (2006). Lead increases lipopolysaccharide-induced liver injury through tumor necrosis factor- overexpression by monocytes/macrophages: role of protein kinase C and P42/44 mitogen-activated protein kinase. *Environmental Health Perspectives*. 114(4), 507–513.

Di Lorenzo L, Vacca A, Corfiati M, Lovreglio P, Soleo L, (2007). Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and granulocyte colony-stimulating factor serum levels in lead-exposed smoker workers. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 20(2): 239–247.

Valentino M, Rapisarda V, Santarelli L, Bracci M, Scorcelletti M, Di Lorenzo L, Cassano F, Soleo L, (2007). Effect of lead on the levels of some immunoregulatory cytokines in occupationally exposed workers. *Human & Experimental Toxicology*, 26(7), 551–556.

Yang Y, Zhang X, Fu Y, Yang H, (2014). Leptin and IL-8: Two novel cytokines screened out in childhood lead exposure. *Toxicology Letters*, 227(3), 172–178.

Yücesoy B, Turhan A, Üre M, Imir T, Karakaya A, (1997). Effects of occupational lead and cadmium exposure on some immunoregulatory cytokine levels in man. *Toxicology*, 123(1–2): 143–147.

Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA, (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9(586):1–28.

Chang WC, Chang CC, Wang YS, Wang YS, Weng WT, Yoshioka T, Juo SHH, (2011). Involvement of the epidermal growth factor receptor in Pb²⁺-induced activation of cPLA2/ COX-2 genes and PGE₂ production in vascular smooth muscle cells. *Toxicology*, 279(1–3), 45–53.

Hernández G, Villanueva- Ibarra CA, Maldonado-Vega M, López-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderón-Salinas JV, (2019). Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 371(2019), 12–19.

Khan D, Qayyum S, Saleem S, Khan F, (2008). Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. *Toxicology and Industrial Health*, 24(9), 611–618.

Başaran N, Ündeger Ü, (2000). Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. *American Journal of Industrial Medicine* 38: 349-354.

Mishra KP, Singh VK, Rani R, Yadav VS, Chandran V, Srivastava SP, Seth PK, (2003). Effect of lead exposure on the immune response of some occupationally exposed individuals. *Toxicology*, 188(2–3), 251–259.

López-Vanegas NC, Hernández G, Maldonado- Vega M, Calderón-Salinas JV. (2020). Leukocyte apoptosis, TNF-α concentration and oxidative damage in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 391(2020), 114901.



El método más SIMPLE para detectar el *Helicobacter pylori*



>>> El *Helicobacter Pylori* actúa en el estómago aumentando la secreción de ácidos en algunos pacientes y debilitando la mucosa gástrica sobre la que se asienta.

Las complicaciones derivadas de la infección por esta bacteria son muy diversas: gastritis crónicas inespecíficas, úlceras duodenales y úlceras gástricas. Además, la infección es prevalente en pacientes con carcinoma y linfoma tipo MALT.

Ante la presencia de síntomas como dolor abdominal de localización epigástrica y periumbilical y/o vómitos se deben realizar estudios para confirmar o descartar la presencia de esta patología.

Se recomienda utilizar técnicas diagnósticas NO INVASIVAS como primera alternativa especialmente en niños y embarazadas:

- Test del aliento TAU KIT
- Detección de anticuerpos en suero, saliva y orina
- Determinación de antígeno en heces

El test de aliento TAU KIT es simple, confiable y permite al profesional realizar una toma de muestra de forma cómoda y segura. Este método diagnóstico tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% y es considerado el Gold Standard

para el seguimiento y control de la infección.

La endoscopia digestiva resulta ser una alternativa INVASIVA pero esencial al momento inicial para determinar el tipo de enfermedad gastroduodenal producida por la bacteria y realizar biopsias para exámenes histológicos, cultivo microbiológico, estudio de sensibilidad a antibióticos y test de ureasa rápida.

El profesional seleccionará la mejor técnica diagnóstica según criterio médico evaluando en forma personalizada al paciente.

TAU KIT es el método más simple para la detección de *Helicobacter Pylori*.



LABORATORIOS BACON

ventas@bacon.com.ar | www.bacon.com.ar
T: +54(11) 4709-0171 | W: +54(911) 2238-4208

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

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

Curso Online – El Laboratorio en el Servicio de Urgencias.

Fecha: Mayo a Diciembre 2021

Modalidad: ONLINE

Organiza: Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba

Info:

<https://cobico.com.ar/curso-online-el-laboratorio-en-el-servicio-de-urgencias/>

Curso: Toxicología Legal y Forense

Fecha: Mayo a Octubre 2021

Organiza: ABA

Modalidad: Online

Web: aba-online.org.ar

Curso: Infecciones Bacterianas, de la Clínica al Laboratorio

Fecha: Mayo a Octubre 2021

Organiza: ABA

Modalidad: Online

Curso Online – Diagnóstico Bacteriológico y su aplicación a casos clínicos 2021: resistencia antimicrobiana, infecciones en pacientes inmunocomprometidos y errores del laboratorio.

Fecha: Abril a Noviembre 2021

Modalidad: Online

Organiza: Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba

Info:

<https://cobico.com.ar/curso-online-diagnostico-bacteriologico-y-su-aplicacion-a-casos-clinicos-2021-resistencia-antimicrobiana-infecciones-en-pacientes-inmunocomprometidos-y-errores-del-laboratorio/>

Curso Online – Aspectos bioquímicos e inmunológicos de la Enfermedad Alérgica.

Fecha: Mayo a Julio 2021

Modalidad: Online

Organiza: Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba

Info:

<https://cobico.com.ar/curso-online-aspectos-bioquimicos-e-inmunologicos-de-la-enfermedad-alergica/>

“HERRAMIENTAS DEL LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO”. - Teórico práctico online

Fecha: 12 de julio

Organiza: ABA

Info: aba-online.org.ar

INVITACIÓN PREMIOS PROES FBA 2021

Fecha: 30 de agosto 2021

Base y condiciones: www.fba.org.ar

Tel: (54 -221) 4452060
Mail: proes@fba.org.ar

EL LABORATORIO CLÍNICO EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN. BASES FARMA-COGENÓMICAS DE LA TERAPÉUTICA (74-2). Curso virtual

Fecha: mayo a septiembre de 2021.
Organiza: Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires
Web: <http://www.ffyb.uba.ar/>

CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

Fecha: 5 de julio
Modalidad: Online
Organiza: ABA
Info: aba-online.org.ar

HERRAMIENTAS BÁSICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Fecha: 12 de Julio
Modalidad: Online
Organiza ABA
Info: aba-online.org.ar

CURSO DE AUTOINMUNIDAD - CLÍNICA Y LABORATORIO

Modalidad: Online
Fecha: 2 de Agosto
Organiza: ABA
Info: aba-online.org.ar

INVITACIÓN: XVII CONGRESO ARGENTINO DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL (SAFYBI)

Fecha: 19 de Junio al 22 de Octubre
Modalidad: Online
Info: info@safybi.org.

>>> PRESENCIALES NACIONALES

ExpoMedical 2020

Fecha: 2021
Lugar: El predio de exposiciones Centro Costa

Salguero está ubicado en el barrio de Palermo de la Ciudad de Buenos Aires

Modalidad: **REPROGRAMADO 2021**
Email: info@expomedical.com.ar
Tel: 4791-8001
Web: expomedical.com.ar

XXIV JORNADAS BIOQUÍMICAS del NOA

Fecha: 2021
Lugar: La Rioja
Modalidad: **REPROGRAMADO 2021**
Web: www.jornadasbioquimicasnoa.org
E-mail: jornadasbioqNOA2020@gmail.com

CALILAB 2020

Fecha: 2021
Lugar: Mar del Plata - Bs As
Modalidad: **REPROGRAMADA 2021**
Web: www.calilab.fba.org.ar

>>> INTERNACIONALES

XXIV IFCC - EFLM Euromedlab Munich 2021

Fecha: Junio 2021
Lugar: Munich Alemania
Email: info@rwgroup.com.ar
AACB 58TH ANNUAL SCIENTIFIC CONFERENCE
Fecha: Septiembre 2021
Lugar: Brisbane Australia
Email: conference@aacb.asn.au

XXV CONGRESO COLABIOCLI

Fecha: Marzo 30 al 2 de abril 2022
Lugar: León México
Mail: info@rwgroup.com.ar

XXV IFCC-EFLM WorldLab-Euro Medlab Rome

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

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

>>> Avan

Padre M. Ashkar N°688 - (CP 1672) Gral San
Martin, Bs As - Argentina
Tel: (54 11) 47542168 rot - Wpp: +54 911 6228
4796
Web: www.avan.com.ar - info@avan.com.ar

>>> 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

>>> 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

>>> Cromoion SRL

Central: Oporto 6125 - Ciudad de Buenos Aires -
Argentina

Planta Elaboradora Punta Alta, Prov. de Buenos
Aires

mail: reporte@cromoion.com
website: www.cromoion.com
Tel: +54 11 4644-3205/06
WhatsApp +54 9 11 4141-4365
Instagram @cromoion

>>> Cisma Laboratorios S.A

San Lorenzo 158, Tres Arroyos, Buenos Aires
Arg.
Tel: (+54) 2893 15406395 (+54) 2893 420867
Web: cismalab.com.ar
Email: cismalab@cismalab.com.ar

>>> Coya Sistemas SRL

Tel: (+54 0342) 455-1286 / 456-4842 / 417-2500
Iturraspe 2246, Santa Fe
Email: info@coyasistemas.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

>>> GLYM SOFTWARE S.R.L

Piedras 519 - 8- A, Capital Federal, República Argentina
Tel: Capital : +54 (011) 43314512 -- Mendoza + 54 (261) 4762331 - Córdoba +54 (351) 5685715 - Bahía Blanca + 54 (291) 4851101
administracion@glyms.com

>>> 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

>>> Laboratorio Bacon

Uruguay 136 (1603)
Villa Martelli, Buenos Aires
Tel: (54 11) 4709 0171
bacon@bacon.com.ar
www.bacon.com.ar

>>> MANLAB

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

>>> Meganalizar

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

>>> Montebio S.R.L.

Vera 575, Ciudad 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

>>> Siemens Healthineers

Julián Segundo Agüero N° 2830 (1605)
Munro, Buenos Aires
Tel.: +54 11 5432 6000
siemenshealthineers.ar.team@siemens-healthineers.com
Web: siemens-healthineers.com/ar/
Twitter: @SiemensHealthES

>>> Stamboulían Laboratorio

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

>>> 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.
Cromoion SRL

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

Biocientífica 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
Cromoion SRL
Biocientífica S.A

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
Cromoion SRL

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
Cromoion SRL

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.
Cromoion SRL

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.
Cromoion SRL
Micológia
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
Cromoion SRL

Toxicología y Forense

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Abbott Rapid Diagnostics
Biocientífica S.A.
Montebio S.R.L.
Tecnolab s.a.
Cromoion SRL

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.

Cromoion SRL

>>> 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.
Avan Tecnologías IVD

Laboratorio receptor de derivaciones

IACA LABORATORIOS

Laboratorio de Medicina
(acreditado bajo Norma ISO 15.189)

MANLAB

Stamboulian 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.

Biocientífica 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.

Cromoion SRL

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

GLYM SOFTWARE S.R.L

Avan Tecnologías IVD

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

Cromoion SRL

Biocientífica S.A

fincarossa

CASA DE VINOS



@fincarossa www.fincarossa.com.ar



Conocé nuestra finca

BUSCA NUEVOS CLIENTES POSICIONÁ TU MARCA

PUBLICÁ CON NOSOTROS

PARA MÁS INFO



261 681-6777



ventas@revistabioanalysis.com



www.revistabioanalysis.com

Revista

bioanálisis

www.revistabioanalysis.com